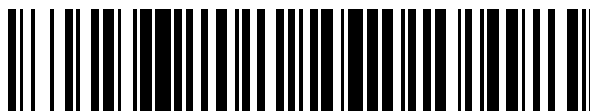


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 139**

51 Int. Cl.:

C07D 403/08 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2009 E 09759895 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2367815**

54 Título: **Derivados de piridazinona**

30 Prioridad:

23.12.2008 DE 102008062826

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

24.03.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 532 139 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridazinona

ANTECEDENTES DE LA 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 fosfatasa. 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-Oppenheim 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, Nº 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor SU11274 allí descrito, un compuesto de pirrol-indolina, es potencialmente adecuado para combatir el cáncer.

Otro inhibidor de quinasa Met para la terapia oncológica es descrito por J.G. Christensen y otros en *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55.

35 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 el Met contribuyen de forma considerable en el proceso maligno de diferentes formas de cáncer, por ejemplo en el caso del mieloma múltiple.

40 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.

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 individuales según la reivindicación 1, comprendidos por la fórmula I, los cuales 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.

5 La presente invención se orienta a un procedimiento para regular, modular o inhibir la quinasa Met 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 según la reivindicación 1 pueden emplearse también para el tratamiento de ciertas formas de cáncer. Asimismo, los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 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 indicados de la fórmula I según la reivindicación 1 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.

15 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 organismo.

Para identificar una vía de transmisión de señales y para comprobar las interacciones entre diferentes vías de transmisión de señales 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).

55 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 ^3H -ATP. 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).

- 5 Otros métodos de ensayo por inmunabsorción 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.).

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 peri anastomótica en caso de prótesis, restenosis después de angioplastia o colocación de stent y similares.

ESTADO DEL ARTE

Otros derivados de piridazina se describen en la solicitud WO 2007/065518 como inhibidores de quinasa Met.

Las tiadiazinonas se describen en las solicitudes DE19604388, WO2003/037349 WO2007/057093, así como WO2007/057092.

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.

En las solicitudes EP 0 738 716 A2 y EP 0 711 759 B1 se describen otras dihidropiridazinonas y piridazinonas como fungicidas e insecticidas.

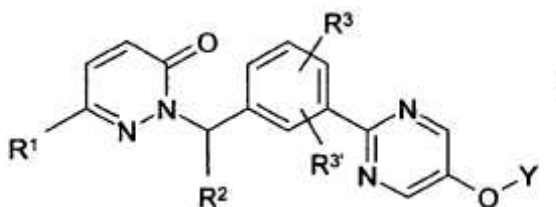
En la solicitud US 4,397,854 se describen otras piridazinonas como agentes cardiotónicos.

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

En la solicitud WO 2008/145243 se describen otros inhibidores de quinasa Met.

RESUMEN DE LA INVENCION

30 La presente invención hace referencia a compuestos aislados según la reivindicación 1, comprendidos por la fórmula I



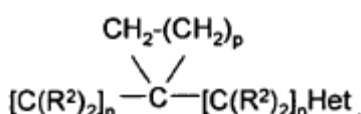
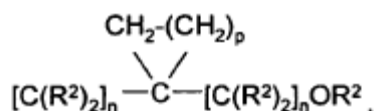
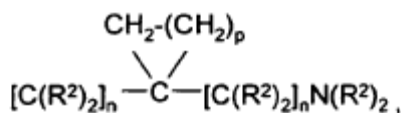
en donde

R^1 representa Ar, Het, A, OR^2 , $O[C(R^2)_2]_nAr$, $O[C(R^2)_2]_nHet$, $N(R^2)_2$, $NR^2[C(R^2)_2]_nAr$ o $NR^2[C(R^2)_2]_nHet$,

35 R^2 representa H o A',

R^3 , $R^{3'}$, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, Hal, A, OR^2 , CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , $SO_2N(R^2)_2$ o $S(O)_mA$,

Y representa $[C(R^2)_2]_nNR^2COZ$, $[C(R^2)_2]_nNR^2COHet^1$, $[C(R^2)_2]_nCyc[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $[C(R^2)_2]_nCyc[C(R^2)_2]_nOR^2$, $[C(R^2)_2]_nCyc[C(R^2)_2]_nHet^1$,



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

Z representa $CR^2(NR^2)_2CR^2(OR^2)A$,

10 Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por Hal, A, $[C(R^2)_2]_nOR^2$, $[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, SR^2 , NO_2 , CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , $SO_2N(R^2)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het, Het, $O[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, o $[C(R^2)_2]_nHet$, $NHCOOA$, $NHCON(R^2)_2$, $NHCOO[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $NHCOO[C(R^2)_2]_nHet$, $NHCONH[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $NHCONH[C(R^2)_2]_nHet$, $OCONH[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $OCONH[C(R^2)_2]_nHet$, $CONR^2[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $CONR^2[C(R^2)_2]_nHet$ y/o COA ,

15 Het representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear, binuclear o trinuclear con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser no sustituido o mono- di- o tri- sustituido por Hal, A, $[C(R^2)_2]_nOR^2$, $[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, SR^2 , NO_2 , CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , $SO_2N(R^2)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het¹, $[C(R^2)_2]_nHet^1$, $O[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $O[C(R^2)_2]_nHet^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^2)_2$, $NHCOO[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $NHCOO[C(R^2)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $NHCONH[C(R^2)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $OCONH[C(R^2)_2]_nHet^1$, CO-Het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

20 Het¹ representa un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o de O que puede ser mono- o di- sustituido por A, OA, OH, COOH, COOA, $[C(R^2)_2]_nCyc$, Hal y/o =O (oxígeno de carbonilo),

25 Het² representa 2-metoxicarbonil-pirrolidin-4-il, 2-carboxi-pirrolidin-4-il, 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-il, piperidin-4- il, morfolin-2- o 4-il, 1-isopropil-piperidin-4-il, 1-metil-piperidin-4-il, 4-piperazinil, 1-metil-pirrolidin- 2-il, 1-terc.-butoxicarbonil-piperidin-4-il, 1-etil-piperidin-2-il, 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il, 1-[2-(N,N-dimetilamino)-etil]-piperidin-4-il, 1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il, 1-aza-biciclo[2.2.2]oct- 3-il, tetrahidropiran-4-il, 1-formil-piperidin-4-il o 1-metil-1-oxi-piperidin-4-il,

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 en donde uno o dos grupos CH_2 no contiguos pueden ser reemplazados por O, NH, S, SO, SO_2 y/o por grupos $CH=CH$,

30 o

alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

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

Cyc representa cicloalquileo con 3-7 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 0, 1 ó 2,

n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

p representa 1, 2, 3, 4 ó 5,

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

Como compuestos indicados de la fórmula I según la reivindicación 1 se entienden además los hidratos y solvatos de esos compuestos y también las sales que pueden utilizarse farmacéuticamente.

- 10 Son objeto de la presente invención también las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros, así como los 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.

- 15 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.

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:

- 20 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.

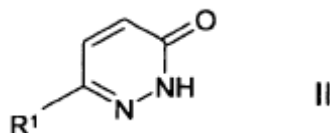
La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" comprende también las cantidades que son eficaces para mejorar el funcionamiento fisiológico normal.

- 25 Es además objeto de la invención la utilización de mezclas de los compuestos indicados de la fórmula I según la reivindicación 1, 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.

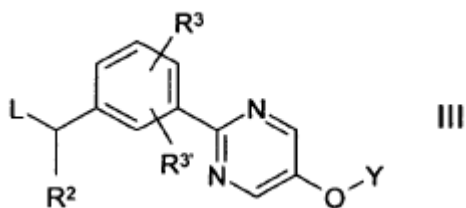
Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales, así como un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-10, así como sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

- 30 a) un compuesto de la fórmula II



en donde R¹ posee la representación indicada en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



en donde Y, R², R³ y R^{3'} 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

5 b) un radical Y se transforma en otro radical Y

i) acilando o alquilando un grupo amino,

ii) eterificando un grupo hidroxilo,

o

10 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.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden poseer uno o varios centros quirales y, por tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisómeras. La fórmula I comprende todas estas formas.

15 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 ejemplo 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.

20 Los compuestos iniciales de las fórmulas II y III por lo general son 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.

25 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.

30 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 trifluormetilsulfoniloxi) o aril-sulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferentemente fenil- o p- toilsulfoniloxi). 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.

35 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°, nor malmente entre -10° y 90° y en especial entre unos 0° y unos 70°.

5 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, cloroformo 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 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 nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

Se consideran especialmente preferentes el acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

10 Preferentemente, la reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III, en donde L representa OH, tiene lugar en una reacción de Mitsunobu, a través de la adición de por ejemplo trifenilfosfina y de un dialquil azodicarboxilato. Como disolvente se considera preferente el THF.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden obtenerse además transformando un radical R² en otro radical R², arilando por ejemplo un heterociclo en una reacción de Suzuki.

15 Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, además, pueden obtenerse al ser liberados de uno de sus derivados funcionales a través de solvólisis, en particular hidrólisis, o a través de hidrogenólisis.

20 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 B. BOC o CBZ).

25 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 hidroxifenilo contienen un grupo fenilo R''O- (en donde R'' representa un grupo protector de hidroxil).

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.

30 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 35 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, aralcoxicarbonilo. Son ejemplos de grupos acilo de esta clase alcanóilo, como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanóilo, como fenilacetilo; aroilo, como benzoilo o toluilo; arilóxicarbonilo, como POA; alcóxicarbonilo, como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetóxicarbonilo, BOC, 2-yodoetóxicarbonilo; aralquiloóxicarbonilo, como CBZ ("carbóbenzoxi"), 4-metóxicarbonilo, 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.

45 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 reacción deseadas; se consideran 50 preferentes los grupos con 1-20, en especial con 1-10 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos protectores de hidroxil, entre otros, terc.-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, 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)).

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 tricloro acético o ácidos sulfónicos como benceno 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°.

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, galacterato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, 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, cloroprocaína, 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, morfolina, 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.

Los compuestos de la presente invención que poseen 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 solubles en aceite.

Con relación a las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente, se consideran preferentes el acetato, tifluoracetato, 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.

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 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.

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, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición básica de compuestos ácidos acordes a la invención se producen debido a que la forma del ácido libre se pone 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 ácidos libres.

Si un compuesto acorde a la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente seguras 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.

Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" debe entenderse como un componente activo 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 del componente activo o de otra forma de sal del componente activo utilizada anteriormente, proporciona a la sustancia activa propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del componente activo puede también otorgar a este componente activo primero una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influenciar positivamente la farmacodinámica de este componente activo con respecto a su efectividad terapéutica en el organismo.

Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 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.

5 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad determinada de componente activo 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 del paciente; o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contengan una cantidad predeterminada de componente activo por unidad de dosis. Se consideran 10 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 un componente activo. Las formulaciones farmacéuticas de este tipo, asimismo, pueden ser producidas mediante un procedimiento conocido de forma general en el área farmacéutica.

15 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 el componente activo con el o los vehículos o adyuvantes.

20 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.

25 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 excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, 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.

30 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.

35 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, 40 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 45 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 50 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. Los compuestos acordes a la invención pueden ser combinados también con un excipiente inerte de flujo libre y ser 55 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.

- 5 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 polioxietileno, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.
- 10 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.
- 15 Los compuestos de la fórmula I, así como las sales, solvatos y los derivados de éstos fisiológicamente funcionales pueden ser administrados también en forma de sistemas de suministro de liposomas, por ejemplo como 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.
- 20 Los compuestos de la fórmula I, así como las sales, solvatos y los derivados de éstos fisiológicamente funcionales pueden administrarse 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, poliacetil, poli dihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.
- 25 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, el componente activo puede administrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe de modo general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).
- 30 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.
- 35 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, el componente activo puede ser empleado con una base de crema parafínica o que pueda mezclarse con agua. De forma alternativa, el componente activo puede ser formulado para formar una crema con una base de crema de agua en aceite o una base de aceite en agua.
- Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en el ojo figuran las gotas oftálmicas, donde el componente activo se encuentra disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en especial en un disolvente acuoso.
- 40 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.
- 45 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 aceites.
- 50 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.

5 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.

15 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.

20 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.

30 Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, y/o sus sales, tautómeros 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

35 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros 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.

40 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 sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

UTILIZACIÓN

45 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).

50 La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 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.

5 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.

10 La presente invención comprende además la utilización de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 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.

15 Se encuentra comprendida también la utilización de los compuestos de la fórmula I 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 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.

20 La presente invención comprende también la utilización de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 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.

25 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.

30 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).

35 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.

40 Por consiguiente, es objeto de la presente invención la utilización de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, así como de sus sales, tautómeros 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.

A este respecto se considera preferente la quinasa Met.

45 Se considera preferente la utilización de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, así como de sus sales, 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 que son influenciadas por la inhibición de las tirosina quinasas a través de los compuestos según la reivindicación 1.

50 Se considera como especialmente 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.

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 tiroides, 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 del adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de pecho.

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 mieloide crónica, de la leucemia linfática aguda y/o de la leucemia linfática crónica.

Los compuestos descritos de la fórmula I según la reivindicación 1 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. 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 aromatasas (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;

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

10 (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

15 (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.

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

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 Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-fluoruracilo Floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexate Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcicidina (Taiho)

<p>Inhibidores de topoisomerasa</p>	<p>Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantrona Irinotecan (CPT-11) 7-etil-10- Hidoxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget)</p> <p>Pixantrona (Novuspharma) Análogo de Rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)</p>	<p>Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho)</p> <p>Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang)</p> <p>KW-2170 (Kyowa Hakko)</p>
<p>Antibióticos antitumorales</p>	<p>Dactinomicina (Actinomicina D)</p> <p>Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolino- doxorubicina Mitoxantrona (Novantron)</p>	<p>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)</p>

ES 2 532 139 T3

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>BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)</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>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) Timestacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)</p>	<p>Mafosfamida (Baxter International)</p> <p>Apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)</p>
Inhibidores de farnesiltransferasa	<p>Arglabina (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)</p>	<p>Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)</p>

ES 2 532 139 T3

Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Trihidrocloruro de zosuquidar- (Eli Lilly) Bircodar-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-alfa	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)
Inmunomoduladores	Interferona Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna - adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchronax (CTL Immuno) Vacuna - Melanoma (CTL Immuno) p21-Vacuna -RAS (GemVax)	Terapia de dexasoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Trogen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) Beta-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógeno Estrógeno conjugado Ethinilestradiol Clotrianiseno Idenestrol Hidroxiprogesterona-caproato Medroxiprogesterona Testosterona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida

	<p>Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona</p>	<p>Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) 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>
Inhibidores de tirosina quinasa	<p>Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (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, Apton) Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor 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)</p>

	<p>heparanasa, Progen) Tasmilifen (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 IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (activador-inhibidor de plasminógeno, Wilex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de glutatión-S transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife) SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)</p>	<p>Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (CD20-anticuerpo, Genentech) Gemtuzumab (CD33-anticuerpo, Wyeth Ayerst) PG2 (reforzante de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal de triclosán, Endo) Triacetiluridina (profármaco-uridina, Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon) Doranidazol promotor de apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH) MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA) Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche) 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.

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).

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.

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 inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) no radiactivos 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.).

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 catálogo SMP200). En la placa de ensayo se pipetearon los componentes de la reacción de quinasa descrita más abajo.

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). 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)

40 50 μl de mezcla de quinasa Met/sustrato en búfer de ensayo;

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

Soluciones utilizadas:

- Búfer de ensayo:

50 mM de HEPES

45 cloruro de magnesio 3 mM

ortovanadato de sodio 3 μ M

cloruro de manganeso (II) 3mM

ditiotreititol (DTT) 1 mM

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

5 - Solución de interrupción:

Titriplex III (EDTA) 60 mM

- 33 P-ATP: Perkin-Elmer;

- Quinasa Met: Upstate, N° de catálogo 14-526, stock 1 μ g/10 μ l; actividad específica 954 U/mg;

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

10 Pruebas in vivo (FIG. 1/1)

Proceso experimental: ratones hembras Balb/C (criador: Charles River Wiga), al llegar tenían una edad de 5 semanas. Durante 7 días fueron aclimatadas a nuestras condiciones de mantenimiento. Después, a cada ratón se inyectaron subcutáneamente en la zona pélvica 4 millones de células de TPR-Met / NIH3T3 en 100 μ l de PBS (sin Ca^{++} ni Mg^{++}). Después de 5 días los animales se distribuyeron aleatoriamente en 3 grupos, de manera que cada grupo de 9 ratones tenía un volumen de tumor promedio de 110 μ l (rango: 55 - 165). Al grupo de control se administraron diariamente 100 μ l de vehículo (0, 25 % de metilcelulosa / búfer de acetato de 100 mM, pH 5.5), y a los grupos de tratamiento se administraron diariamente 200 mg/kg de "A56" o "A91" disueltos en el vehículo (con el mismo volumen de 100 μ l / animal) por medio de sonda gástrica. Después de 9 días los controles tenían un volumen promedio de 1530 μ l y el ensayo finalizó.

20 Medición del volumen del tumor: la longitud (L) y el ancho (B) se midieron con un calibre y el volumen del tumor se calculó según la fórmula $L \times B \times B / 2$.

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

Los compuestos "A18" y "A22" presentan un efecto antitumoral importante.

25 Todas las temperaturas, mencionadas anterior y posteriormente, se indican en $^{\circ}\text{C}$. 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 Rf en el gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

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

FAB (bombardeo con átomos rápidos) $(\text{M}+\text{H})^+$

ESI (ionización por electroespray) $(\text{M}+\text{H})^+$

APCI- MS (ionización química a presión atmosférica - espectrometría de masas) $(\text{M}+\text{H})^+$

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

FAB (bombardeo con átomos rápidos) $(\text{M}+\text{H})^+$

ESI (ionización por electroespray) $(\text{M}+\text{H})^+$

APCI- MS (ionización química a presión atmosférica - espectrometría de masas) $(\text{M}+\text{H})^+$

F. = punto de fusión

Métodos HPLC:

Análisis HPLC/MS

Se efectúan en una columna de 3 μ de silica rod, con un gradiente 210 por segundo de 20 a 100 % de agua/acetonitrilo / 0.01 % ácido trifluoroacético, con un flujo de 2,2 ml/min y detección a 220 nm.

5 Análisis HPLC (Método A)

Columna: Chromolith RP18e 100*3 mm

Flujo: 2 ml/min

Disolvente A: H₂O + 0,1 % ácido trifluoroacético

Disolvente B: acetonitrilo + 0,1 % ácido trifluoroacético

10 Gradiente 5 min

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

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

Análisis HPLC (Método B)

Columna: Chromolith RP18e 100*3 mm

15 Tasa de flujo: 2 ml/min

99:01 - 0:100 agua + 0,1%(Vol.) TFA: Acetonitrilo + 0,1%(Vol.) TFA

0,0 a 0,2 min: 99:01

0,2 a 3,8 min: 99:01---> 0:100

3,8 a 4,2 min: 0:100

20 Longitud de onda: 220nm

Análisis HPLC (Método C)

Columna: Chromolith RP18e 100*3 mm

Tasa de flujo: 2 ml/min

99:01 - 0:100 agua + 0,01%(Vol.) ácido fórmico : acetonitrilo +

25 0,01%(Vol.) ácido fórmico

0,0 a 0,2 min: 99:01

0,2 a 3,8 min: 99.0:01--> 0:100

3,8 a 4,2 min: 0:100

Longitud de onda: 220nm

30 Análisis HPLC (Método D)

Columna: Chromolith RP18e 100*3 mm

Tasa de flujo: 2 ml/min

99:01 - 0:100 agua + 0,05%(Vol.) ácido fórmico : acetonitrilo +

0,04%(Vol.) ácido fórmico

0,0 a 0,2 min: 99:01

5 0,2 a 3,8 min: 99:01---> 0:100

3,8 a 4,2 min: 0:100

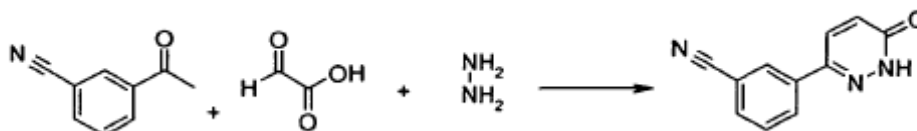
Longitud de onda: 220nm

Tiempo de retención Rt. en minutos [min].

Ejemplos para producir compuestos iniciales de piridazinona

10 Por lo general las piridazinonas son producidas según el procedimiento de W. H. Coates, A. McKillop, Synthesis 1993, S. 334.

A modo de ejemplo se considera la síntesis de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo:

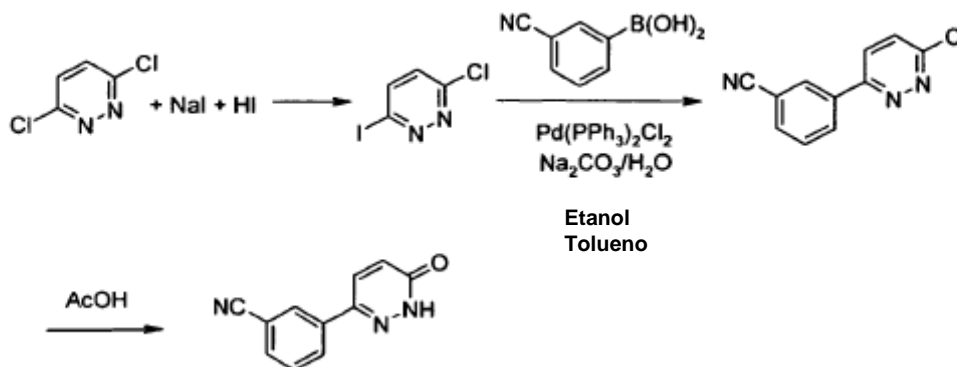


15 En una solución de 1278 g (8,80 mol) de 3-acetilbenzonitrilo en 1,5 l de ácido acético se introducen a modo de porciones 927 g (10,6 mol) de monohidrato de ácido glioxílico. La solución producida se calienta durante 18 horas a 95° C. Se deja enfriar hasta alcanzar 30° C y de forma sucesiva se agregan 7 l de agua y 899 ml (18,5 mol) de hidróxido de hidracinio. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a 95° C. Se deja enfriar hasta alcanzar 60° C, el precipitado producido se succiona y se lava con 5 l de agua y 2 l de acetona. El residuo se calienta en 5 l de acetona hasta el punto de ebullición y se succiona en caliente. El residuo se mezcla con 5 l de ácido acético y se calienta 2 horas mediante agitación hasta alcanzar los 90° C. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se succiona y se lava con acetona. El residuo se calienta nuevamente con 5 l de ácido acético hasta alcanzar los 90° C, se enfría a temperatura ambiente, se succiona, y el residuo se lava con acetona.

20

El residuo se seca en vacío: 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo como cristales de color beige; ESI 198.

25 Algunas piridazinonas pueden producirse de forma similar a lo indicado por A. J. Goodman y otros, Tetrahedron 55 (1999), 15067-15070. A modo de ejemplo se considera la síntesis alternativa de de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo:



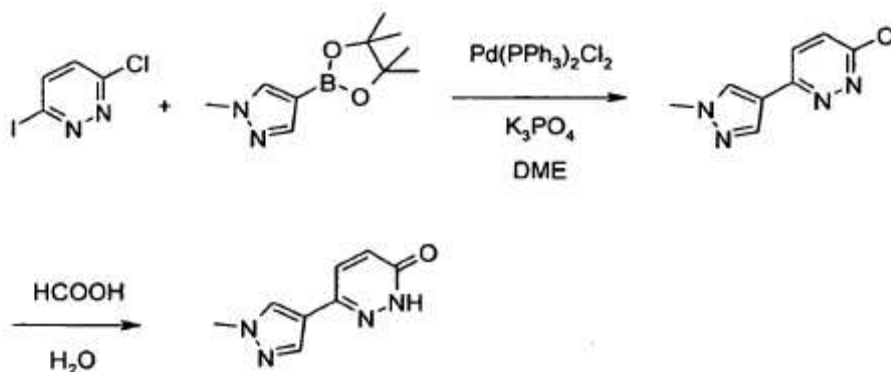
A una mezcla de 5,0 l de agua y 11,3 l de ácido de hidrógeno y yodo acuoso al 57 % en peso (75,2 mol) se agregan a modo de porciones 2,70 kg (18,0 mol) de yoduro de sodio a temperatura ambiente. A continuación, a la solución

5 mantenida a una temperatura de 20 °C se agregan a modo de porciones 2,00 kg (13,4 mol) de 3,6-dicloropiridazina. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 20 °C. La mezcla de reacción se mezcla con 10 l de terc.-butil.metil-éter y 4 l de agua. La fase orgánica se separa, se lava con agua y con una solución acuosa de sulfito de sodio. La fase orgánica se concentra, se mezcla con heptano, la sustancia sólida producida se succiona y se lava con heptano. El residuo se seca en vacío: 3-cloro-6-iodo-piridazina como cristales incoloros en forma de hojas; ESI 241.

10 Una solución de 240 mg (1,00 mmol) de 3-cloro-6-yodo-piridazina en 1 ml de tolueno, mantenida bajo nitrógeno, se mezcla con una solución de 212 mg (2,0 mmol) de carbonato de sodio en 1 ml de agua y la mezcla se calienta hasta alcanzar 80° C. Se agregan a modo de goteo 7,0 mg (0,010 mmol) de bis(trifenilfosfina)paladio(II)-cloruro y a continuación una solución de 147 mg (1,00 mmol) de 3-ciano-ácido fenilborónico. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se mezcla con agua, se succiona y se lava con agua. El residuo se seca en vacío: 3-(6-cloropiridazin-3-il)-benzonitrilo como cristales incoloros; ESI 216.

15 Una suspensión de 85 mg (0,396 mol) de 3-(6-cloropiridazin-3-il)-benzonitrilo en 0,5 ml de ácido acético se calienta hasta alcanzar 80° C y se agita 24 horas a esa temperatura. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se mezcla con agua y se succiona. El residuo se lava con agua y se seca en vacío: 3-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo como cristales incoloros.

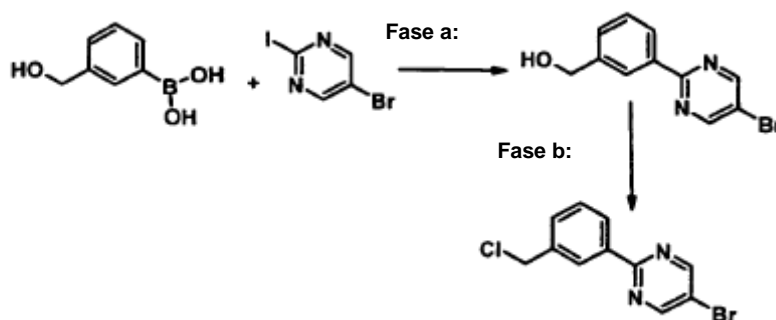
Algunas piridazinonas se producen según el siguiente procedimiento. A modo de ejemplo se considera la síntesis de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona:



20 Una solución de 815 g (3,39 mol) de 3-cloro-6-yodo-piridazina en 3,8 de 11,2-dimetoxietano se mezcla con 705 g (3,39 mol) de 1-metil-1H-pirazol-4-ácido borónico-pinacol éster y 1,44 kg de fosfato de tripotasio- trihidrato. La suspensión producida se calienta bajo nitrógeno mediante agitación a 80 ° C, y se agregan 59,5 g (85 mmol) de bis(trifenilfosfina)paladio(II)-cloruro. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 80°C. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se agregan 9 l de agua. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío: 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazina como cristales de color marrón; ESI 195.

30 Una suspensión de 615 g (2,90 mol) de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazina en una mezcla de 1,86 l de ácido fórmico y 2,61 l de agua se calienta mediante agitación a 80° C y se agita durante 28 horas a esa temperatura. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se mezcla con un poco de carbón activo y se succiona. El filtrado se lleva a un valor pH de 7 bajo refrigeración con hielo con sosa cáustica acuosa al 40 % en peso y se deja 16 horas a 6 ° C. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío: 6-(1- metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros; ESI 177.

Producción de 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina:



Fase a:

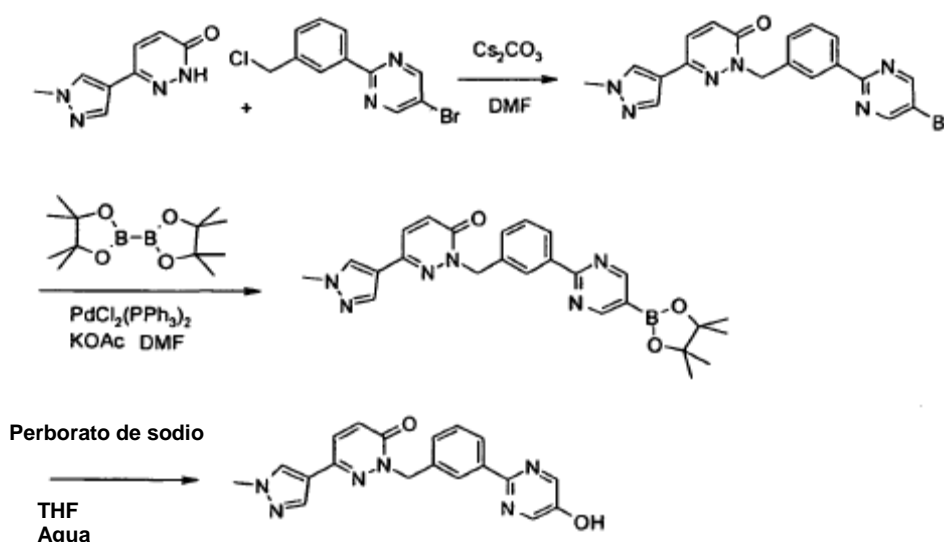
- 5 Una solución de 6,11 g (21,5 mmol) de 5-bromo-2-iodopirimidina, 3,91 g (25,7 mmol) de 3-(hidroximetil)-ácido fenilborónico y 9,11 g (42,9 mmol) de tripotasiofosfato-trihidrato en 120 ml de dioxano y 14 ml de agua, mantenida bajo nitrógeno, se mezcla con 750 mg (0,65 mmol) de tetrakis(trifenil-fosfina)-paladio y se agita 18 horas a 90°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se mezcla con terc.-butilmetil-éter y agua y se filtra mediante diatomita. La fase orgánica del filtrado 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.

Producto: 2,49 g; F. 114-117°; ESI: 265, 267 (M+H), HPL C: Rt. = 2,51 min (Método B).

10 Fase b:

80 g (302 mmol) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol se suspenden en 300 ml de diclorometano y bajo refrigeración se mezclan lentamente con 33 ml (453 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, se separa por destilación, co-evaporado 3 veces con tolueno y mezclado con dietil éter: cristales de color amarillo claro, F. 146-148°, HPLC: Rt. = 3,15 m in (Método B).

15 Producción de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona:



- 20 Una suspensión de 7,68 g (43,6 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en 90 ml de DMF se mezcla con 12,4 g (43,6 mmol) de 5-bromo-2-(3-clorometilfenil)pirimidina y 14,2 g (43,6 mmol) de carbonato de cesio y se agita 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agrega a 400 ml de agua. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío; 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona como cristales de color mostaza; F. 184°C; ESI 423, 425.

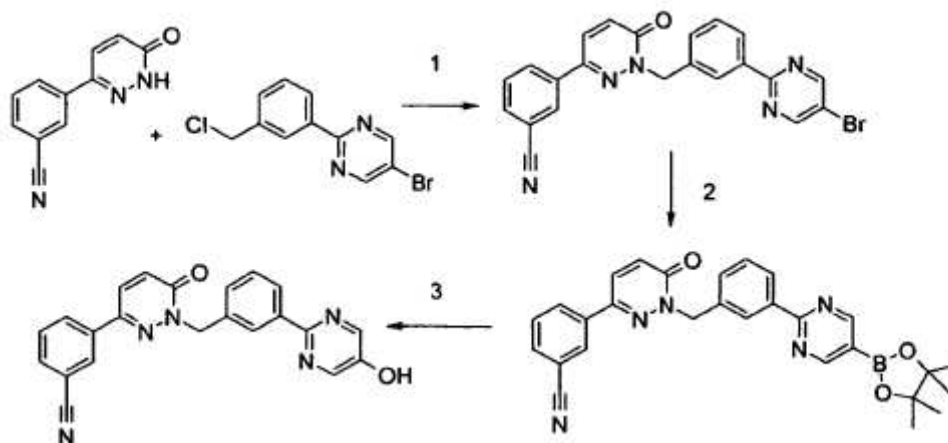
Una suspensión de 14,0 g (33,0 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en 65 ml de DMF se mezcla con 10,9 g (42,9 g) de bis(pinacolato)diboro y 9,72 g (99,0 mmol) de

acetato de potasio, y se calienta bajo nitrógeno hasta alcanzar 70° C. Después de agitar 15 minutos a esa temperatura se agregan 695 mg (0,99 mmol) de bis(trifenilfosfina)-paladio(II)-cloruro y la mezcla de reacción se agita 18 horas a 70° C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se agregan agua y diclorometano, se filtra mediante diatomita y la fase orgánica se separa. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio, se evapora y el residuo se recristaliza desde 2-propanol: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona como cristales de color gris; F. 204° C;

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1.34 (s, 12H), 3.87 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.05 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.52 (m, 2H), 7.80 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.35 (m, 1 H), 8.45 (bs, 1 H), 9.01 (s, 2H).

A una suspensión de 13,4 g (28,4 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en 55 ml de THF y 55 ml de agua se agregan bajo refrigeración por hielo, a modo de porciones, 8,50 g (85,1 mmol) de perborato de sodio y se agita 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se succiona mediante diatomita. El filtrado se concentra en vacío a aproximadamente la mitad del volumen original y se lleva a un valor de pH de 1 con 2 N ácido clorhídrico. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío: 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona como cristales de color levemente beige; F. 239° C; ESI 361.

Producción de 3-{1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo:



Fase 1:

En un matraz de una boca de 1000 ml, bajo atmósfera de gas inerte, 61,13 g de 3-cianofenilpiridazinona (0,31 mol) y 87,9 g de 5-bromo-2-(3-clorometilfenil)-pirimidina (0,31 mol) se disuelven en 610 ml de DMF y a continuación se mezclan con 111,11 g de carbonato de cesio (0,34 mol). La mezcla de reacción se agita durante 72 horas a 40°C. Para el procesamiento, se diluye con 600 ml de agua mediante agitación, el precipitado producido se lava con abundante agua y poco metanol, y se cromatografía mediante 1 kg de gel de sílice. Las fracciones del producto se combinan, se concentran en el evaporador rotativo hasta desecarse, y el producto se impregna con poco metanol, se succiona y se seca en vacío a 70 °C; F. 178-9 °C .

Fase 2:

En un matraz de tres bocas de 500 ml, bajo atmósfera de N₂, 35,57 g de 3-{1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo (0,08 mol), 26,43 g de bis(pinacolato)diborato (0,104 mol) y 23,75 g de acetato de potasio (0,240 mol) se suspenden en 165 ml de DMF absoluto, se calienta a 70 °C mediante agitación, a continuación se agregan 1,686 g de (PPh₃)₂PdCl₂ (2,4 mmol) y la carga de reacción se agita 6 horas a 70 °C, donde se forma una solución de color marrón oscuro. Para el procesamiento la mezcla de reacción a temperatura ambiente se diluye con 600 ml de agua mediante agitación y el precipitado producido se succiona. El precipitado obtenido se absorbe en 500 ml de diclorometano, se agita 2 veces con 200 ml de agua, se seca mediante sulfato de sodio y se concentra formando un residuo. El residuo se impregna en 200 ml de acetona, se succiona y se lava con poca acetona, F. 203-5 °C.

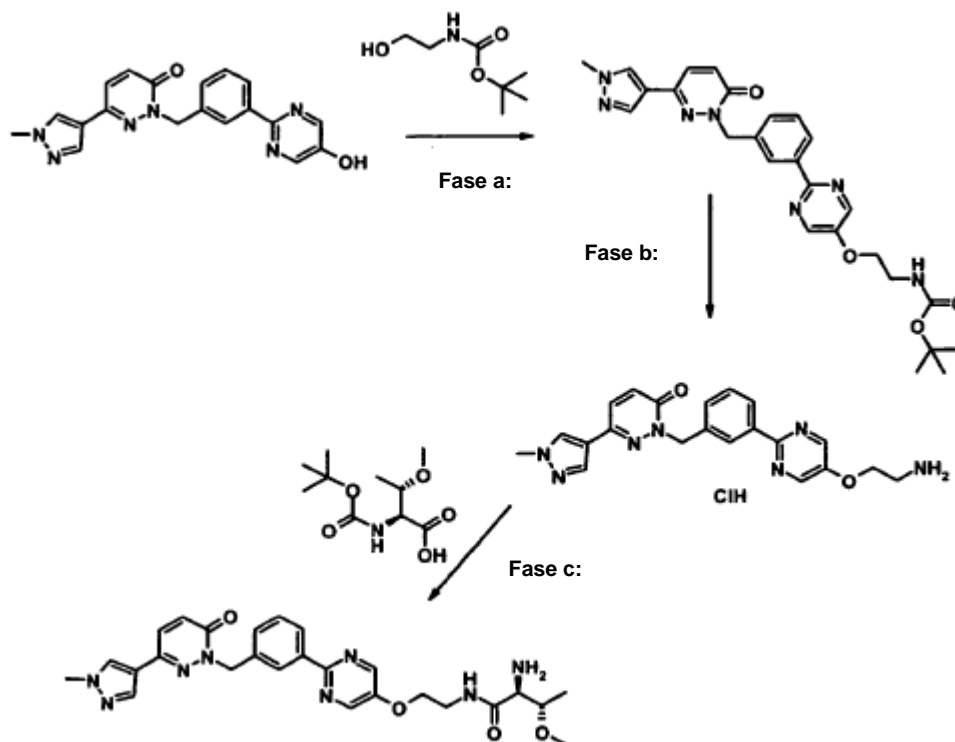
Fase 3:

En un matraz de una boca de 1000 ml, 50,46 g de 3-(6-oxo-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (102,7 mmol) y 33,81 g de perborato-tetrahidrato de sodio

5 (339 mmol) se agregan a una mezcla de 220 ml de THF y 220 ml de agua y se agita 2 horas a temperatura ambiente, donde se separa un precipitado claro. La mezcla de reacción se diluye con 800 ml de diclorometano, se agita con 500 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio, se seca mediante sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo hasta desecarse. El residuo se impregna en metanol, se succiona y se lava con dietil éter, F. 245-8 °C.

Ejemplos

Producción de (2S,3S)-2-amino-3-metoxi-N-[2-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-butiramida ("A1")



10 Fase a:

721 mg (2 mmol) de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona se disuelven en 10 ml de DMF y se mezclan con 1g (3 mmol) de trifetilfosfina unida con polímeros (3mmol/g) y 347 µl (2,2 mmol) de terc.-butil-N-(2-hidroxietil)carbamato. La mezcla de reacción se agita 15 minutos a temperatura ambiente y a continuación se mezcla con 705 mg (3 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita 3 horas a temperatura ambiente, se mezcla nuevamente con 500 mg (1,5 mmol) de trifetilfosfina unida con polímeros (3mmol/g) y 352 mg (1,5 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato, y se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se succiona mediante diatomita y se lava con poco metanol. El filtrado se evapora formando un residuo y se cromatografía en gel de sílice mediante cromatografía en columnas;

HPLC: Rt. = 2,83 min (Método C), ESI: 504 (M+H).

20 Fase b:

977 mg (1,94 mmol) de [2-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-ácido carbámico-terc.-butil éster ("B1") se disuelven en 10 ml de dioxano y se mezclan con 9,7 ml de 4 N HCl en dioxano. Se agita 8 horas a temperatura ambiente, el precipitado producido se succiona, se lava nuevamente con dioxano y se seca en vacío; HPLC: Rt. = 2,89 min (Método C), ESI: 404 (M+H).

25 Fase c:

100 mg (0,23 mmol) de 2-[3-[5-(2-amino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona hidrocloreuro, 58 mg (0,25 mmol) de (2S,3S)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-metoxi-ácido butírico, 66 mg (0,34 mmol)

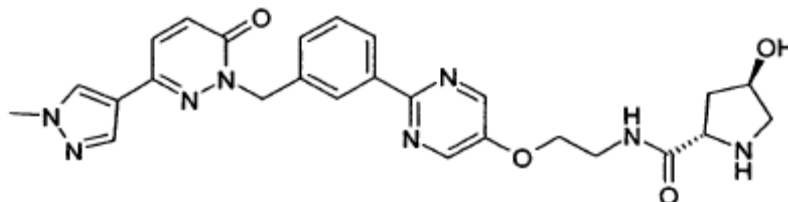
de EDCI, 41 mg (0,30 mmol) de HOBT se disuelven en 2 ml de DMF y se mezclan con 76 μ l (0,68 mmol) de 4-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita 18 horas a temperatura ambiente, se mezcla con acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se seca y se retira formando un residuo. El producto crudo se disuelve en 2 ml de dioxano y se mezcla con 2 ml de 4N HCl en dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente, se evapora y se purifica con HPLC preparativo.

HPLC: Rt. = 2,03 min (Metodo C), ESI: 519 (M+H). El producto "A1" se presenta como trifluoracetato;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.28 (s, 1 H), 8.24 - 8.15 (m, 3H), 7.88 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 9.6, 1 H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.05 (d, J = 9.6, 1 H), 5.33 (s, 2H), 4.23 (t, J = 5.6, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 1 H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.04 (d, J = 3.7, 1 H), 1.06 (d, J = 6.3, 3H).

10 Los siguientes compuestos se sintetizan de forma análoga a la producción de "A1":

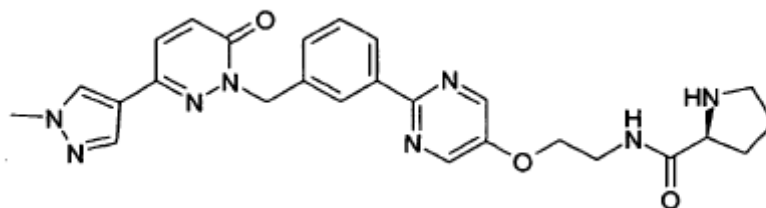
(2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-ácido carboxílico [2-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-amida ("A2")



HPLC: Rt. = 1,94 min (Método C), ESI: 517 (M+H); el producto se presenta como trifluoracetato;

15 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (m, 3H), 8.17 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 9.6, 1 H), 7.45 (dt, J = 7.6, 15.0, 2H), 7.05 (d, J = 9.6, 1 H), 5.33 (s, 2H), 4.80 - 4.45 (b, 1 H), 4.22 (t, J = 5.7, 2H), 4.14 (s, 1 H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (t, J = 8.2, 1 H), 3.49 (dd, J = 5.7, 11.5, 3H), 2.76 (dd, J = 7.6, 15.1, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 1 H), 1.72 - 1.58 (m, 1H).

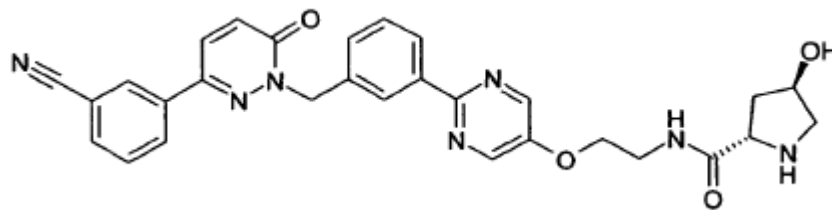
20 (S)-pirrolidin-2-ácido carboxílico -2-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-amida ("A3")



HPLC: Rt. = 2,00 min (Método C), ESI: 501 (M+H); el producto se presenta como trifluoracetato;

25 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.64 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (m, 3H), 7.89 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 9.6, 1 H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.06 (d, J = 9.6, 1 H), 5.33 (s, 2H), 4.23 (t, J = 5.6, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (dd, J = 5.5, 8.8, 1 H), 3.50 (d, J = 5.9, 2H), 2.81 (ddd, J = 3.7, 10.2, 16.6, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 3H).

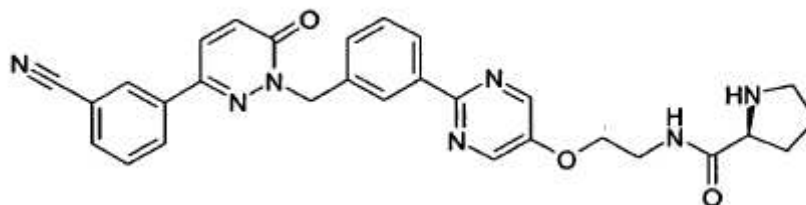
(2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-ácido carboxílico-[2-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-amida ("A4")



HPLC: Rt. = 2,41 min (Método B), ESI: 538 (M+H); el producto se presenta como trifluoracetato;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.65 (s, 1 H), 8.85 (t, 1 H), 8.63-8.74 (m, 3H), 8.38 (d, J = 8.6, 2H), 8.25 (m, 2H), 8.17 (d, J = 9.8, 1 H), 7.93 (d, J = 7.7, 1 H), 7.72 (t, J = 7.9, 1 H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.29 - 6.99 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.43 (s, 1 H), 4.27 (m, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.04 - 3.13 (m, 1 H), 2.33 - 2.17 (m, 1 H), 2.00 - 1.80 (m, 1H).

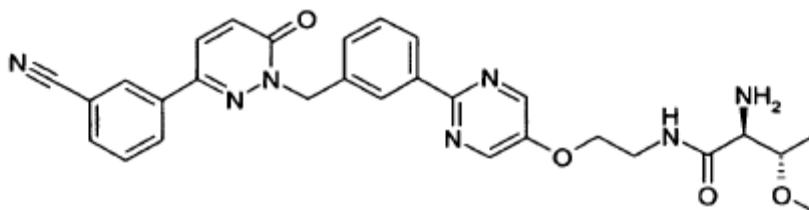
(S)-pirrolidin-2-ácido carboxílico-[2-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-amida ("A5")



10 HPLC: Rt. = 2,47 min (Método B), ESI: 522 (M+H); el producto se presenta como trifluoracetato;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.28 (s, 1 H), 8.79 (t, J = 5.5, 1 H), 8.66 (s, 2H), 8.55 (b, 1 H), 8.38 (d, J = 9.3, 2H), 8.28 - 8.21 (m, 2H), 8.17 (d, J = 9.8, 1 H), 7.93 (d, J = 7.7, 1 H), 7.72 (t, J = 7.9, 1 H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.7, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 3.32 - 3.11 (m, 1 H), 2.26 (dt, J = 10.4, 22.4, 1 H), 1.92 - 1.79 (m, 3H).

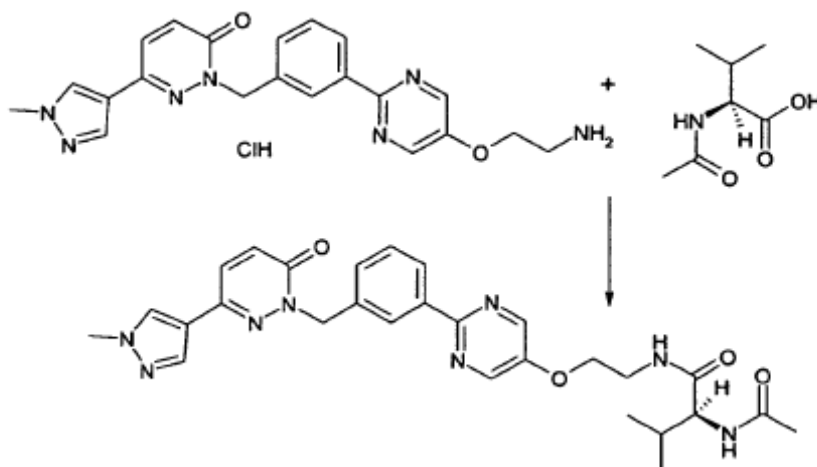
15 (2S,3S)-2-amino-N-[2-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-3-metoxibutiramida ("A6")



HPLC: Rt. = 2,47 min (Método B), ESI: 540 (M+H); el producto se presenta como trifluoracetato;

20 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.81 (t, J = 5.5, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.38 (d, J = 10.3, 2H), 8.28 - 8.22 (m, 2H), 8.12 - 8.22 (m, 4H), 7.92 (d, J = 7.8, 1 H), 7.72 (t, J = 7.9, 1 H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9.8, 1 H), 5.44 (s, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.2, 3H).

Producción de (S)-2-acetilamino-3-metil-N-[2-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-butiramida ("A7")



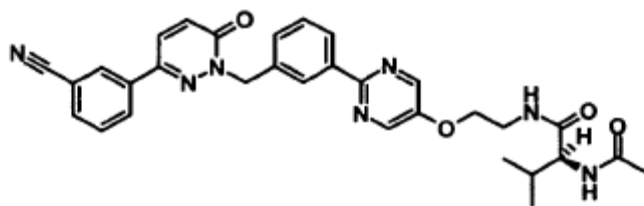
- 5 100 mg (0,23 mmol) de 2-[3-[5-(2-amino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona hidrocloreto, 43 mg (0,25 mmol) de (S)-2-acetilamino-3-metil-ácido butírico, 66 mg (0,34 mmol) de EDCI, 41 mg (0,30 mmol) de HOBt se disuelven en 2 ml de DMF y se mezclan con 76 μ l (0,68 mmol) de 4-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita 18 horas a temperatura ambiente, se mezcla con agua, y el precipitado se mezcla removiendo con metanol y diclorometano. El producto se seca en vacío.

HPLC: Rt. = 2,37 min (Método B), ESI: 545 (M+H);

- 10 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.62 (s, 2H), 8.28 (s, 1 H), 8.19 - 8.25 (m, 3H), 7.88 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 8.9, 1 H), 7.80 (d, J = 9.6, 1 H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.05 (d, J = 9.6, 1 H), 5.33 (s, 2H), 4.21 (t, J = 5.5, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 1 H), 3.58 - 3.37 (m, 2H), 1.91 (dt, J = 6.6, 13.6, 1 H), 1.85 (s, 3H), 0.82 (d, J = 6.8, 6H).

De manera análoga se obtiene

(S)-2-acetilamino-N-[2-(2-[3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5-iloxi)-etil]-3-metil-butiramida ("A8")

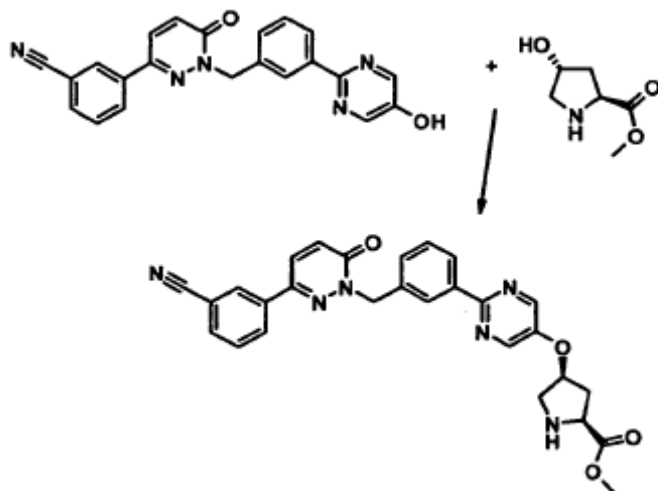


- 15 HPLC: Rt. = 2,76 min (Método B), ESI: 566 (M+H);

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.65 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.2, 2H), 8.17 (d, J = 9.8, 1 H), 7.91 (d, J = 7.6, 1 H), 7.72 (t, J = 7.7, 1 H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.7, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.15 (d, J = 7.0, 1 H), 3.43-3.61 (m, 2H), 1.95 (m, 1 H), 1.89 (s, 3H), 0.85 (d, J = 6.6, 6H).

Ejemplo de referencia:

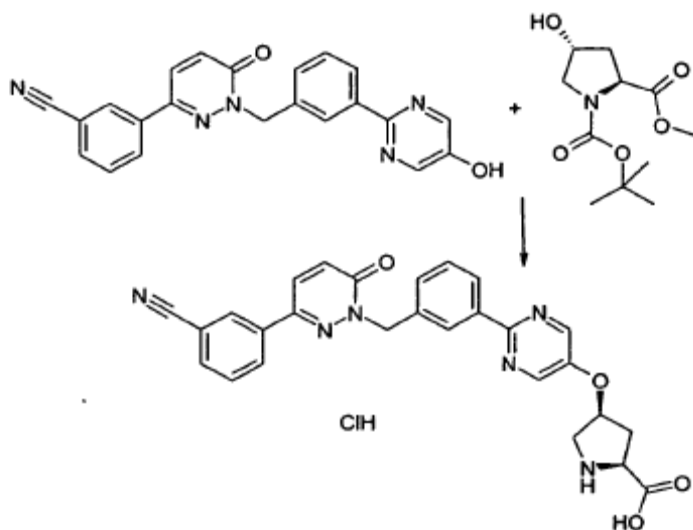
- 20 Producción de (2S,4S)-4-(2-[3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5-iloxi)-pirrolidin-éster metílico de 2-ácido carboxílico ("A9")



191 mg (0,5 mmol) de 3-{1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo se disuelven en 6 ml de DMF y se mezclan con 250 mg (0,75 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (3mmol/g) y 80 mg (0,55 mmol) de (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-éster metílico de 2-ácido carboxílico. La mezcla de reacción se agita 15 minutos a temperatura ambiente y a continuación se mezcla con 176 mg (0,75 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita 3 horas a temperatura ambiente, se mezcla nuevamente con 250 mg (0,75 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (3mmol/g) y 176 mg (0,75 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato, y se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se succiona mediante diatomita y se lava con poco acetonitrilo. El filtrado se evapora formando un residuo y se purifica con HPLC preparativo. HPLC: Rt. = 2,53 min (Método B), ESI: 509 (M+H); el producto se presenta como trifluoracetato.

Ejemplo de referencia:

Producción de (2S,4S)-4-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-pirrolidin-2-ácido carboxílico ("A10")



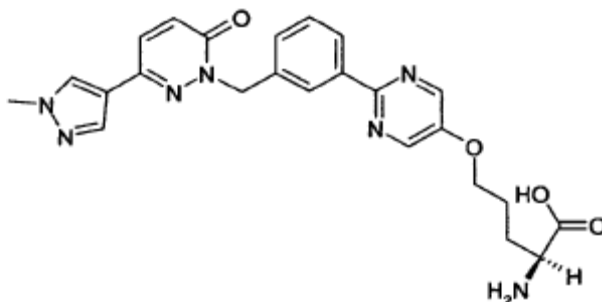
200 mg (0,52 mmol) de 3-{1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo se disuelven en 6 ml de DMF y se mezclan con 262 mg (0,79 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (3mmol/g) y 146 mg (0,58 mmol) de (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1 terc. butil éster de ácido1,2-dicarboxílico. La mezcla de reacción se agita 15 minutos a temperatura ambiente y a continuación se mezcla con 185 mg (0,79 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita 3 horas a temperatura ambiente, se mezcla nuevamente con 262 mg (0,79 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (3mmol/g) y 185 mg (0,79 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato, y se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se succiona mediante diatomita y se lava con acetato de etilo. El filtrado se mezcla con acetato de tilo, se lava con 1 N de HCl y solución

saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se purifica mediante HPLC preparativo. El producto intermedio se mezcla con 1 ml de 4N HCl en dioxano, se agita 15 horas a temperatura ambiente, se evapora y se purifica mediante HPLC preparativo.

HPLC: Rt. = 2,31 min (Método D), ESI: 494 (M+H); el producto se presenta como trifluoracetato.

5 De forma análoga se producen:

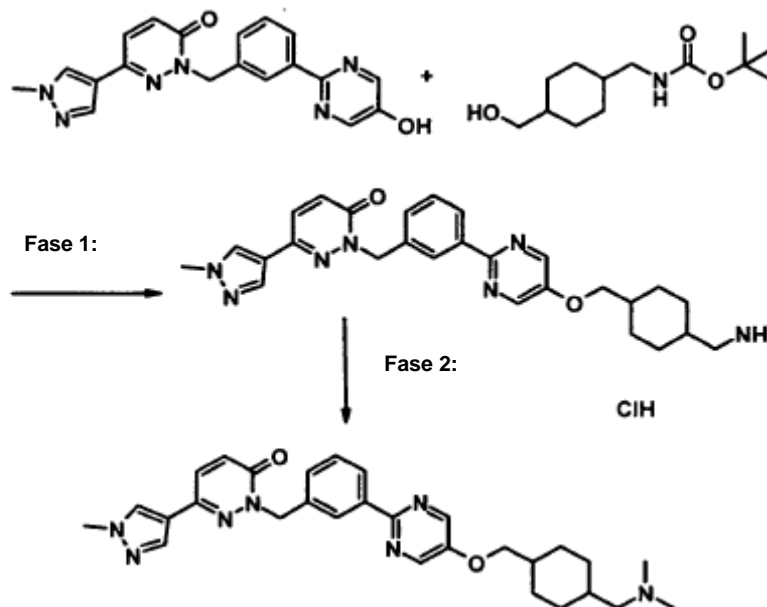
(S)-2-amino-5-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5- iloxi)-ácido valeriánico ("A11")



HPLC: Rt. = 2,04 min (Método D), ESI: 475 (M+H); el producto se presenta como trifluoracetato;

10 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.62 (d, J = 3.0, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.6, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.05 (d, J = 9.6, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.1, 2H), 3.87 (b, 3H), 3.17 (m, 2H), 1.87 (m, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 1H).

Producción de 2-{3-[5-(4-dimetilaminometil-ciclohexilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A 13")



15

Fase 1:

100 mg (0,28 mmol) de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona se disuelven en 6 ml de DMF y se mezclan con 277 mg (0,83 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (3mmol/g) y 78 mg (0,32 mmol) de (4-hidroxi-metil-ciclohexil-metil)-ácido carbamínico-terc.-butil éster (producción análoga a lo indicado en la solicitud WO2008/040934). La mezcla de reacción se agita 15 minutos a temperatura ambiente y a

20

continuación se mezcla con 196 mg (0,83 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita 3 horas a temperatura ambiente, se mezcla nuevamente con 277 mg (0,83 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (3mmol/g) y 196 mg (0,83 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato, y se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se succiona mediante diatomita y se lava con acetato de etilo. El filtrado se concentra y purifica con HPLC preparativo. El producto intermedio se mezcla con 1 ml de 4N HCl en dioxano, se agita 15 horas a temperatura ambiente y se evapora.

HPLC: Rt. = 2,19 min (Método C), ESI: 486 (M+H); el producto se presenta como hidrocloreuro.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.64 (d, J = 9.9, 2H), 8.28 (s, 1 H), 8.21 (m, 2H), 7.96 (b, 3H), 7.89 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 9.6, 1 H), 7.45 (m, 2H), 7.05 (d, J = 9.6, 1 H), 5.33 (s, 2H), 4.12 (d, J = 7.0, 1 H), 4.02 (d, J = 6.4, 1 H), 2.70 - 2.80 (m, 1 H), 2.70 - 2.59 (m, 1 H), 1.80-1.91 (m, 3H), 1.78 -1.69 (m, 1 H), 1.42 - 1.62 (m, 4H), 1.13 - 0.93 (m, 2H).

Fase 2:

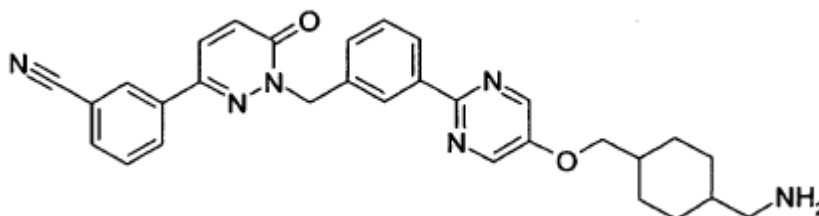
40 mg (0,077 mmol) de 2-{3-[5-(4-aminometil-ciclohexilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol- 4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A13a") se disuelven en 2 ml de ácido fórmico y se mezclan con 24 μl (0,31 mmol) de solución de formaldehído (35%). La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a 100°C. La mezcla de reacción se concentra y purifica con HPLC preparativo.

HPLC: Rt. = 2,25 min (Método D), ESI: 514 (M+H);

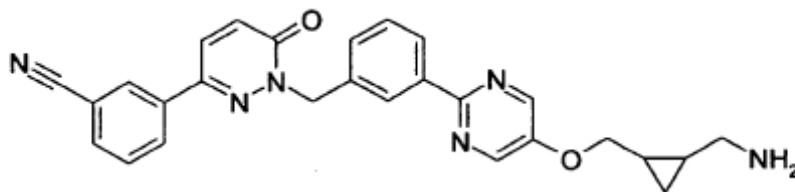
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.62 (d, J = 5.8, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, J = 4.7, 2H), 7.89 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 9.7, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 2H), 7.05 (d, J = 9.6, 1 H), 5.33 (s, 2H), 4.09 (d, J = 7.0, 1H), 4.00 (d, J = 6.3, 1 H), 2.13 - 2.07 (m, 6H), 0.82 - 2.10 (m, 12H).

De forma análoga se producen:

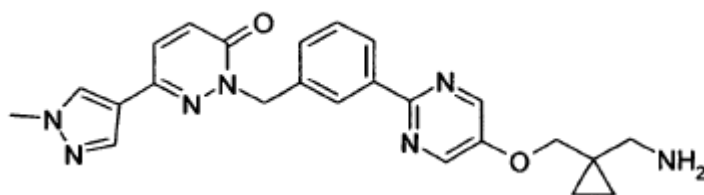
3-(1-{3-[5-(4-aminometil-ciclohexilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3- il)-benzonitrilo ("A13b")



3-(1-{3-[5-(2-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3- il)-benzonitrilo ("A13c")



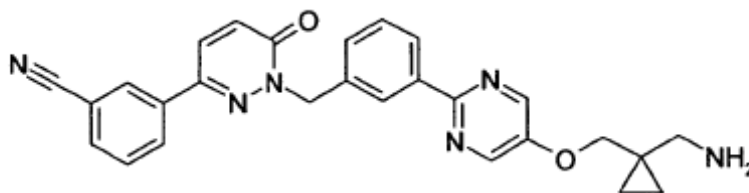
2-{3-[5-(1-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A14")



HPLC: Rt. = 2,01 min (Método D), ESI: 444 (M+H);

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.64 (s, 2H), 8.30 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 7.5, 2H), 8.05 (s, 3H), 7.89 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 9.6, 1 H), 7.53 - 7.37 (m, 2H), 7.06 (d, J = 9.6, 1 H), 5.33 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.94 (d, J = 5.6, 2H), 0.82 (d, J = 6.4, 2H), 0.72 (d, J = 5.2, 2H).

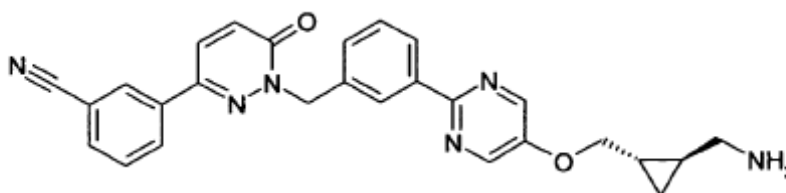
3-(1-{3-[5-(1-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A15")



HPLC: Rt. = 2,29 min (Método D), ESI: 465 (M+H);

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.33 - 8.41 (m, 3H), 8.22 - 8.26 (m, 2H), 8.17 (d, J = 9.8, 1 H), 7.93 (d, J = 7.8, 1 H), 7.72 (t, J = 7.9, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.7, 1 H), 5.45 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 0.65 (q, J = 6.5, 2H), 0.61 (q, J = 6.5, 2H).

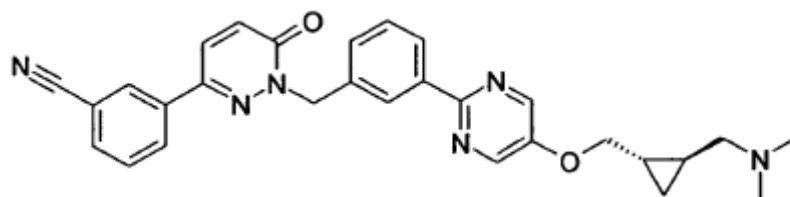
3-(1-{3-[5-((1S,2S)-2-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A16")



15 HPLC: Rt. = 2,29 min (Método D), ESI: 465 (M+H);

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.62 (d, J = 7.4, 2H), 8.42 - 8.30 (m, 3H), 8.21-8.27 (m, 2H), 8.16 (d, J = 9.8, 1H), 7.92 (d, J = 7.8, 1 H), 7.71 (t, J = 7.9, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9.8, 1 H), 5.44 (s, 2H), 4.16 (dd, J = 6.5, 10.4, 1 H), 4.00 (dd, J = 7.4, 10.5, 1 H), 2.67 (d, J = 7.1, 2H), 1.26 (s, 1 H), 1.05 (s, 1 H), 0.69 - 0.57 (m, 2H).

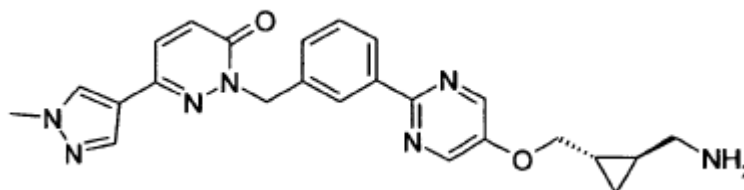
20 3-(1-{3-[5-((1S,2S)-2-dimetilaminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A17")



HPLC: Rt. = 2,34 min (Método D), ESI: 493 (M+H); el producto se presenta como sal de formiato;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.62 (s, 2H), 8.37 (d, J = 10.0, 2H), 8.20-8.31 (m, 3H), 8.16 (d, J = 9.8, 1 H), 7.92 (d, J = 7.8, 1 H), 7.72 (t, J = 7.9, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9.7, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.04 - 4.12 (m, 2H), 2.37 (dd, J = 6.1, 12.5, 1 H), 2.25 (d, J = 4.0, 6H), 2.18 (dd, J = 7.2, 12.5, 1 H), 1.12 (s, 1H), 0.95 (s, 1 H), 0.69 - 0.58 (m, 1 H), 0.49 (dt, J = 4.9, 9.7, 1H).

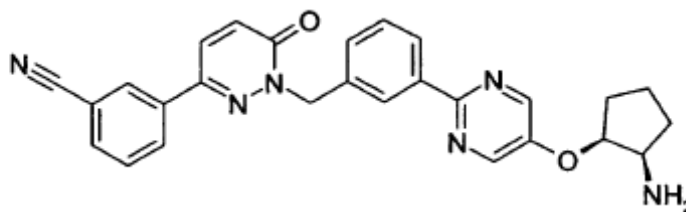
- 5 2-{3-[5-((1S,2S)-2-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A18")



HPLC: Rt. = 2,04 min (Método C), ESI: 444 (M+H);

- 10 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.20 - 8.25 (m, 2H), 7.95 (b, 3H), 7.89 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 9.6, 1 H), 7.53 - 7.38 (m, 2H), 7.05 (d, J = 9.6, 1 H), 5.33 (s, 2H), 4.21 (dd, J = 6.3, 10.5, 1 H), 4.01 (dd, J = 7.5, 10.5, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 1.36 (d, J = 4.2, 1 H), 1.11 (s, 1 H), 0.77 - 0.65 (m, 2H).

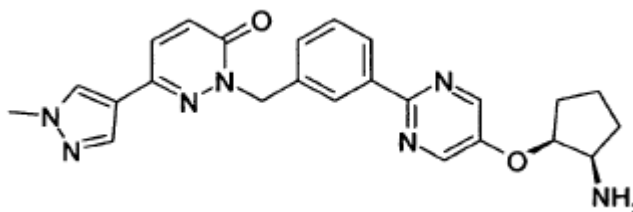
3-(1-{3-[5-((1S,2R)-2-amino-ciclopentiloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A19")



HPLC: Rt. = 1,93 min (Método C), ESI: 465 (M+H); el producto se presenta como formiato;

- 15 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.66 (s, 2H), 8.38 (d, J = 8.1, 2H), 8.28 (s, 1 H), 8.27 - 8.19 (m, 2H), 8.17 (d, J = 9.8, 1 H), 7.92 (d, J = 7.7, 1 H), 7.72 (t, J = 7.9, 1 H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9.7, 1 H), 5.44 (s, 2H), 4.84 - 4.72 (m, 1 H), 3.43 (dd, J = 7.8, 12.2, 1 H), 2.05 (dd, J = 6.2, 11.6, 1 H), 1.98 - 1.72 (m, 3H), 1.68 - 1.51 (m, 2H).

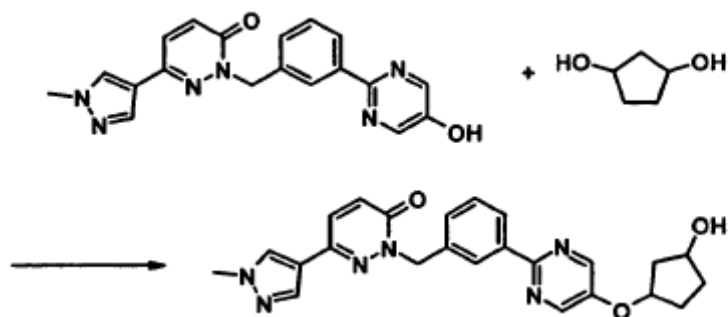
2-{3-[5-((1S,2R)-2-amino-ciclopentiloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A20")



- 20 HPLC: Rt. = 1,99 min (Método C), ESI: 444 (M+H); el producto se presenta como hidrocloreuro;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.69 (s, 2H), 8.30 (s, 3H), 8.21 - 8.25 (m, 2H), 7.89 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 9.6, 1 H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.05 (d, J = 9.6, 1 H), 5.34 (s, 2H), 4.99 (d, J = 2.5, 1 H), 3.70 (s, 1 H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.86 (t, J = 9.9, 3H), 1.67 (d, J = 9.1, 1H).

- 25 Producción de 2-(3-[5-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A22")



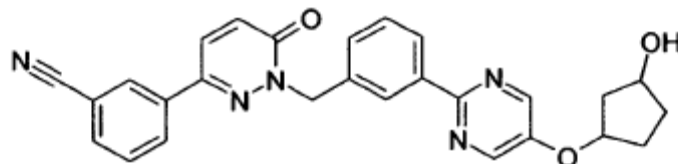
5 100 mg (0,28 mmol) de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona se disuelven en 6 ml de DMF y se mezclan con 277 mg (0,83 mmol) de trifetilfosfina unida con polímeros (3mmol/g) y 33 mg (0,32 mmol) de 1,3-ciclopentadiol. La mezcla de reacción se agita 15 minutos a temperatura ambiente y a continuación se mezcla con 196 mg (0,83 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agitó 3 horas a temperatura ambiente, se mezcló nuevamente con 277 mg (0,83 mmol) de trifetilfosfina unida con polímeros (3mmol/g) y 196 mg (0,83 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato, y se agitó 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se succiona mediante diatomita y se lava con acetonitrilo. El filtrado se concentra y purifica con HPLC preparativo.

10 HPLC: Rt. = 2,46 min (Método C), ESI: 445 (M+H);

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.57 (s, 2H), 8.28 (s, 1 H), 8.21 (t, J = 3.7, 2H), 7.89 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 9.6, 1H), 7.53 - 7.37 (m, 2H), 7.05 (d, J = 9.6, 1 H), 5.33 (s, 2H), 5.00 - 4.87 (m, 1H), 4.66 (dd, J = 3.9, 9.7, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1 H), 3.87 (s, 3H), 2.39 (dt, J = 6.9, 14.0, 1 H), 2.08 - 1.97 (m, 1 H), 1.89 (dt, J = 7.0, 13.1, 1 H), 1.80 - 1.54 (m, 3H).

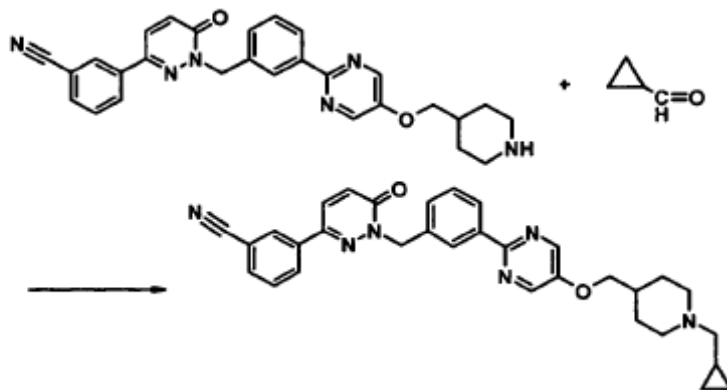
15 De manera análoga se obtiene:

3-(1-{3-[5-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3- il)-benzonitrilo ("A23")



HPLC: Rt. = 2,84 min (Método C), ESI: 466 (M+H);

20 Producción de 3-(1-{3-[5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3- il)-benzonitrilo ("A24")



130 mg (0,185 mmol) de 3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin- 3-il)-benzotrilo (liberado del hidrocloreto a través de suspensión en THF y extracción con 1 N NaOH)), 28 µl (0,37 mmol) de ciclopropano carboxaldehído y 78 mg (0,37 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio se disuelven en 10 ml de THF y se mezclan con 200µl de ácido acético. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas a 40°C. La mezcla de la reacción se succiona y se lava con THF. El filtrado se concentra y purifica con HPLC preparativo.

HPLC: Rt. = 2,66 min (Método B), ESI: 533 (M+H);

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.09 (b, 1 H), 8.67 (s, 2H), 8.39 (d, J = 7.1, 2H), 8.22-8.26 (m, 2H), 8.18 (d, J = 9.8, 1 H), 7.94 (d, J= 7.8, 1H), 7.73 (t, J = 7.9, 1 H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.17 (d, J = 9.7, 1 H), 5.46 (s, 2H), 4.13 (d, J = 6.0, 2H), 3.61 (d, J = 11.2, 2H), 3.05 - 2.91 (m, 4H), 2.16 -1.75 (m, 3H), 1.59 (dd, J = 11.4, 24.4, 2H), 1.08 (s, 1 H), 0.72 - 0.60 (m, 2H), 0.38 (q, J = 4.5, 2H).

Datos farmacológicos

Tabla 1 Inhibición de quinasa Met (ensayo de enzima y/o ensayo de célula)

Nº del compuesto	IC ₅₀ (enzima)	IC ₅₀ (célula)
"A1"	A	
"A2"	A	
"A3"	A	
"A4"	A	
"A5"	A	
"A6"	A	
"A7"	A	
"A8"	A	
"A11"	A	
"A13"	A	
"A13a"	A	
"A13b"	A	
"A13c"	A	
"A14"	A	
"A15"	A	
"A16"		
"A17"	A	
"A18"	A	
"A19"	A	
"A20"	A	

Nº del compuesto	IC ₅₀ (enzima)	IC ₅₀ (célula)
"A22"		
"A23"	A	
"A24"	A	
IC ₅₀ : 10 nM-1 µM = A 1 µM-10 µM = B >10 µM = C		

Los siguientes ejemplos hacen referencia a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

- 5 Una solución de 100 g de un componente activo de la fórmula I según la reivindicación 1 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

- 10 Una mezcla de 20 g de un componente activo de la fórmula I según la reivindicación 1 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.

Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución a partir de 1 g de un componente activo de la fórmula I según la reivindicación 1, 9,38 g de NaH₂PO₄ • 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ • 12 H₂O 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.

Ejemplo D: Pomada

Se mezclan 500 mg de un componente activo de la fórmula I según la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina, en condiciones asépticas.

20 Ejemplo E: Comprimidos

Una mezcla de 1 kg de componente activo de la fórmula I según la reivindicación 1, 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 componente activo.

Ejemplo F: Grageas

- 25 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

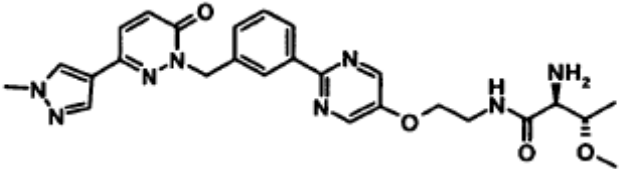
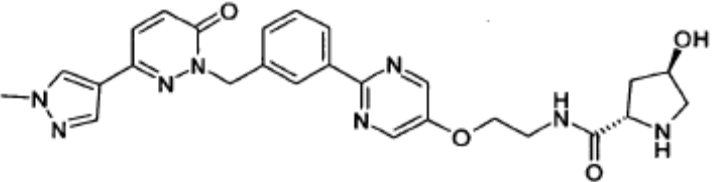
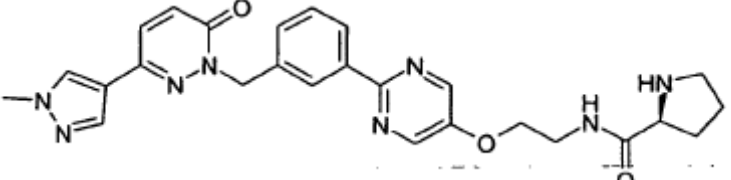
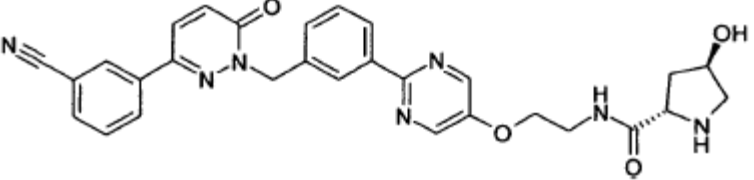
2 kg de componente activo de la fórmula I según la reivindicación 1 son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg del componente activo.

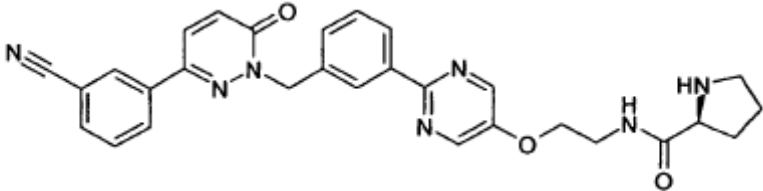
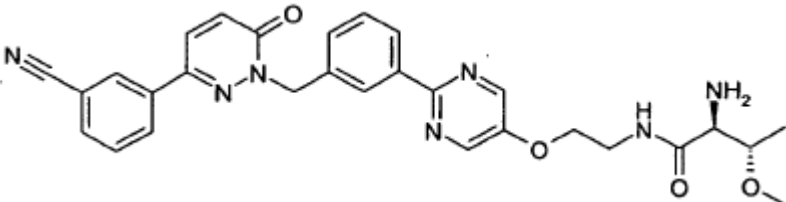
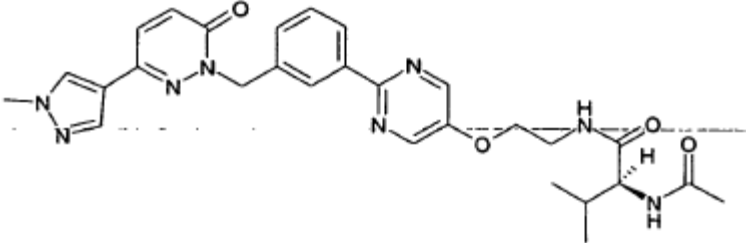
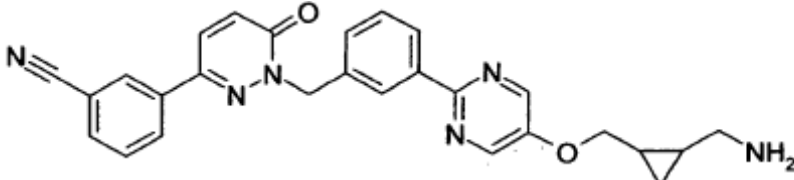
30 Ejemplo H: Ampollas

Una solución de 1 kg de componente activo de la fórmula I según la reivindicación 1 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 seleccionados del grupo

Nº	Nombre y/o estructura
"A1"	<p>(2S,3S)-2-amino-3-metoxi-N-[2-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-butiramida</p> 
"A2"	<p>(2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-ácido carboxílico [2-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-amida</p> 
"A3"	<p>(S)-pirrolidin-2-ácido carboxílico -2-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-amida</p> 
"A4"	<p>(2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-ácido carboxílico-[2-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-amida ("A4")</p> 

Nº	Nombre y/o estructura
"A5"	<p>(S)-pirrolidin-2-ácido carboxílico -[2-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-amida ("A5")</p> 
"A6"	<p>(2S,3S)-2-amino-N-[2-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-3-metoxi-butiramida ("A6")</p> 
"A7"	<p>(S)-2-acetilamino-3-metil-N-[2-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-butiramida</p> 
"A8"	<p>(S)-2-acetilamino-N-[2-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-3-metil-butiramida</p>
"A11"	<p>(S)-2-amino-5-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-ácido valeriánico</p>
"A13"	<p>2-{3-[5-(4-dimetilaminometil-ciclohexilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona</p>
"A13a"	<p>2-{3-[5-(4-aminometil-ciclohexilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona</p>
"A13b"	<p>3-(1-{3-[5-(4-aminometil-ciclohexilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo</p>
"A13c"	<p>3-(1-{3-[5-(2-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A13c")</p> 

"A14"	2-{3-[5-(1-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzoi}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2Hpiridazin- 3-ona
"A15"	3-(1-{3-[5-(1-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3- il)-benzonitrilo
"A16"	3-(1-{3-[5-((1S,2S)-2-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin- 3-il)-benzonitrilo
"A17"	3-(1-{3-[5-((1S,2S)-2-dimetilaminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6- dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A18"	2-{3-[5-((1S,2S)-2-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4- il)-2H-piridazin-3-ona
"A19"	3-(1-{3-[5-((1S,2R)-2-amino-ciclopentiloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3- il)-benzonitrilo
"A20"	2-{3-[5-((1S,2R)-2-amino-ciclopentiloxi)-pirimidin-2-il]-benzoi}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2Hpiridazin- 3-ona
"A22"	2-{3-[5-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3- ona
"A23"	3-(1-{3-[5-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3- il)-benzonitrilo
"A24"	3-(1-{3-[5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin- 3-il)-benzonitrilo

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

- 5 2. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente vehículos y/o adyuvantes.
- 10 3. Utilización de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus sales, 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, donde la enfermedad a ser tratada consiste en un tumor sólido o en un tumor del sistema sanguíneo e inmune.
4. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.
5. Conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de
- 15 (a) una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1 y/o de sus sales 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.