

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 283**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506	(2006.01)	C07D 417/10	(2006.01)
A61K 31/5355	(2006.01)	C07D 409/14	(2006.01)
A61K 31/55	(2006.01)	C07D 451/06	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
A61K 31/501	(2006.01)	C07D 403/10	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)	C07D 401/10	(2006.01)
C07D 453/02	(2006.01)	A61K 9/28	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	A61K 9/08	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2008** **E 14001269 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016** **EP 2754660**

54 Título: **Derivados de piridazinona**

30 Prioridad:

12.07.2007 DE 102007032507

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 614 283 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

Fundamento de la invención

5 La invención basó su objetivo en encontrar compuestos novedosos con propiedades valiosas, en particular aquellos que pueden ser usados para la producción de medicamentos.

La presente invención se refiere a medicamentos que contienen compuestos en los cuales tiene un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la señal de transducción de quinasas, en particular de las tirosina quinasas y/o quinasas de serina/treonina.

10 La presente invención se refiere en particular a medicamentos que contienen compuestos en los cuales juega un papel la inhibición, regulación y/o modulación de señal de transducción de la de Met-quinasa.

15 Uno de los mecanismos principales mediante el cual actúa la regulación celular es mediante la transducción de señales extracelulares sobre la membrana, la cual a su vez modula rutas bioquímicas en la célula. La fosforilación de proteína representa una secuencia sobre la cual se propagan las señales intracelulares de molécula a molécula, lo cual finalmente da como resultado una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señal están altamente reguladas y frecuentemente se traslapan, como como se desprende de las presentes muchas proteína quinasas como también fosfatasas. La fosforilación de proteínas ocurre predominantemente en radicales de serina, treonina y tirosina, y por ello las proteína quinasas fueron clasificadas de acuerdo con su especificidad del tipo de fosforilación, es decir las serina/treonina quinasas y tirosina quinasas. Puesto que la fosforilación es un proceso de este tipo ampliamente distribuido en la célula y puesto que los fenotipos de células son influidos en gran medida por la actividad de estas rutas, toma tiempo que un número de estados de enfermedad y/o enfermedades sea atribuible bien sea a una activación de desviación o a mutaciones funcionales en los componentes moleculares de las cascadas de quinasas. En consecuencia se dedicó significativa atención a la caracterización de estas proteínas y compuestos, que son capaces de modular su actividad (véase el artículo de síntesis: Weinstein-Oppenheimer et al. Pharma. & Terap., 2000, 88, 229-279).

20

25 El papel de la tirosina quinasa receptora Met en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de inhibición de la activación de Met que depende de HGF(factor de crecimiento de hepatocitos) son descritos por S. Berthou et al. en Oncogene, vol. 23, Nr. 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor SU11274 allí descrito, un compuesto pirrol-indolino, es potencialmente adecuado para la lucha contra el cáncer.

30 Otro inhibidor de Met-quinasa para la terapia de cáncer es descrito por J.G. Christensen et al. en Cancer Res. 2003, 63(21), 7345-55. H. Hov et al. en Clinical Cancer Research Vol. 10, 6686-6694 (2004) reportan otro inhibidor de tirosina quinasa para la lucha contra el cáncer. El compuesto FA-665752, un derivado de indol, está dirigido contra el c-Met receptor HGF. Además, allí se reporta que HGF y Met responden de manera considerable por procesos malignos de diferentes formas de cáncer, como por ejemplo mieloma múltiple.

35 Por ello, es deseable y un objetivo de la presente invención, la síntesis de pequeños compuestos que inhiban, regulen y/o modulen de manera específica la transducción de señal de las tirosina quinasas y/o serina/treonina quinasas, en particular la Met-quinasa.

Se halló que los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas con buena compatibilidad.

40 En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, los cuales inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señal de la Met-quinasa, a composiciones que contienen estos compuestos, así como métodos para su uso para el tratamiento de enfermedades y sufrimientos condicionados por Met-quinasa, como angiogénesis, cáncer, formación, crecimiento y diseminación de tumores, arteriosclerosis, enfermedades de los ojos, como degeneración macular condicionada por la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, curación de heridas, rechazo de trasplantes, metabólicos y enfermedades del sistema inmune, también enfermedades autoinmunes, cirrosis, diabetes y enfermedades de los vasos sanguíneos, al respecto también inestabilidad y porosidad (permeabilidad) y similares en mamíferos.

45

Los tumores sólidos, en particular tumores con rápido crecimiento, pueden ser tratados con inhibidores de Met-quinasa. Entre estos tumores sólidos se cuentan los de leucemia monocítica, carcinoma de cerebro, urogenital, de sistema linfático, gástrico, de laringe y pulmones, entre ellos adenocarcinoma pulmonar y carcinoma de pulmón de célula pequeña.

50

La presente invención se refiere a un método para la regulación, modulación o inhibición de Met-quinasa para la

prevención y/o tratamiento de enfermedades relacionadas con actividad no regulada o deteriorada de Met-quinasa. En particular los compuestos de la fórmula I se usan también en el tratamiento de ciertas formas de cáncer. Además, los compuestos de la fórmula I pueden usarse también para proveer efectos aditivos o sinérgicos en ciertas quimioterapias existentes contra el cáncer, y/o pueden ser usados para restaurar la eficacia de ciertas radio y quimioterapias existentes.

Además, los compuestos de la fórmula I pueden ser usados para el aislamiento y para la investigación de la actividad de expresión de Met-quinasa. Además, son adecuados en particular para el uso en métodos diagnósticos de enfermedades relacionadas con actividad no regulada o deteriorada de Met-quinasa.

Puede mostrarse que los métodos de acuerdo con la invención en un modelo de tumor de xenotransplante exhiben in vivo un efecto antiproliferativo. Los compuestos de acuerdo con la invención son administrados en un paciente con una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para la inhibición del crecimiento del tumor, para la reducción de la inflamación que acompaña una enfermedad linfoproliferativa, para la inhibición del rechazo de trasplantes o el deterioro neurológico, debido a la reparación de tejidos, etc. Los presentes compuestos son útiles para propósitos profilácticos o terapéuticos. Como se usa aquí, se utiliza el concepto "tratar" como referencia tanto para la prevención de enfermedades como para tratamiento de dolencias preexistentes. La prevención de la proliferación se logra mediante la administración de los compuestos de acuerdo con la invención, antes del desarrollo de las enfermedades evidentes, por ejemplo para prevenir crecimiento de tumores, prevenir crecimiento de metástasis, para reducir restenosis asociadas con cirugía cardiovascular, etc. Como alternativa, se usan los compuestos para el tratamiento de enfermedades preexistentes mediante la estabilización o mejoramiento de los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, en particular humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, bovinos, caninos, gatos, etc.. Los modelos animales son de interés para investigación experimental, en los que ellos ponen a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad de los humanos.

La susceptibilidad de una determinada célula frente al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención, puede ser determinada mediante pruebas in vitro. Típicamente, se combina un cultivo de células con un compuesto de acuerdo con la invención a diferentes concentraciones, por un intervalo de tiempo que es suficiente para hacer posible que el agente activo induzca la muerte celular o inhiba la migración, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas in vitro pueden usarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Se cuentan entonces las células viables remanentes después del tratamiento.

La dosificación varía dependiendo del compuesto específico usado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. Típicamente es suficiente una dosificación terapéutica, para reducir de manera considerable la población celular no deseada en el tejido objetivo, mientras se mantiene la viabilidad de los pacientes. En general se continúa el tratamiento de los pacientes hasta que hay una reducción considerable, por ejemplo de por lo menos aproximadamente 50 % en la reducción del peso celular y puede ser continuado hasta que esencialmente no se detectan más células no deseadas en el cuerpo.

Para la identificación de una ruta de transferencia de señal y para probar las interacciones entre diferentes rutas de transferencia de señal, se desarrollaron modelos o sistemas de modelos adecuados de diferentes científicos, por ejemplo modelos de cultivo celular (por ejemplo Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de determinadas etapas en la cascada de transición de señal, pueden usarse diferentes compuestos que interactúan para modular la señal (por ejemplo Stefens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser usados también como reactivos para probar rutas de que dependen de quinasa en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en este documento.

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

Para la identificación de inhibidores de quinasa están disponibles diferentes sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad por escintilación (Sorg et al., J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo de placa instantánea, se mide con γ ATP la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato. Con la presencia de un compuesto inhibitorio no es detectable ninguna señal radioactiva o se detecta una reducción. Además son útiles como métodos de ensayo las tecnologías de Transferencia de Energía de Resonancia por Fluorescencia Homogénea Resuelta en el Tiempo (HTR-FRET) y de Polarización de Fluorescencia (FP) (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos usan fosfoanticuerpos específicos (Fosfo-AK). El fosfo-AK liga sólo el sustrato fosforilado. Esta unión es detectable mediante quimioluminiscencia con un segundo anticuerpo anti-ovino conjugado a peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

5 Existen muchas enfermedades acompañadas por una disregulación de la proliferación celular y por muerte celular (apoptosis). Las dolencias de interés incluyen las siguientes, pero no están limitadas a ellas. Los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento de una serie de diferentes dolencias, en las cuales en la capa íntima de un vaso está presente la proliferación y/o migración de células de músculo liso y/o células de inflamación, dando como resultado una circulación sanguínea limitada en estos vasos, por ejemplo por lesiones oclusivas neointimas. En las enfermedades oclusivas de vasos de trasplante de interés se cuentan aterosclerosis, enfermedad coronaria de vasos después de trasplante, estenosis venosa de trasplante, restenosis peri-anastomótica de prótesis, restenosis después de angioplastia o colocación de cánula endoluminal y similares.

Estado de la técnica

En el documento WO 2007/065518 se describen otros derivados de piridazina como inhibidores de MET-quinasa.

15 Las tiadiazinonas son descritas en los documentos DE19604388, WO2003/037349 WO2007/057093 o bien WO2007/057092.

En el documento WO 03/037349 A1 se describen dihidropiridazinonas para luchar contra el cáncer.

A partir de los documentos EP 1 043 317 A1 y EP 1 061 077 A1 se conocen otras piridazinas para el tratamiento de enfermedades del sistema inmune, enfermedades isquémicas e inflamatorias.

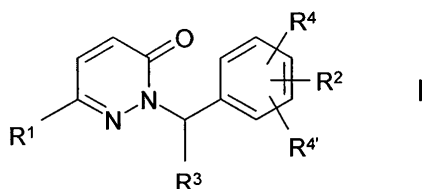
20 En los documentos EP 0 738 716 A2 y EP 0 711 759 B1 se describen otras dihidropiridazinonas y piridazinonas, como fungicidas e insecticidas. Otras piridazinonas son descritas como agentes cardiotónicos en el documento de EEUU 4,397,854.

En el documento JP 57-95964 se manifiestan otras piridazinonas.

El uso de otros inhibidores de MET-quinasa para la lucha contra el cáncer es descrito en el documento WO 2007/075567.

25 Resumen de la invención

La invención se refiere a medicamentos que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula I



en la que

R¹ significa Ar o Het,

30 R^{2,2} significa un heterociclo insaturado, saturado o aromático de 6 miembros con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual está sustituido una, dos o tres veces por N=CR³N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_pOR³, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nC≡C[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nN⁺O⁻(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, S[C(R³)₂]_nHet, NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NR³[C(R³)₂]_nHet, NHCON(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet, NHCO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCO[C(R³)₂]_nHet, CON(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nNR³COA, CONR³[C(R³)₂]_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nHet, COHet, COA, CH=CH-COOR³ y/o CH=CH-N(R³)₂,

R³ H o A,

R⁴, R^{4'} es en cada caso independientemente uno de otro H, Hal, A, OR³, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂ o S(O)_mA,

40 Ar es fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, A, [C(R³)₂]_nOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, CO-Het, Het, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, NHCOA, NHCON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nHet, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet, OCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]_nHet,

$\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$ y/o COA,

Het es un heterociclo saturado, insaturado o aromático de uno, dos o tres núcleos con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces por Hal, A, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, CO-Het¹, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, NHCOOA , $\text{NHCON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, CO-Het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno carbonílico), y en el que un nitrógeno del anillo puede estar oxidado,

Het¹ es un heterociclo saturado de un núcleo con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar sustituido una o dos veces por A, OA, OH, Hal y/o =O (oxígeno carbonílico),

A es alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o en el que uno o dos grupos CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados por O, NH, S, SO, SO_2 y/o por grupos $\text{CH}=\text{CH}$, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal es F, Cl, Br o I,

m es 0, 1 o 2,

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

p es 1, 2, 3 o 4,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, así como dado el caso vehículos y sustancias auxiliares, en los que está presente 0,5 mg a 1 g de un compuesto de la fórmula I.

Son objetivo de la invención también las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Entre solvatos de los compuestos se entienden deposiciones de moléculas inertes de solvente sobre los compuestos, las cuales se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Son solvatos por ejemplo mono o dihidratos o alcoholatos.

Se entiende por derivados utilizables farmacéuticamente por ejemplo las sales de los compuestos de acuerdo con la invención.

Se entiende por derivados profármaco los compuestos de la fórmula I transformados por ejemplo con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se escinden en el organismo de inmediato hasta los compuestos eficaces de acuerdo con la invención.

A ellos pertenecen también todos los derivados de polímero biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, como se describe por ejemplo en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un medicamento o un principio activo farmacéutico, la cual provoca una respuesta biológica o medicinal en tejido, sistema, animal o humano, la cual es buscada o pretendida por ejemplo por un investigador o médico.

Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias:

tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación mejorados de una enfermedad, un cuadro de enfermedad, un estado de enfermedad, una dolencia, un trastorno o de efectos secundarios o también reducción del progreso de una enfermedad, una dolencia o un trastorno.

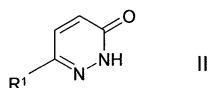
La denominación "cantidad terapéuticamente eficaz" comprende también las cantidades que son efectivas para elevar la función fisiológica normal.

Es objetivo de la invención también el uso de mezclas de compuestos de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereoisómeros por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

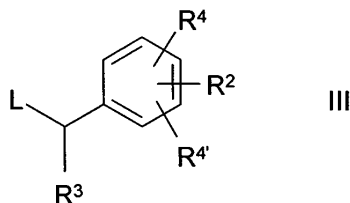
De modo particular se trata al respecto de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Son objetivo de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales así como un método para la producción de compuestos de la fórmula I así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, caracterizados porque

a) un compuesto de la fórmula II



en la que R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1,
reacciona con un compuesto de la fórmula III



5 en la que R², R³, R⁴ y R^{4'} tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y
L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o reactivo transformado funcionalmente,

o

b) un radical R² es transformado en otro radical R^{2'}, en el cual

i) un radical oxadiazol se transforma en un radical pirimidinilo,

10 ii) en un grupo amino se introduce un grupo acilo o alquilo,

iii) un grupo hidroxí es transformado en un grupo éter,

o

c) porque se liberan de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvólisis o hidrogenólisis,

15 y/o

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

Antes y a continuación, en tanto no se indique expresamente de otro modo, los radicales R¹, R², R³, R⁴, R^{4'} tienen los significados indicados en la fórmula I.

20 A significa alquilo, este es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A significa preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o tert.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, mas preferido por ejemplo trifluorometilo.

25 A significa de modo muy particularmente preferido alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, tert.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoretilo o 1,1,1-trifluoretilo.

Alquilo cíclico (cicloalquilo) indica preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

30 Ar significa por ejemplo O-, m- o p-toluido, O-, m- o p-etilfenilo, O-, m- o p-propilfenilo, O-, m- o p-isopropilfenilo, O-, m- o p-tert.-butilfenilo, O-, m- o p-hidroxifenilo, O-, m- o p-nitrofenilo, O-, m- o p-aminofenilo, O-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, O-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, O-, m- o p-acetamidofenilo, O-, m- o p-metoxifenilo, O-, m- o p-etoxifenilo, O-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, O-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, O-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, O-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, O-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, O-, m- o p-fluorofenilo, O-, m- o p-bromofenilo, O-, m- o p-clorofenilo, O-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, O-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, O-, m- o p-metilsulfanilfenilo, O-, m- o p-cianfenilo, O-, m- o p-carboxifenilo, O-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, O-, m- o p-acetilfenilo, O-, m- o p-aminosulfonilfenilo, O-, m- o p-(morfolino-4-ilcarbonil)-fenilo, O-, m- o p-(morfolino-4-ilcarbonil)-fenilo, O-, m- o p-(3-oxo-morfolino-4-il)-fenilo, O-, m- o p-(piperidinil-carbonil)-fenilo, O-, m- o p-[2-(morfolino-4-il)etoxi]-fenilo, O-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]-fenilo, O-, m- o p-[3-(3-dietilaminopropil)-ureido]-fenilo, O-, m- o p-(3-dietilaminopropoxicarbonilamino)-fenilo, más preferido 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-

, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar significa además preferiblemente fenilo, naftilo o bifenilo no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces por A, Hal, CN, S(O)_mA, NR₃COA, CON(R³)₂, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂ y/o CONR³[C(R³)₂]_nHet.

Het significa, independientemente de otras sustituciones, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, más preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-Isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos pueden estar también parcial o totalmente hidrogenados.

Independientemente de otras sustituciones Het puede significar también por ejemplo 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, mas preferido 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)fenilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidro-benzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidro-bencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidro-indol o 2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazolilo.

Het significa preferiblemente piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo[1,3]dioxolilo, indazolilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, aza-bicyclo[2.2.2]octilo, imidazolidinilo, azepanilo o benzo[2,1,3]tiadiazolilo no sustituidos o sustituidos una, dos, tres, cuatro o cinco veces por A, CHO, COOR³, CON(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet1, [C(R³)₂]_nOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet1 y/o =O (oxígeno carbonílico), y en la que un nitrógeno de anillo puede estar oxidado.

Het¹ significa preferiblemente pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina no sustituida o sustituidas una o dos veces por A y/o =O (oxígeno carbonílico).

R¹ significa preferiblemente Ar o benzo[2,1,3]tiadiazolilo.

El heterociclo no saturado, saturado o aromático de 6 miembros con 1 a 4 átomos de N y/o O en el significado para R², tiene por ejemplo los siguientes significados pirimidina, piridazina, piridina, [1,3]oxazinano, morfolina, piperidina, piperazina, 1,4-dihidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidro-6-piridina, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, hexahidropiridazina o hexahidro-pirimidina.

R² significa preferiblemente pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, [1,3]oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo sustituidos una, dos o tres veces por N=CR³N(R³)₂, CN, COOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_nOR³, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nC≡C[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nN+O-(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NR³[C(R³)₂]_nHet, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nHet, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nNR³COA, CONR³[C(R³)₂]_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nHet, COHet, CH=CH-COOR³ y/o CH=CH-N(R³)₂.

R³ es preferiblemente H, metilo, etilo o propilo.

R⁴, R^{4'} son preferiblemente H.

Hal significa preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, de modo particular preferiblemente F o Cl.

Para la totalidad de la invención es válido que todos los radicales, que ocurren varias veces pueden ser iguales o diferentes, es decir independientemente uno de otro.

5 Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o varios centros quirales y por ello ocurrir en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I incluye todas estas formas.

En consecuencia, son objetivo de la invención en particular los compuestos de la fórmula I, en los cuales por lo menos uno de los radicales mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de medicamentos que contienen compuestos de la fórmula I, pueden ser expresados mediante las fórmulas parciales la a II, que corresponden a la fórmula I y en la que los radicales no descritos en más detalle
10 tienen el significado indicado en la fórmula I, en la que sin embargo

en la R² es un heterociclo insaturado, saturado o aromático de 6 miembros con 1 a 4 átomos de N y/u O, el cual está sustituido una, dos o tres veces por N=CR³N(R³)₂, CN, COOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_pOR³, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nC≡C[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nN+O-(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NR³[C(R³)₂]_nHet, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nHet, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂,
15 CONR³[C(R³)₂]_nNR³COOA, CONR³[C(R³)₂]_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nHet, COHet, CH=CH-COOR³ y/o CH=CH-N(R³)₂;

en Ib Ar es fenilo, naftilo o bifenilo no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces por A, Hal, CN, S(O)_mA, NR³COA, CON(R³)₂, O[C(R³)₂]_n-N(R³)₂, [C(R³)₂]_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂ y/o CONR³[C(R³)₂]_nHet;

en Ic R⁴, R⁴ significa H;

en Id Het significa un heterociclo con uno, dos o tres núcleos, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede ser no sustituido o sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces por A, CHO, COOR³, CON(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet¹, [C(R³)₂]_nOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet1 y/o =O (oxígeno carbonílico), y en el que un nitrógeno del anillo puede estar oxidado;
20

en le Het1 significa un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/u O, el cual puede estar sustituido una o dos veces por A y/o =O (oxígeno carbonílico);

25 en If A significa alquilo ramificado o no ramificado con 1-8 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F;

en Ig R¹ es Ar o benzo[2,1,3]tiadiazolilo;

en Ih R³ significa H, metilo, etilo o propilo;

en li R² es pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, [1,3]oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo sustituido una, dos o tres veces por N=CR³N(R³)₂, CN, COOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_pOR³, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nC≡C[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nN+O-(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NR³[C(R³)₂]_nHet, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nHet, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nNR³COOA, CONR³[C(R³)₂]_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nHet, COHet, CH=CH-COOR³ y/o CH=CH-N(R³)₂;
30

en lj Het significa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo[1,3]dioxolilo, indazolilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, imidazolidinilo, azepanilo o benzo[2,1,3]tiadiazolilo no sustituido o sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces por A, CHO, COOR³, CON(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet1, [C(R³)₂]_nOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹ y/o =O (oxígeno carbonílico), y en el que un nitrógeno de anillo puede estar oxidado;
35

40 en Ik Het¹ significa pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina no sustituida o sustituida una o dos veces por A y/o =O (oxígeno carbonílico);

en Il R¹ es Ar o Het,

R² es pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, [1,3]oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo, sustituido una, dos o tres veces por N=CR³N(R³)₂, CN, COOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_pOR³, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nC≡C[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nN+O-(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NR³[C(R³)₂]_nHet, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nHet, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nNR³COOA, CONR³[C(R³)₂]_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nHet, COHet, CH=CH-COOR³ y/o CH=CH-N(R³)₂
45

R³ es H, metilo, etilo o propilo,

R⁴, R^{4'} son H,

Ar es fenilo, naftilo o bifenilo no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces por A, Hal, CN, S(O)_mA, NR³COA, CON(R³)₂, O[C(R³)₂]_n-N(R³)₂, [C(R³)₂]_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂ y/o CONR³[C(R³)₂]_nHet,

5 Het es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo[1,3]dioxolilo, indazolilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, imidazolidinilo, azepanilo o benzo[2,1,3]tiadiazolilo no sustituidos o sustituidos una, dos, tres, cuatro o cinco veces por A, CHO, COOR³, CON(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet1, [C(R³)₂]_nOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹ y/o =O (oxígeno carbonílico), y en el que un nitrógeno de anillo puede estar oxidado,

10 Het1 significa pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina nos sustituidas o sustituidas una o dos veces por A y/u =O (oxígeno carbonílico),

A significa alquilo ramificado o no ramificado con 1-8 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

Hal significa F, Cl, Br o I,

15 m es 0, 1 o 2,

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

p es 1, 2, 3 o 4;

20 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, así como dado el caso vehículo y/o sustancias auxiliares, en los que está presente 0,5 mg a 1 g de un compuesto de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su producción son producidos además por métodos de por sí conocidos, como se describen en la literatura (por ejemplo los trabajos estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, editorial Georg-Thieme, Stuttgart), y concretamente bajo condiciones de reacción que son adecuadas y conocidas para las reacciones mencionadas. Al respecto pueden también ponerse en práctica variantes de por sí conocidas, no mencionadas aquí en detalle.

Por regla general, los compuestos de partida de las fórmulas II y III son conocidos. Son novedosos, aunque pueden ser producidos según métodos de por sí conocidos.

Las piridazinonas de la fórmula II usadas son, cuando no son obtenibles comercialmente, producidas por regla general según W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.

30 Los compuestos de la fórmula I pueden ser obtenidos preferiblemente mediante reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

35 En los compuestos de la fórmula III, L significa preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o uno transformado con capacidad de reaccionar, como por ejemplo un éster activado, una imidazolida o sulfoniloxialquilo con 1-6 átomos de C (preferiblemente sulfoniloximetilo o sulfoniloxitrifluorometilo) o sulfoniloxiarilo con 6-10 átomos de C (preferiblemente fenilo o sulfoniloxi p-toluido).

La reacción ocurre por regla general en presencia de un agente que forma ácido, preferiblemente de una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilanelina, piridina o quinolina.

40 También puede ser conveniente la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente potasio, sodio, calcio o cesio.

Dependiendo de las condiciones aplicadas, el tiempo de reacción está entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, en particular entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°.

45 Como solventes inertes son adecuados por ejemplo hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, 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 tert.-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléter como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglime); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida,

dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitro compuestos como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los mencionados solventes.

Son particularmente preferidos acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

- 5 Preferiblemente la reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III, en la que L significa OH, ocurre en una reacción de Mitsunobu mediante adición de por ejemplo trifenilfosfina y un dialquilazodicarboxilato. Como solventes se prefiere THF.

Además, es posible transformar un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I, por ejemplo mediante reacción de grupos nitro (por ejemplo mediante hidrogenación sobre níquel Raney o Pd-carbón en un
10 solvente inerte como metanol o etanol) hasta grupos amino.

Además, es posible introducir grupos acilo en grupos amino libres, de la manera corriente con un anhídrido o cloruro de ácido o introducir un grupo alquilo en un halogenuro de alquilo sustituido o no sustituido, convenientemente en un solvente inerte, como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas entre -60 y +30°.

- 15 Los compuestos de las fórmulas I pueden ser obtenidos además mediante liberación desde sus derivados funcionales, mediante solvólisis, en particular hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

Las sustancias de partida preferidas para la solvólisis o bien hidrogenólisis son aquellas que en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxilo libres, contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos, preferiblemente aquellos que en lugar de un átomo de H que está unido a un átomo de N, portan un grupo protector
20 de amino, por ejemplo aquellas que corresponden a la fórmula I, pero en lugar de un grupo NH₂ contienen un grupo NHR' (en el que R' es un grupo protector de amino, por ejemplo BOC o CBZ).

Además, son sustancias de partida preferidas, las que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, portan un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo aquellas que corresponden a la fórmula I, pero en lugar de un grupo hidroxifenilo contienen un grupo R"O-fenilo (en el que R" es un grupo protector de hidroxilo).

- 25 En la molécula de sustancia de partida pueden estar presentes también varios grupos - iguales o diferentes - amino y/o hidroxilo protegidos. En caso de que los grupos protectores presentes sean diferentes uno de otro, ellos pueden escindirse en muchos casos de manera selectiva.

La expresión "grupo protector de amino" es conocida en general y se refiere a los grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino de las transformaciones químicas, pero que son fácilmente eliminables, una vez
30 ha sido ejecutada de la reacción química deseada en otras posiciones de la molécula. Son típicos para tales grupos en particular grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo sustituidos o no sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino son eliminados después de la reacción (o serie de reacciones) deseada(s), aparte de eso su tipo y tamaño no son críticos; sin embargo se prefieren aquellos con 1-20, en particular 1-8 átomos de C. En relación con el presente método, la expresión "grupo acilo" debe ser entendida en su más amplio sentido. Incluye
35 grupos acilo así como en particular grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y sobre todo grupos aralcoxicarbonilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos. Son ejemplos de tales grupos acilo, alcanilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanoilo como fenilacetilo; arilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanoilo como POA; alcoxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodetoxicarbonilo; aralquilocarbonilo como CBZ ("carbобензоxi"), 4-metoxibenciloxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo como Mtr, Pbf o Pmc. Son grupos protectores de amino preferidos BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc,
40 bencilo y acetilo.

La expresión "grupo protector de hidroxilo" es así mismo conocida en general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger grupos hidroxilo ante las reacciones químicas, pero que son fácilmente eliminables una vez la reacción química deseada ha sido ejecutada en otras posiciones de la molécula. Son típicos para tales
45 grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos o no sustituidos mencionados anteriormente, además también grupos alquilo. La naturaleza y tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son críticas, puesto que ellos pueden ser eliminados nuevamente después de la reacción o serie de reacciones químicas deseadas; se prefieren grupos con 1-20, en particular 1-10 átomos de C. Son ejemplos de grupos protectores de hidroxilo entre otros, tert.-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, tert.-butilo y acetilo, en los que se prefieren particularmente bencilo y tert.-butilo. Los grupos COOH en ácido asparagínico y ácido glutámico son preferidos en
50 su forma protegida con tert.-butiléster (por ejemplo Asp(OBut)).

La liberación de los compuestos de la fórmula I a partir de sus derivados funcionales ocurre -dependiendo del grupo protector usado - por ejemplo con ácidos fuertes, de modo conveniente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes

como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. Es posible la presencia de un solvente inerte adicional, pero no siempre es necesaria. Como solventes inertes son adecuados preferiblemente ácidos orgánicos, preferiblemente ácidos carboxílicos como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, además también

5 alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Además entran en consideración mezclas de los solventes previamente mencionados. El TFA es usado preferiblemente en exceso sin adición de otro solvente, ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70 % en la relación 9:1. Las temperaturas de reacción para la escisión están convenientemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferiblemente se trabaja entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

10 Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr pueden ser escindidos preferiblemente con TFA en diclorometano o con HCl aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30°, los grupos FMOC con una solución de aproximadamente 5- a 50 % de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

El grupo tritilo es usado para proteger los aminoácidos histidina, asparagina, glutamina y cisteína. La escisión ocurre, dependiendo del producto deseado, con TFA / tiofenol 10%, en la que el grupo tritilo es escindido de todos los aminoácidos mencionados, mediante uso de TFA / anisol o TFA / tioanisol se escinde el grupo tritilo sólo de His, Asn y Gln, contra lo cual permanece en la cadena lateral de Cys. El grupo Pbf (pentametilbenzofuranilo) es usado para proteger Arg. La escisión ocurre por ejemplo con TFA en diclorometano.

Los grupos protectores eliminables por vía hidrogenolítica (por ejemplo CBZ o bencilo) puede ser escindidos por ejemplo mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble como paladio, convenientemente sobre un vehículo como carbón). Al respecto, como solventes son adecuados los indicados anteriormente, en particular por ejemplo alcoholes como metanol o etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis es ejecutada por regla general a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ ocurre por ejemplo bien a Pd/C al 5 a 10 % en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos de acuerdo con la invención mencionados se usan en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inofensivas, que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según procedimientos conocidos por los expertos. Las formas salinas farmacéuticamente inofensivas de los compuestos de la fórmula I son producidas de manera convencional a gran escala. En tanto el compuesto de la fórmula I contenga un grupo ácido carboxílico, se forma una de sus sales adecuadas mediante reacción del compuesto con una base adecuada hasta dar la correspondiente sal de adición básica. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxido de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I se cuentan así mismo entre ellas. Para determinados compuestos de la fórmula I se forman las sales de adición ácida mediante tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inofensivos, por ejemplo haluros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales como sulfato, nitrato o fosfato y similares así como sulfonatos de alquilo y monoarilo como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De modo correspondiente, se cuentan entre las sales de adición ácida farmacéuticamente inofensivas de los compuestos de la fórmula I, los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (también ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isotionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato,, lo cual no representa ninguna limitación.

Además, entre las sales básicas de los compuestos de acuerdo con la invención se cuentan sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc lo cual sin embargo no debería representar ninguna limitación. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefieren la de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos

- calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I, que se derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente inofensivas, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también las aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaina, cafeína, clorprocaina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaina, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resina de poliamina, procaina, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual sin embargo no debería representar ninguna limitación.
- 5
- 10 Los compuestos de la presente invención, que contienen grupos básicos que tienen nitrógeno, se transforman en cuaternarios con agentes como halógenos de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y tert.-butilo; di alquil (C₁-C₄) sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; halógenos de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halógenos de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con tales sales pueden producirse compuestos de acuerdo con la invención tanto solubles en agua como también en aceite.
- 15
- Entre las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que son preferidas se cuentan acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isotionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual sin embargo no debería representar ninguna limitación.
- 20
- Se prefieren particularmente clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.
- Las sales de adición ácida de compuestos básicos de la fórmula I se producen poniendo en contacto la base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, mediante lo cual se presenta de modo común la sal. Se regenera la base libre poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando del modo corriente la base libre. Las formas básicas libres se diferencian en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas, respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas básicas libres.
- 25
- Como se menciona, las sales de adición básica farmacéuticamente inofensivas de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, clorprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-d-glucamina y procaina.
- 30
- Las sales de adición básica de los compuestos ácidos de acuerdo con la invención se producen poniendo en contacto la forma ácida libre con la cantidad suficiente de la base deseada, mediante lo cual se presenta la sal del modo corriente. El ácido libre se regenera poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando de modo corriente el ácido libre. Las formas ácidas libres se diferencian en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas, respecto a determinadas propiedades físicas como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas ácidas libres.
- 35
- Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales farmacéuticamente inofensivas, entonces la invención comprende también tales sales polivalentes. Entre las formas salinas polivalentes típicas se cuentan por ejemplo bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclóhidrato, lo cual sin embargo no debería representar ninguna limitación.
- 40
- Respecto a lo dicho anteriormente, se ve que en la presente relación, bajo la expresión "sal farmacéuticamente inofensiva" se entiende un principio activo, que contiene un compuesto de la fórmula I la forma de una de sus sales, en particular entonces cuando esta forma salina del principio activo, en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma salina del principio activo que fue usada anteriormente, imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma salina farmacéuticamente inofensiva del principio activo puede también impartir a este principio activo una propiedad farmacocinética deseada, de la cual no disponía, y puede incluso influir positivamente la farmacodinámica de este principio activo respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.
- 45
- Las formulaciones farmacéuticas pueden ser administradas en forma de unidades de dosificación que contienen una cantidad preestablecida de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad así puede contener por ejemplo 0,5 mg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, de modo particular preferiblemente 5 mg a 100 mg de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo del estado de enfermedad tratado, la ruta de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden ser administradas en forma de unidades de dosificación que contienen una cantidad preestablecida de principio activo por unidad de dosificación. Las formulaciones unitarias de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosificación diaria o dosificación parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de ellas, de un principio activo.
- 55

Además, se producen tales formulaciones farmacéuticas con uno de los métodos conocidos en general en la especialidad farmacéutica.

5 Las formulaciones farmacéuticas son ajustadas para administración mediante cualquier ruta adecuada, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden ser producidas con todos los métodos conocidos en la especialidad farmacéutica, juntando por ejemplo el principio activo con el o bien los vehículo(s) o sustancia(s) auxiliar(es).

10 En la administración oral pueden administrarse como unidades separadas, formulaciones farmacéuticas ajustadas, como por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o comida en espuma; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite .

15 De este modo, se combinan en la administración oral en forma de un comprimido o cápsula los componentes de principio activo con un vehículo inerte farmacéuticamente inofensivo, oral no tóxico, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros. Se producen polvos desmenuzando el compuesto hasta un tamaño de finura adecuado y se mezcla con un vehículo farmacéutico desmenuzado de manera similar, como por ejemplo un carbohidrato comestible como por ejemplo almidón o manitol. Así mismo, puede estar presente un saborizante, agente conservante, agente dispersante y colorante.

20 Se producen cápsulas fabricando una mezcla de polvo como se describió anteriormente y llenando con ella cápsulas moldeadas de gelatina. Pueden añadirse lubricantes y agentes deslizantes como por ejemplo ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la mezcla de polvo, antes del procedimiento de llenado. Así mismo, puede añadirse un agente de desintegración o promotor de disolución, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingestión de la cápsula.

25 Además, en caso de ser necesario o deseable, pueden incorporarse así mismo en la mezcla agentes aglutinantes, deslizantes, lubricantes adecuados así como colorantes. A los aglutinantes adecuados pertenecen almidones, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta-lactosa, edulcorante de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. A los agentes deslizantes usados en estas formas de dosificación pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, entre otros. A los agentes
30 lubricantes pertenecen, sin limitarse a ellos, almidones, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, entre otros. Los comprimidos son formulados fabricando por ejemplo una mezcla de polvo, produciendo granulado o secando a presión, añadiendo un agente lubricante y un deslizante y comprimiendo todo hasta dar comprimidos. Se produce una mezcla de polvo mezclado el compuesto desmenuzado de manera adecuada con un agente diluyente o una base como se describió anteriormente, y dado el caso con un aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa,
35 un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo parafina, un acelerante de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. Se transforma la mezcla en polvo en granulado, humectándola con un aglutinante, como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales de celulosa o polímeros y comprimiéndola a través de una criba. Como alternativa, para la formación de gránulos puede dejarse pasar la
40 mezcla en polvo a través de una máquina de fabricación de comprimidos, en lo cual se forman grumos moldeados de manera irregular, que se fragmentan en granulados. Los granulados pueden engrasarse por adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para impedir la adherencia a los moldes de formación de comprimidos. La mezcla engrasada es entonces comprimida hasta dar comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser combinados también con un vehículo inerte que fluye libremente y entonces ser
45 comprimidos, sin realizar la etapa de formación de gránulos o compresión en seco, directamente hasta dar comprimidos. Puede estar presente una capa protectora transparente o no transparente, consistente en un sello de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes, para poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

50 Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo soluciones, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosificación de modo que contengan un monto dado de una cantidad preestablecida del compuesto. Se producen los jarabes disolviendo el solvente en una solución acuosa con saborizante adecuado, mientras los elixires se producen usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. Así mismo, pueden añadirse dado el caso de promotores de disolución y emulsificantes, como por ejemplo isoestearilalcoholes etoxilados y polioxietilensorbitoléter, agentes conservantes,
55 saborizantes, como por ejemplo esencia de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, entre otros.

Las formulaciones de unidad de dosificación para la administración oral pueden ser atrapadas dado el caso en

microcápsulas. Se produce la formulación de modo que se prolonga o retarda la liberación, como por ejemplo mediante recubrimiento o incorporación de material en partículas dentro de polímeros, ceras, entre otros.

5 Los compuestos de la fórmula I así como sales y solvatos de ellos son administrados también en forma de sistemas de alimentación de liposomas, como por ejemplo pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden estar formados también de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolina.

10 Los compuestos de la fórmula I así como sales y solvatos de ellos pueden ser suministrados también usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales, a los cuales están acopladas las moléculas de compuesto. Los compuestos pueden estar acoplados también con polímeros solubles como soportes medicinales, dirigidos de modo focalizado. Tales polímeros pueden comprender también polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidafeenol o polietilenoóxido-polilisina, sustituidos con radicales palmitoilo. Además los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biológicamente degradables, que son adecuados para alcanzar una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipirano, policoanoacrilatos y copolímero de bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

15 Pueden suministrarse formulaciones farmacéuticas ajustadas a la administración transdérmica, como parches independientes para un contacto estrecho más prolongado con la epidermis del receptor. De este modo, por ejemplo puede proveerse el principio activo desde un parche, por medio de iontoforesis, como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

20 Pueden formularse compuestos farmacéuticos ajustados a la administración tópica, como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, atomizados, aerosoles o aceites.

25 Para tratamientos de ojos u otros tejidos exteriores, por ejemplo boca y piel, se aplican las formulaciones preferiblemente como pomadas o cremas tópicas. En formulaciones para una pomada, puede usarse el principio activo bien sea con una base de crema parafínica o una base de crema miscible en agua. De modo alternativo, puede formularse el principio activo hasta dar una crema con una base de crema aceite en agua o una base agua en aceite.

A las formulaciones farmacéuticas ajustadas a la aplicación tópica pertenecen gotas para ojos, en las que el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en particular un solvente acuoso.

30 Las formulaciones farmacéuticas ajustadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas ajustadas a la administración rectal pueden ser suministradas en forma de supositorios o enemas.

35 Las formulaciones farmacéuticas ajustadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia vehículo es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, el cual es administrado del modo y forma como se toma el rapé, es decir mediante inhalación rápida en las vías nasales a partir de un recipiente con el polvo mantenido herméticamente en la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como atomizado nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo, comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

40 Las formulaciones farmacéuticas ajustadas a la administración mediante inhalación, comprenden polvos o nieblas de partícula fina, que pueden ser generadas por medio de diferentes tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores que dispensan dosificaciones que se forman bajo presión.

Las formulaciones farmacéuticas ajustadas para la administración vaginal pueden ser suministradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones atomizadas.

45 A las formulaciones farmacéuticas ajustadas para la administración parenteral pertenecen soluciones estériles para inyección, no acuosas y acuosas, que contienen antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos, mediante los cuales la formulación es transformada en isotónica respecto a la sangre del receptor que va a ser tratado; así como las suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden ser administradas en recipientes de dosificación individual o recipientes de dosificación múltiple, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenados en estado seco por congelación (liofilizados), de modo que es necesaria solo la adición de líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para propósito de inyección, inmediatamente antes del uso. Pueden producirse soluciones para inyección y suspensiones producidas de acuerdo con una receta a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

Se entiende que, aparte de los componentes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones pueden contener otros agentes comunes en la especialidad, con referencia al respectivo tipo de formulación; de este modo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener por ejemplo saborizantes.

5 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y peso del animal, el estado exacto de enfermedad, la necesidad de tratamiento, así como su grado de severidad, la naturaleza de la formulación así como la ruta de administración, y es definida finalmente por el médico o bien veterinario tratantes. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de colon o de mama, está en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamíferos) por día y de modo particular típicamente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Con ello, para un mamífero adulto con un peso de 70 kg, la cantidad real por día está ordinariamente entre 70 y 700 mg, en la que esta cantidad puede ser entregada como dosificación individual por día o comúnmente en una serie de dosificaciones parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosificación total es igual. Puede determinarse una cantidad eficaz de una sal o solvato o un derivado fisiológicamente funcional de ellos, como fracción de la cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la invención *per se*. Se asume que son adecuadas dosificaciones similares para el tratamiento de los otros estados de enfermedad mencionados anteriormente.

Uso

20 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en particular para los humanos, en el tratamiento de enfermedades condicionadas por tirosina quinasa. Entre éstas enfermedades se cuentan la proliferación de células tumorales, la formación patológica de nuevos vasos (o angiogénesis) que favorece el crecimiento de tumores sólidos, la formación de nuevos vasos en los ojos (retinopatía diabética, degeneración macular condicionada por la edad y similares) así como la inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

25 La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención de cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo de carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma de sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma pulmonar. Otro grupo de formas preferidas de cáncer son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de célula pequeña, cáncer de páncreas, glioblastoma y carcinoma de mama.

30 Así mismo está comprendido el uso de los compuestos de acuerdo con la invención según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos, para la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad en la que está involucrada la angiogénesis.

35 Una enfermedad así en la que participa la angiogénesis es una enfermedad de los ojos, como vascularización de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular condicionada por la edad y similares.

El uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, cae asimismo bajo el alcance de la presente invención. Entre tales enfermedades inflamatorias se cuentan por ejemplo artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, tipo de reacción de hipersensibilidad tardía y similares.

40 Así mismo está comprendido el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos, para la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad condicionada por tirosina quinasa o bien una dolencia condicionada por tirosina quinasa en un mamífero, en la que en este método se administra a un mamífero enfermo el cual requiere un tratamiento tal, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede ser determinada por el experto sin grandes costos.

45 La presente invención también comprende el uso de compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención de vascularización de retina.

50 Así mismo son un componente de la invención los métodos para el tratamiento o prevención de enfermedades de los ojos, como retinopatía diabética y degeneración macular condicionada por la edad. Así mismo, cae dentro del alcance de la presente invención el uso para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, como artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto y tipo de reacción de hipersensibilidad tardía, así como el tratamiento o prevención de patologías de los huesos del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitis.

La expresión "dolencias o enfermedades condicionadas por tirosina quinasa" se refiere a los estados patológicos

que dependen de la actividad de una o varias tirosina quinasas. Las tirosina quinasas están involucradas bien sea directa o indirectamente en las rutas de transducción de señal de diferentes actividades celulares, entre ellas proliferación, adhesión y migración así como diferenciación. Entre las enfermedades que están asociadas con actividad de tirosina quinasa se cuentan la proliferación de células tumorales, la formación patológica de nuevos vasos que favorece el crecimiento de tumores sólidos, formación de nuevos vasos en los ojos (retinopatía diabética, degeneración macular condicionada por la edad y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

Los compuestos de la fórmula I pueden ser administrados a pacientes para el tratamiento del cáncer, en particular tumores de rápido crecimiento.

Con ello, es objetivo de la invención el uso de compuestos de la fórmula I, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales juega un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señal de quinasas.

Para ello, se prefiere aquí la Met-quinasa.

Se prefiere el uso de compuestos de la fórmula I, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son influidas por la inhibición de tirosina quinasas mediante los compuestos según la reivindicación 1.

Se prefiere particularmente el uso para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son influidas por los compuestos según la reivindicación 1, mediante la inhibición de Met-quinasa. En particular se prefiere el uso para el tratamiento de una enfermedad, en el que la enfermedad es un tumor sólido.

El tumor sólido es elegido preferiblemente de entre el grupo de los tumores de pulmón, epitelio en placas, de vejiga, de estómago, de riñones, de cabeza y cuello, de esófago, de cuello uterino, de tiroides, de intestino, de hígado, cerebral, de próstata, de tracto urogenital, del sistema linfático, gástrico y/o de laringe.

Además, el tumor sólido es elegido preferiblemente de entre el grupo de adenocarcinoma pulmonar, carcinoma de pulmón de célula pequeña, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

Además, se prefiere el uso para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmune, preferiblemente para el tratamiento de un tumor elegido de entre el grupo de leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

Los compuestos manifestados de la fórmula I pueden ser administrados en unión con otros agentes terapéuticos, incluyendo agentes contra el cáncer. Como se usa aquí, el concepto "agente contra el cáncer" se refiere a todo agente que es administrado a pacientes con cáncer con el propósito de tratamiento del cáncer.

El tratamiento contra el cáncer definido aquí puede ser aplicado como terapia única o adicionalmente al compuesto de acuerdo con la invención, comprende operación o radioterapia o quimioterapia corrientes. Una quimioterapia tal puede comprender una o varias de las siguientes categorías de agentes contra los tumores:

(i) agente antiproliferativo/antineoplásico/dañino para el ADN y combinaciones de ellos, como se usan en la oncología medicinal, como agente de introducción de grupo alquilo (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucilo, busulfan y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos, como fuoropirimidina, como 5-fluoruracilo y Tegafur, Raltitrexed, metotrexato, citosinarabinósido, hidroxiaurea y gemcitabina); antibióticos antitumor (por ejemplo antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de Vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como Taxol y Taxoter); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes de diferenciación celular (por ejemplo ácido retinoico todo trans, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

(ii) agentes citostáticos, como anti-estrogénicos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), los receptores de estrógenos según los agentes reguladores de abajo (por ejemplo Fulvestrant), anti-andrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y ciproteronacetato), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progesterona (por ejemplo megestrolacetato), inhibidores de aromatasas (por ejemplo Anastrozol, Letrozol, Vorazol y Exemestan) e inhibidores de la 5 α -reductasa, como Finasterid;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células de cáncer (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas, como

Marimastat e inhibidores de la función de receptor de activador de plasminógeno de uroquinasa);

5 (iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento, por ejemplo comprenden aquellos inhibidores de anticuerpo factor de crecimiento, anticuerpo factor de crecimiento-receptor (por ejemplo el anticuerpo Anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo Anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de tirosina
 10 quinasa e inhibidores de serina / treonina-quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (Gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (Erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento proveniente de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;

15 (v) agentes antiangiogénicos, como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo los anticuerpos contra el factor de crecimiento de las células del endotelio vascular [Avastin™], compuestos, como los manifestados en documentos internacionales publicados WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan por otros mecanismos (por ejemplo Linomid, inhibidores de la función integrina- $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);

(vi) agentes de deterioro de vasos, como combretastatina A4 y compuestos manifestados en los documentos internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo las que se dirigen contra los objetivos listados previamente, como ISIS 2503, un anti-Ras-antisentido;

20 (viii) preparaciones de terapia de genes, incluyendo por ejemplo preparaciones para el reemplazo de genes modificados, como p53 modificado o BRCA1 o BRCA2 modificados, preparaciones GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida a gen), que usan las citosindesaminasas, timidinquinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana, así como preparaciones para elevar la tolerancia de los pacientes frente a la quimioterapia o radioterapia, como terapia de gen de resistencia a varios fármacos; y

25 (ix) preparaciones de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo preparaciones ex-vivo- e in-vivo para el aumento de la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, como transfección con citoquinas, como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos, preparaciones para la disminución de la anergia de células T, preparaciones que usan células inmunes transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citoquina, preparaciones que usan líneas de células de tumor transfectadas con citoquina y
 30 preparaciones que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Preferiblemente pero no de manera excluyente se combinan los medicamentos de la siguiente tabla 1 con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1.		
Agente de introducción de grupo alquilo	Ciclofosfamida Busulfan Ifosfamida Melfalan Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Semustina Temozolomida Estreptozocina Mecloroetamina Estramustinfosfato Altretamin Procarbazina Lomustin
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatina Espiropatino Carboxiftalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)

ES 2 614 283 T3

Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina	Tomudex Trimetrexato Desoxicofuridina
	5-Fluoruracilo Floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6- Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexate Idatrexate	Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitudina (Taiho)
Inhibidores de Topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantron Irinotecano (CPT-11) 7-Etil-10-hidoxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharrna) Análogos de Rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos Antitumor	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Desoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolino-doxorubicina Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoantron Bleomicinsulfato (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomlcina A Bleomlcina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Tabla 1		
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott)

ES 2 614 283 T3

	Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) 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 (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilatosintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor ^{MR} (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotido (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) 06-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-lough) AY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillilalkohol (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de Zosuquidar (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrato (Vertex)
Tabla 1		
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasas	Neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)

Inhibidores de ribonucleosidoreductasa	Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapina (Vion)	Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Alfa-agonistas / antagonistas de TNF	Virulizina (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	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoina (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncofago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna contra sincrovax (CTL Immuno) Vacuna contra melanoma (CTLCLL-Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia con Dexosom (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Aletina (Dovetail) (CTLCLL-Tera (Vasogen)
Agentes hormonales y anti hormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clotrotrianiseno Idenestrol Hidroxiprogesterona-	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolide Goserelina
	caproato Medroxiprogesterona Testosterona Testosteronpropionato Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotide Nilutamida Mitotan P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
Tabla 1		
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-gadolinio (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriofeoforbide (Yeda) Lutecio-texafrina (Pharmacyclics) Hipericina

<p>Inhibidores de tirosina quinasa</p>	<p>Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (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 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)</p>
<p>Diferentes agentes</p>	<p>SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Syntelabo) 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)</p>	<p>BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnase (estimulante de ribonucleasa Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International)</p>

	<p>CapCell^{MR} (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys) Inmunogen de G17DT (inhibidor del gastrina, Aphton) Efaproxiral (Oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmiflifen (antagonista de histamina YM BioSciences) Histamina (agonista de receptor de histamina-H2, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de Ribapharm) Cilengitid (antagonista integrina, Merck KGa) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de quinasa mTOR, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor de activador de plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulante de ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de célula T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de transferasa Glutation-S, Telik) PT-100 (agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics)</p>	<p>N-acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofen (inhibidor de NF kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB Active Biotech) Seocalcitol (agonista de receptor de Vitamina-D Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodrónico (inhibidor de osteoclastos Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo CD33 Wyeth Ayerst) PG2 (fortalecedor de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol^{MR} (enjuague bucal de triclosan, Endo) Triacetiluridina (profármaco de Uridina, Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107^{MR} (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)</p>
	<p>Midostaurina (inhibidor de Novartis) Bryostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor de a poptosis, Everlife) SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)</p>	<p>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>

Puede alcanzarse un tratamiento conjunto así con ayuda de dosificación simultánea, sucesiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales combinaciones de productos usan los compuestos de acuerdo con

la invención.

Ensayos

5 Los compuestos de la fórmula I descritos en los ejemplos fueron probados en los ensayos descritos abajo, y se halló que exhiben un efecto inhibitor de quinasa. Se conocen otros ensayos a partir de la literatura y podrían ser ejecutados fácilmente por los expertos (véase por ejemplo Dhanabal et al., Cancer Res. 59:189-197; Xina et al., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone et al., J. Nati. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia et al., en Vitro 18:538- 549).

Medición de la actividad de Met-quinasa

10 La Met-quinasa se expresa de acuerdo con datos del productor (Met, active, Upstate, catálogo Nr. 14-526) para el propósito de la producción de proteína en células de insectos (Sf21; S. frugiperda) y la subsiguiente purificación por cromatografía de afinidad, como proteína humana recombinante "con baliza 6His terminal en N" en un vector de expresión de Baculovirus.

15 Para la medición de la actividad de quinasa puede referirse a diferentes sistemas de medición que están disponibles. En el método de proximidad de escintilación (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), el método de la placa instantánea o la prueba de unión de filtro, se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con ATP con marcación radioactiva (^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP). Por presencia de un compuesto inhibitor, no es detectable ninguna señal radioactiva o es detectable una señal radioactiva reducida. Además, son útiles como métodos de ensayo las tecnologías de Transferencia de Energía de Resonancia por Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (HTR-FRET) y de Polarización de Fluorescencia (FP) (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

20 Otros métodos de ensayo ELISA no reactivos usan fosfo-anticuerpos específicos (Fosfo-AK). El fosfo- anticuerpo liga sólo el sustrato fosforilado. Esta unión es detectable mediante quimioluminiscencia con un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Método de la placa instantánea (Met-quinasa):

25 Como placas de prueba sirven las microplacas de titulación de 96 pozos FlashplateR de la compañía Perkin Elmer (número de catálogo SMP200). Se transfieren con pipeta a la placa de prueba los componentes de la reacción de quinasa descrita abajo. Se incuban la Met-quinasa y el sustrato poli Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1). ^{33}P -ATP con marcación radioactiva en presencia y ausencia de sustancias de prueba con un volumen total de 100 μl a temperatura ambiente por 3 horas. Se detiene la reacción con 150 μl de una solución 60mM de EDTA. Después de incubación por otros 30 minutos a temperatura ambiente se aplica succión al sobrenadante y se lavan los pozos tres veces con en cada caso con 200 μl de solución al 0,9% de NaCl. La medición de la radioactividad unida ocurre por medio de un aparato de medición de escintilación (Topcount NXT, compañía Perkin-Elmer).

35 Como valor completo se usa la reacción de quinasa libre de inhibitor. Este debería estar aproximadamente en el intervalo de 6000-9000 cpm. Como valor farmacológico nulo se usa estaurosporina en una concentración final de 0,1 mM. Una determinación del valor de inhibición (IC50) ocurre usando el programa RS1_MTS ().

Condiciones de reacción de quinasa por pozo:

30 μl amortiguador de ensayo

10 μl sustancia que va a ser probada en amortiguador de ensayo con DMSO 10 %

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

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

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

Soluciones empleadas:

- Amortiguador de ensayo:

HEPES 50 mM

45 Cloruro de magnesio 3 mM

Ortovanadato de sodio 3 mM

Cloruro de manganeso (II) 3 mM

Ditiotreitol (DTT) 1 mM

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

-solución de detención:

5 Titriplex III (EDTA) 60 mM

- ³³P-ATP: Perkin-Elmer;

- Met-quinasa: Upstate, número de catálogo. 14-526, madre 1 µg/10 ml; actividad específica 954 U/mg;

- Poli-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma número de catálogo P1152

Pruebas in vivo (FIG. 1/1)

10 Secuencia experimental: los ratones femeninos Balb/C (criador: Charles River Wiga) tenían al inicio una edad de 5 semanas. Se les aclimató por 7 días a nuestras condiciones de cría. A continuación se inyectaron a cada ratón 4 millones de células TPR-Met / NIH3T3 en 100 µl de PBS (sin Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺) de manera subcutánea en la zona de la pelvis. Después de 5 días se distribuyeron los animales de manera aleatoria en 3 grupos, de modo que cada grupo de 9 ratones tenía un volumen promedio de tumor de 110 µl (intervalo: 55 - 165). A los grupos de control se administraron diariamente por sonda de garganta 100 µl de vehículo (metilcelulosa 0,25 % / amortiguador de acetato 100 mM, pH 5.5), a los grupos de tratamiento se administraron diariamente por sonda de garganta 200 mg/kg de "A56" o bien "A91" disueltos en el vehículo (volumen así mismo de 100 µl /animal). Después de 9 días los controles tenían un volumen promedio de 1530 µl y se terminó el ensayo.

20 Medición del volumen de tumor: se midieron la longitud (L) y ancho (B) con un pie de rey y se calculó el volumen de tumor según la fórmula LxBxB/2.

Condiciones de cría: en cada caso 4 o bien 5 animales por jaula, alimentación con pienso comercial para ratones (compañía Sniff).

Los compuestos "A18" y "A22" exhiben un efecto antitumoral concluyente.

25 Todas las temperaturas anteriores y siguientes se indican en °C. En los siguientes ejemplos "procesamiento corriente" significa: se añade, en caso de ser necesario, agua, se ajusta, en caso de ser necesario, dependiendo de la constitución del producto final a un valor de pH entre 2 y 10, se realiza extracción con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores R_f sobre gel de sílice; fase móvil: acetato de etilo/metanol 9:1.

30 Espectrometría de masas (MS):

EI (Ionización por colisión de electrones) M⁺

FAB (Bombardeo atómico rápido) (M+H)⁺

ESI (Ionización por electroatomización) (M+H)⁺

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

35 Espectrometría de masas

(MS): EI (Ionización por colisión de electrones) M⁺

FAB (Bombardeo atómico rápido) (M+H)⁺

ESI (Ionización por electroatomización) (M+H)⁺

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

40 Análisis HPLC/MS

Ocurren en una columna de 3 µ de varilla de sílice, con un gradiente de 210 segundos de 20 a 100% agua/acetonitrilo/ ácido trifluoroacético 0.01%, a 2,2 ml/min de flujo, y detección han 220 nm.

Análisis HPLC (Método A)

Columna: Chromolith RP18e 100*3 mm

Flujo: 2 ml/min

Solvente A: H₂O + Ácido trifluoroacético 0,1 %

5 Solvente B: Acetonitrilo + Ácido trifluoroacético 0,1 %

Gradiente 5 min

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

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

Análisis HPLC (Método B)

10 Columna: Chromolith RP18e 100*3 mm

Flujo: 4 ml/min

Solvente A: H₂O + 0,05 % HCOH

Solvente B: Acetonitrilo + 10 % de solvente A

Gradiente 8 min

15 0-1 Min: 99:1 -> 99:1

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

7-8 min: 1:99 → 1:99

Análisis HPLC (Método C)

Rata de flujo: 2 ml/min

20 99:01 - 0:100 agua + 0.1%(Vol.) TFA : Acetonitrilo + 0.1%(Vol.) TFA 0.0 a 0.2 min: 99:01

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

3.8 a 4.2 min: 0:100

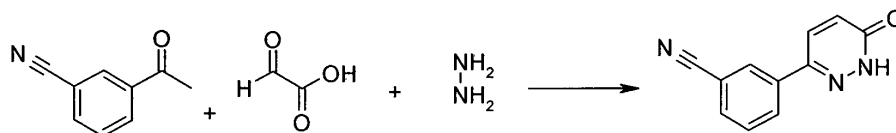
Columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de longitud, diámetro interior 3 mm, longitud de onda: 220nm

Tiempo de retención Tr. en minutos [min].

25 Ejemplos para la producción de los compuestos de partida de piridazinona

Las piridazinonas son producidas por regla general según el método de W. H. Coates, A. McKillop, Synthesis 1993, p. 334.

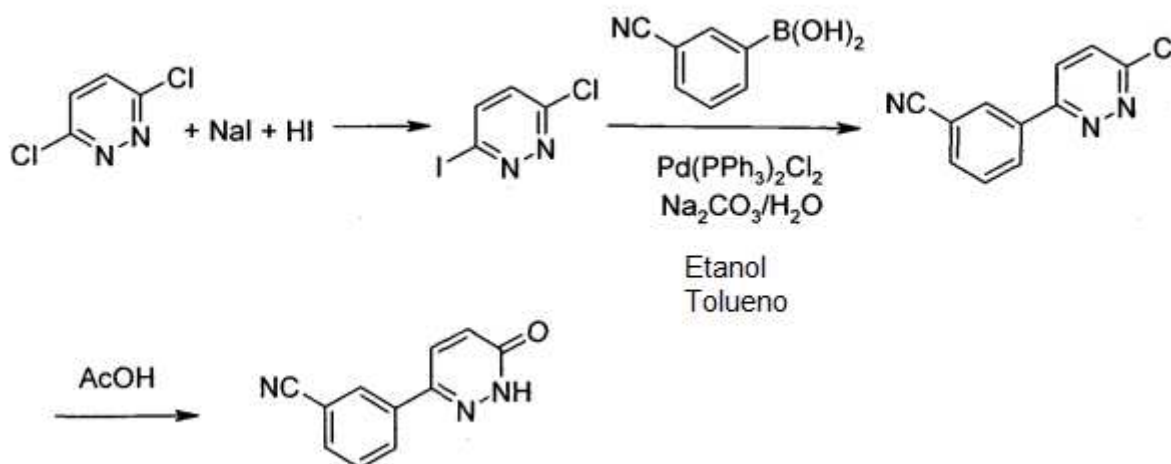
Para ello está como ejemplo la síntesis de 3-(6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-il)-benzonitrilo:



30 En una solución de 1278 g (8.80 mol) de 3-acetilbenzonitrilo en 1.5 litros de ácido acético se incorporan en porciones 927 g (10.6 mol) de monohidrato de ácido glioxílico. Se calienta por 18 horas a 95°C la solución formada. Se deja enfriar a 30°C y se agregan sucesivamente 7 litros de agua y 899 ml (18.5 mol) de hidróxido de hidrazinio. Se agita la mezcla de reacción por 4 horas a 95°C. Se deja enfriar a 60°C, se succiona el precipitado formado y se le lava con 5 litros de agua y 2 litros de acetona. Se calienta hasta ebullición el residuo en 5 litros de acetona y se aplica succión en caliente. Se añaden al residuo 5 litros de ácido acético y se calienta por 2 horas bajo agitación a 90°C. Se enfría a temperatura ambiente, se aplica succión y se lava con acetona. Se calienta una vez más el residuo con 5 litros de ácido acético a 90°C, se enfría a temperatura ambiente, se aplica succión y se lava el

residuo con acetona. Se seca el residuo al vacío: 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-il)-benzonitrilo como cristales beige; ESI 198.

Algunas piridazinonas pueden ser producidas de acuerdo con A. J. Godman et al, Tetrahedron 55 (1999), 15067-15070. Como ejemplo se tiene aquí la síntesis alternativa de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-il)-benzonitrilo:



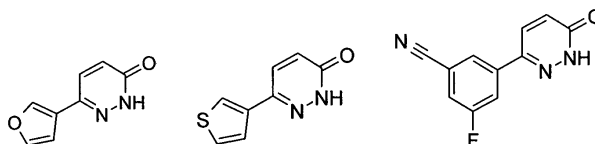
5

A una mezcla de 5.0 litros de agua y 11.3 litros de ácido yodhídrico acuoso al 57% (75.2 mol) se agregan a temperatura ambiente en porciones 2.70 kg (18.0 mol) de yoduro de sodio. A continuación se añaden a la solución mantenida a 20°C, en porciones 2.00 kg (13.4 mol) de 3,6-dicloropiridazina. Se agita la mezcla de reacción por 18 horas a 20°C. Se agregan a la mezcla de reacción 10 litros de tert.-butilmetiléter y 4 litros de agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y solución acuosa de sulfato de sodio. Se concentra la fase orgánica, se le agrega heptano, se aplica succión al sólido formado y se lava con heptano. Se seca al vacío el residuo: 3-cloro-6-yodopiridazina como cristales incoloros en forma de hojuelas; ESI 241.

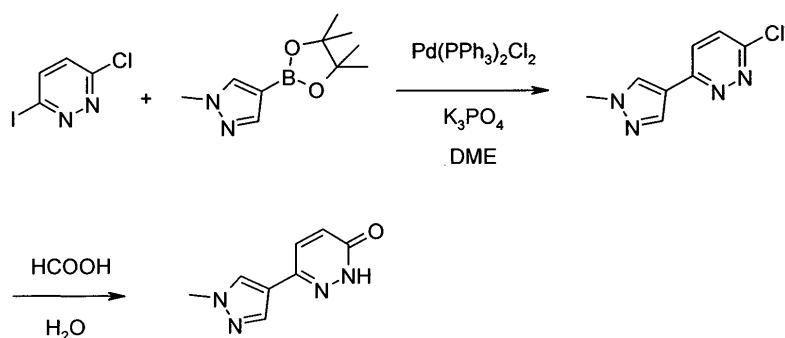
A una solución mantenida bajo nitrógeno de 240 mg (1.00 mmol) de 3-cloro-6-yodo-piridazina en 1 ml de tolueno se añade una solución de 212 mg (2.0 mmol) de carbonato de sodio en 1 ml de agua y se calienta la mezcla a 80°C. A ella se agregan 7.0 mg (0.010 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio (II) y a continuación se añade gota a gota una solución de 147 mg (1.00 mmol) de ácido 3-cian-bencenoborónico. Se agita la mezcla de reacción por 18 horas a 80°C. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se le añade agua, se aplica succión y se lava con agua. Se seca al vacío el residuo: 3-(6-cloropiridazina-3-il)-benzonitrilo como cristales incoloros; ESI 216.

Se calienta a 80 °C una suspensión de 85 mg (0.396 mol) de 3-(6-cloropiridazina-3-il)-benzonitrilo en 0.5 ml de ácido acético y se agita por 24 horas a esta temperatura. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se le añade agua y se aplica succión. Se lava el residuo con agua y se seca al vacío: 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-il)-benzonitrilo como cristales incoloros.

De acuerdo con este método se producen preferiblemente las siguientes piridazinonas:



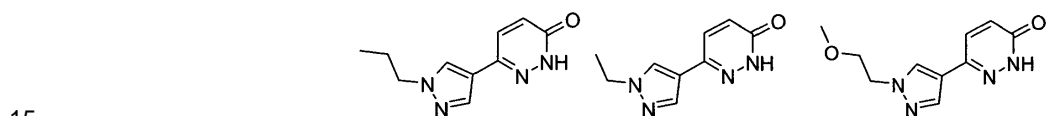
Algunas piridazinonas son producidas según el siguiente método. Ejemplo de ello es la síntesis de 6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazina-3-ona:



5 A una solución de 815 g (3.39 mol) de 3-cloro-6-yodo-piridazina en 3.8 litros de 1,2-dimetoxietano se añaden 705 g (3.39 mol) 1-metil-1H-pirazol-4-boronato de pinacol y 1.44 kg de trihidrato de fosfato de tripotasio. Bajo nitrógeno y bajo agitación a 80° C se calienta la suspensión formada y se añaden 59.5 g (85 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio (II). Se agita la mezcla de reacción por 3 horas a 80° C. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se añaden 9 litros de agua. Se aplica succión al precipitado formado, se lava con agua y se seca al vacío: 3-cloro-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-piridazina como cristales marrón; ESI 195.

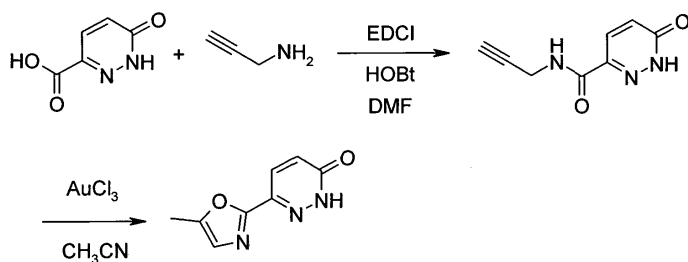
10 Se calienta a 80 °C bajo agitación una suspensión de 615 g (2.90 mol) de 3-cloro-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-piridazina en una mezcla de 1.86 litros ácido fórmico y 2.61 litros de agua y se agita por 28 horas a esta temperatura. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añade algo de carbón activado y se aplica succión. Bajo enfriamiento con hielo se lleva el valor de pH del filtrado a 7 con soda cáustica acuosa al 40% y se deja por 16 h a 6°C. Se aplica succión al precipitado formado, se lava con agua y se seca al vacío: 6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazina-3-ona como cristales incoloros; ESI 177.

Según este método se producen preferiblemente las siguientes piridazinonas:



15

Producción de 6-(5-Metiloxazol-2-il)-2H-piridazina-3-ona:



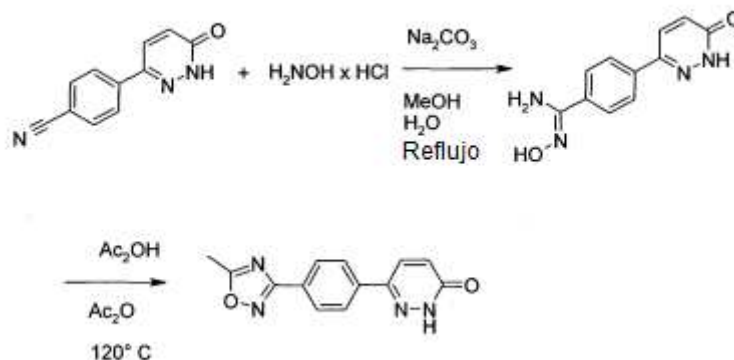
20

A una solución de 10.0 g (69.2 mmol) de monohidrato de ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-carboxílico y 3.85 g (69.2 mmol) de propargilamina en 200 ml de DMF se añaden 10.6 g (69.2 mmol) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y 17.3 g clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y se agita la solución resultante por 18 horas a temperatura ambiente. Se distribuye la mezcla de reacción entre agua y diclorometano. Se lava la fase orgánica con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora: 6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-carboxilo-prop-2-inilamida como cristales incoloros; ESI 178.

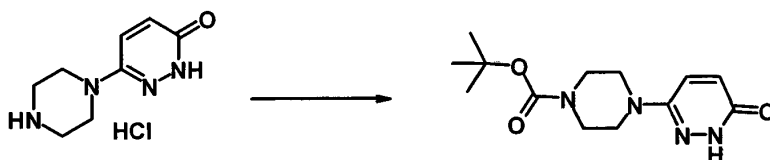
25

A una solución de 3.69 g (20.5 mmol) de 6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-carboxilo-prop-2-inilamida en 41 ml de acetonitrilo se añaden 622 mg (2.05 mmol) de cloruro de oro (III) y se agita por 3 días a temperatura ambiente. Se agregan otros 622 mg (2.05 mmol) de cloruro de oro (III) y se agita por 7 días a temperatura ambiente. Se evapora la mezcla de reacción y se realiza cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como fase móvil: 6-(5-metiloxazol-2-il)-2H-piridazina-3-ona como cristales amarillentos; ESI 178.

Producción de 6-[4-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2H-piridazina-3-ona:



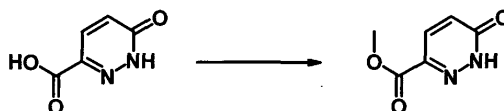
Producción de tert.-butiléster del ácido 4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-il)-piperazina-1-carboxílico:



5 Se suspende 1 g (4.62 mmol) de clorhidrato de 6-piperazina-1-il-2H-piridazin-3-ona (Eur. J. Med. Chem. 1992, 27, 545-549) en 10 ml de THF y se añaden 1.34 ml (9.69 mmol) de trietilamina y 1.09 ml (5.08 mmol) de di-tert.-butildicarbonato. Se agita por 15 h a temperatura ambiente y se elimina el solvente. Se añade al residuo etilacetato y agua. Permanece sin disolver un sólido blanco. Se aplica succión al residuo y se lava con agua y etilacetato y se seca al vacío: rendimiento 0.9 g; HPLC: Tr. = 2.27 minutos (método B); HPLC-MS: 281 (M+H).

Producción de 6-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2H-piridazina-3-ona

10 1.



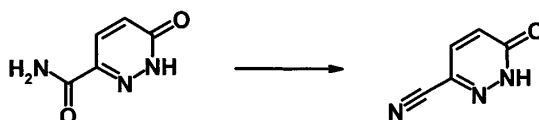
15 Se suspenden 20 g (125 mmol) de hidrato de ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico en 400 ml de metanol y bajo enfriamiento con hielo se añaden lentamente 10.7 ml (147 mmol) de cloruro de tionilo. Se agita la suspensión por 15 h a 70°C, en lo cual se disuelve todo. Se concentra la mezcla de reacción hasta aproximadamente 100 ml, con lo cual se forma un precipitado blanco. Se aplica succión a éste precipitado y se lava con metanol y se seca al vacío. Rendimiento 19.2 g; HPLC: Tr. = 1.27 minutos (Método B); HPLC-MS: 155 (M+H).

2.



20 Se disuelven 19.27 g (125 mmol) de metiléster de ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxílico en 300 ml metanol amoniacal y se agita por 16 h a temperatura ambiente. Se elimina el solvente y reacciona el residuo sin más procesamiento; rendimiento 16.5 g.

3.

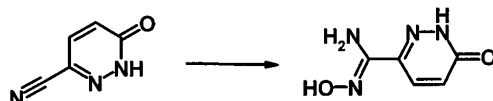


Se suspenden 15 g (108 mmol) de 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-amida en 200 ml de diclorometano. Se enfría la

suspensión a 0°C y a continuación se añaden gota a gota 45 ml de piridina así como 18 ml (129 mmol) de anhídrido trifluoroacético. Se agita la mezcla por 5 días a temperatura ambiente. Se añaden a la suspensión 400 ml de agua y se realiza extracción con 3 x 300 ml DCM. Se secan con sulfato de sodio las fases orgánicas combinadas y se concentra hasta dar el residuo. Se forma un precipitado en el filtrado. Se aplica succión al precipitado, se lava con agua y se seca al vacío. Se satura la fase acuosa con cloruro de sodio y se realiza extracción con 3 x 300 ml de etilacetato. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se combinan todas las 3 fracciones y reacciona sin más purificación; rendimiento: 14.3 g; GC-MS: 121 (M⁺).

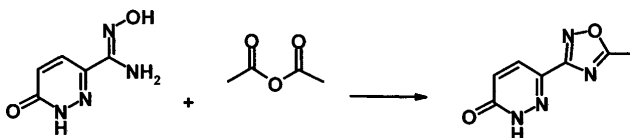
5

4.



10 Se suspenden 1 g (8.26 mmol) de 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carbonitrilo y 2.87 g (41.3 mmol) de cloruro de hidroxilamonio en 200 ml de etanol y se añaden 5.7 ml (41.3 mmol) de trietilamina. Se agita la mezcla de reacción por 5 días a temperatura ambiente. Se elimina el solvente y se mezcla el residuo con agua, se filtra y se seca; rendimiento: 754 mg, sólido marrón rojizo; LC-MS: 155 (M+H).

5.

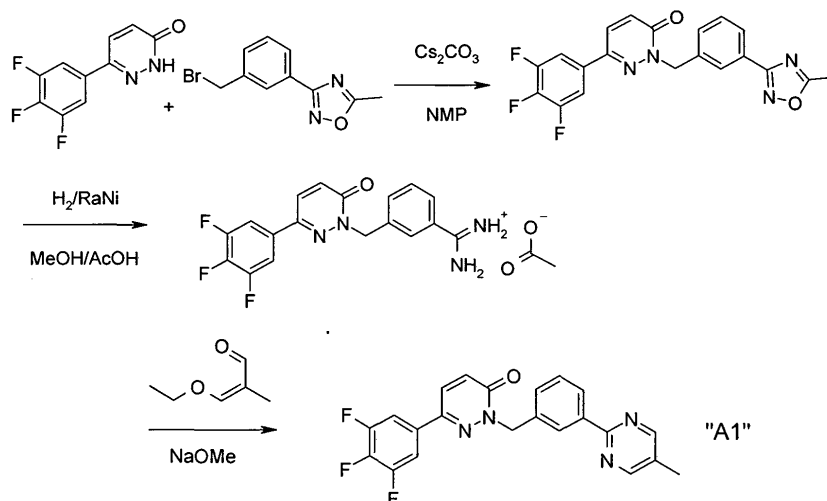


15

A 375 mg (2.43 mmol) de N-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxamida se añaden con 2.8 ml de ácido acético glacial, 2.3 ml de anhídrido acético y 200 µl de piridina y se agita por 15 h a 90 °C. En el enfriamiento de la mezcla de reacción se forma un precipitado al cual se realiza aspiración, se lava con agua y se seca al vacío; rendimiento: 253 mg, sólido amarillo; HPLC: Tr. = 1.51 min; LC-MS: 179 (M+H).

20 Ejemplo 1 (Comparación)

La producción de 2-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A1") ocurre según el siguiente esquema



25 1.1 A una solución de 4.52 g (20 mmol) de 6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 5.06 g (20 mmol) de 3-(3-bromometil-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (producida según W. W. K. R. Mederski et al, Tetrahedron 55, 1999, 12757-12770) en 40 ml de 1-metilpirrolidinona (NMP) se añaden 6.52 g (20 mmol) de carbonato de cesio y se agita la suspensión formada por 18 horas a temperatura ambiente. Se añade agua la mezcla de reacción, se separa por filtración el precipitado, se lava con agua y se seca. Se cristaliza el producto crudo a partir de 2-propanol: 6-(3,4,5-trifluorofenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona como cristales ligeramente amarillos; ESI 399.

30

1.2 A una solución de 6.00 g (14.9 mmol) de 6-(3,4,5-trifluorofenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-

5 2Hpiridazin-3-ona en 60 ml de metanol se agregan 2 ml de ácido acético, 2 ml de agua y 6 g de níquel Raney y se somete a hidrogenación por 44 horas a temperatura ambiente y presión normal. Se filtra la mezcla de reacción y se somete a evaporación el filtrado. Se lleva a ebullición en tert.-butilmetiléter el residuo cristalino. Se deja enfriar, se realiza aspiración y se lava con tert.-butilmetiléter. Se seca el residuo al vacío: y se deja enfriar. 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio-acetato como cristales incoloros; ESI 359.

De manera análoga se produce 3-[6-oxo-3-(3,5-difluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio-acetato, cristales incoloros; ESI 341.

10 1.3 A una suspensión de 4.18 g (10.0 mmol) de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio-acetato en 40 ml de metanol se añaden 1.31 ml (11.0 mmol) de 3-etoximetacroleína y 2.04 ml (11.0 mmol) de una solución al 30% de metanolato de sodio en metanol y se calienta por 18 horas a 50° C. Se deja enfriar, se realiza aspiración al precipitado formado, se le lava con metanol y se seca al vacío: 2-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A1") como cristales incoloros; ESI 409;

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.32 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 7.16 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.30 (dt, J₁ 7.5 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 2H).

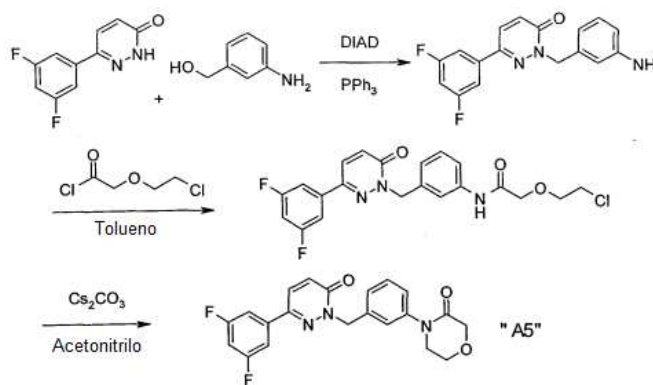
15 Mediante reacción análoga del acetato de benzamidinio con 4-trimetilsilil-3-butin-1-ona con carbonato de potasio/acetronitrilo a 120°C en el microondas se obtienen los siguientes compuestos 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A2"), ESI 391;

2-[3-(4-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A3"), ESI 409.

20 Mediante calentamiento del acetato de benzamidinio con malondialdehído-bisdimetilacetal a 175° C se obtiene de manera análoga el compuesto 2-(3-pirimidin-2-il-bencil)-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A4"), ESI 395.

Ejemplo 2 (Comparación)

La producción de 4-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-morfolin-3-ona ("A5") ocurre según el siguiente esquema

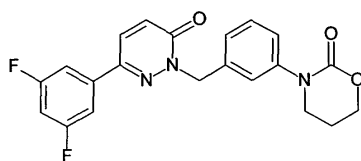


25 2.1 A una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 3.12 g (15.0 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona en 80 ml de THF se añaden 2.83 g (22.5 mmol) de 3-aminobencilalcohol y 5.96 g (22.5 mmol) de trifenilfosfina y se agita por 30 minutos a temperatura ambiente. Se enfría la suspensión a 0° C y se añaden gota a gota 4.65 ml (22.5 mmol) de diisopropilazodicarboxilato (DIAD). Se agita la mezcla de reacción por 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora la mezcla de reacción y se calienta el residuo en 50 ml de isopropanol y se deja enfriar. Se realiza aspiración el precipitado formado, se lava con isopropanol y tert.-butilmetiléter y se seca al vacío: 2-(3-aminobencil)-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros; ESI 314.

35 2.2 A una suspensión 313 mg (1.00 mmol) de 2-(3-aminobencil)-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona en 2 ml de tolueno se añaden 235 mg (1.5 mmol) de cloruro de (2-cloroetoxi)-acetilo y por 18 horas se calienta a ebullición. Se deja enfriar, se realiza aspiración al precipitado formado, se le lava con tert.-butilmetiléter y se le seca al vacío: 2-(2-cloroetoxi)-N-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida como cristales incoloros; ESI 434.

40 2.3 A una solución de 339 mg (0.78 mmol) de 2-(2-cloroetoxi)-N-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida en 2 ml de acetronitrilo se añaden 509 mg (1.56 mmol) de carbonato de cesio y se agita por 18 horas a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y se evapora el filtrado. Se añade al residuo tert.-butilmetiléter, se le realiza succión y se lava con tert.-butilmetiléter: 4-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-morfolin-3-ona ("A5") como cristales incoloros; ESI 398.

Mediante reacción análoga de los derivados de anilina con 3-cloropropilcloroformiato se obtienen los siguientes compuestos 3-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-[1,3]oxazinan-2-ona

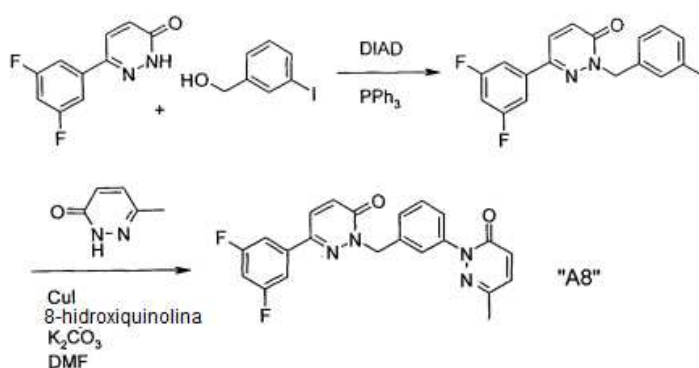


("A6"), ESI 398;

3-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-[1,3]oxazinan-2-ona ("A7"), ESI 416.

5 Ejemplo 3 (Comparación)

La producción de 1-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-metil-6H-piridazin-6-ona ("A8") ocurre según el siguiente esquema

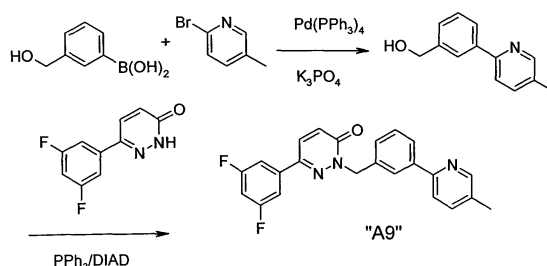


3.1 A una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 2.92 g (14.0 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona en 100 ml de THF se añaden 5.03 g (21.1 mmol) de 3-yodobencilalcohol y 5.55 g (20.9 mmol) de trifenilfosfina y se agita por 30 minutos a temperatura ambiente. Se enfría la suspensión a 0°C y se añaden gota a gota 4.33 ml de (20.9 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Se agita la mezcla de reacción por 1.5 horas a temperatura ambiente. Se evapora la mezcla de reacción y se calienta el residuo en 50 ml de isopropanol y se deja enfriar. Se realiza aspiración el precipitado formado, se lava con isopropanol y éter de petróleo y se seca al vacío: 6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-iodobencil)-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros; ESI 425.

3.2 A una solución de 212 mg (0.50 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-yodobencil)-2H-piridazin-3-ona y 55.1 mg (0.5 mmol) de 6-metilpiridazin-3(2H)-ona en 2 ml de DMF se añaden 14.3 mg (0.08 mmol) de yoduro de cobre (I), 76 mg (0.55 mmol) de carbonato de potasio y 11 mg (0.08 mmol) de 8-hidroxiquinolina y se calienta por 24 horas a 120°C. Se deja enfriar la mezcla de reacción, se le agrega solución acuosa de amoníaco al 10% y etilacetato. Se realiza aspiración el precipitado formado, se lava con agua y se seca. Se lleva a ebullición el residuo en etilacetato, se realiza aspiración y se lava con etilacetato. Se seca el residuo al vacío: 1-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-metil-6H-piridazin-6-ona ("A8") como cristales marrón; ESI 407.

Ejemplo 4 (Comparación)

La producción de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-metilpiridin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A9") ocurre según el siguiente esquema



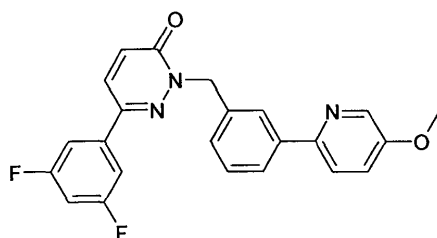
4.1 A una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 849 mg (4.0 mmol) de fosfato de tripotasio, 344 mg (2.0 mmol)

de 2-bromo-5-metilpiridina y 304 mg (2.0 mmol) de ácido 3-hidroxi-metilbencenoborónico en 12 ml de dioxano y 1 ml de agua se añaden 92 mg (0.08 mmol) de tetrakis(trifenilfosfin)-paladio y por 18 horas bajo agitación se calienta la mezcla a ebullición. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se distribuye entre agua y etilacetato. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se realiza cromatografía al residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como fase móvil: [3-(5-metil-piridin-2-il)-fenil]-metanol como aceite amarillento; ESI 200.

4.2 A una solución de 88 mg (0.44 mmol) de [3-(5-metil-piridin-2-il)-fenil]-metanol, 138 mg (0.66 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 174 mg (0.66 mmol) de trifenilfosfina en 3.5 ml de THF se añaden 134 mg (0.66 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Se agita la mezcla de reacción por 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora y se realiza cromatografía al residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol como fase móvil: 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-metilpiridin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A9") como cristales incoloros; ESI 390.

De modo análogo se obtienen los compuestos

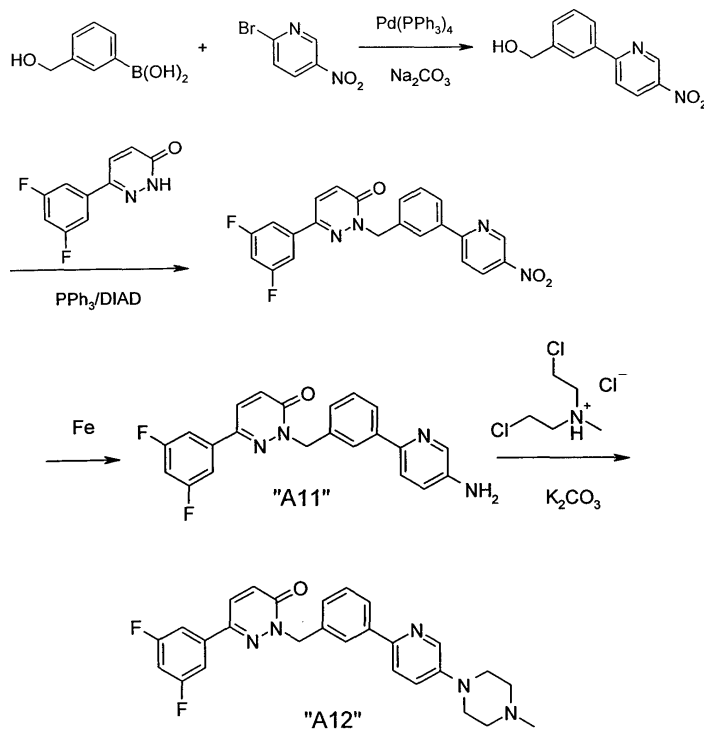
6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(5-metoxi-piridin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona



("A10"), ESI 406.

Ejemplo 5

La producción de 2-[3-(5-aminopiridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A11") y de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A12") ocurre según el siguiente esquema



5.1 Se calienta a ebullición una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 3.69 g (18.2 mmol) de 2-bromo-5-nitropiridina, 840 mg (0.73 mmol) de tetrakis(trifenilfosfin)-paladio y 3.55 g (33.4 mmol) de carbonato de sodio en 133 ml de tolueno. Entonces se añade gota a gota una solución de 5.07 g (32.7 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)-bencenoborónico en 133 ml de tolueno y por 18 horas se calienta la mezcla de reacción a ebullición. Se añade agua a la mezcla de reacción. Se separa la fase orgánica y se realiza extracción a la fase acuosa varias veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato de sodio y se las evapora. Se realiza

5 cromatografía al residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol: [3-(5-nitropiridin-2-il)-fenil]-metanol como cristales amarillos; ESI 231.

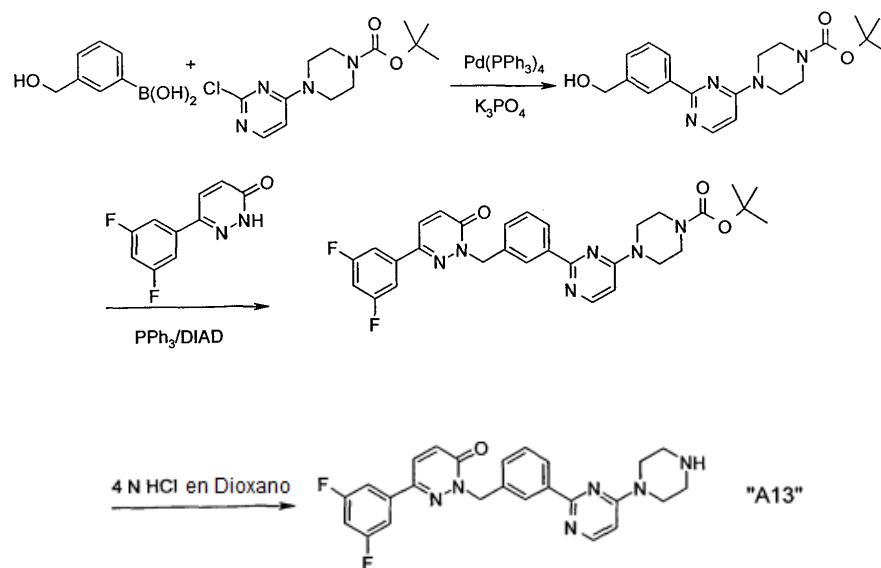
5.2 A una solución de 3.37 g (14.7 mmol) de [3-(5-nitropiridin-2-il)-fenil]-metanol, 4.58 g (22.0 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 5.77 g (22.0 mmol) de trifenilfosfina en 120 ml de THF se añaden gota a gota 4.46 g (22.0 mmol) de diisopropilazodicarboxilato y se agita la mezcla de reacción por 18 horas a temperatura ambiente. Se realiza aspiración el precipitado formado, se lava con THF y se seca al vacío: 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-nitropiridin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona como cristales amarillentos; ESI 421.

5.3 A una suspensión de 420 mg (1.00 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-nitropiridin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona en 4 ml de etanol se añaden 220 μ l de ácido clorhídrico 2N, se calienta a 95°C y se enfría a temperatura ambiente. Se añaden 402 mg (7.2 mmol) de hierro en polvo y se agita la mezcla de reacción por 1 hora a 85°C y 17 horas a 60°C. Se filtra la mezcla de reacción y se distribuye el filtrado entre agua y etilacetato. Se lava la fase orgánica sucesivamente con solución de hidrogenocarbonato de sodio, solución de carbonato de sodio y solución de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora: 2-[3-(5-aminopiridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A11") como espuma marrón; ESI 391.

5.4 Se ejecuta la última etapa de manera análoga al Ejemplo 9.3. Se obtiene 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A12").

Ejemplo 6

La producción de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A13") ocurre según el siguiente esquema



6.1 A una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 849 mg (4.0 mmol) de fosfato de tripotasio, 598 mg (2.0 mmol) de tert.-butiléster del ácido 4-(2-cloropirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (producido según WO03/104225) y 304 mg (2.0 mmol) de ácido 3-hidroximetilbencenoborónico en 12 ml de dioxano y 1 ml de agua se añade una solución de catalizador que fue producida mediante reacción de 56 mg (0.08 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) y 3.0 mg (0.08 mmol) de borohidruro de sodio en 0.4 ml de THF a 55°C. Se agita la mezcla de reacción por 18 horas a 97°C. Se enfría la mezcla de reacción y se distribuye entre agua y etilacetato. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se realiza cromatografía al residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como fase móvil: tertbutiléster del ácido 4-[2-(3-hidroximetilfenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico como sólido amarillento; ESI 371.

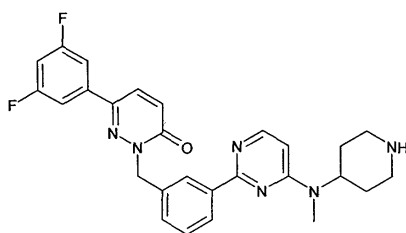
6.2 A una solución de 144 mg (0.388 mmol) de tert.-butiléster del ácido 4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico, 122 mg (0.582 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 153 mg (0.582 mmol) de trifenilfosfina en 3 ml de THF se añaden 118 mg (0.582 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Se agita la mezcla de reacción por 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora y se realiza cromatografía al residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como fase móvil: tert.-butiléster del ácido 4-(2-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil)-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico como aceite amarillento; ESI 561.

6.3 a una solución de 81 mg (0.14 mmol) de tert.-butiléster del ácido 4-(2-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-

piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico en 1 ml de dioxano se añade 1.3 ml de HCl 4 N en dioxano y se deja por 18 horas a temperatura ambiente. Se distribuye la mezcla de reacción entre agua y etilacetato. Se lleva la fase acuosa a un pH de 14 con NaOH 1 N y se realiza extracción con etilacetato. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora: clorhidrato de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A13") como sólido amorfo incoloro; ESI 461.

De modo análogo se produce el siguiente compuesto

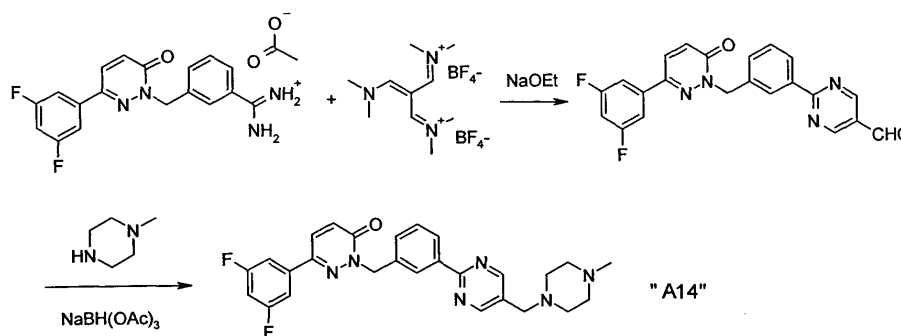
6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-[4-(metil-piperidin-4-il-amino)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona



"A59".

Ejemplo 7

La producción de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-[5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A14") ocurre según el siguiente esquema



"A14"

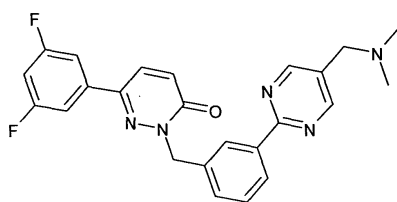
7.1 A una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 4.00 g (10.0 mmol) de acetato de 3-[6-oxo-3-(3,5-difluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio y 4.64 g (13.0 mmol) de 2-dimetilaminometil-1,3-bis-(dimetilamonio)-propano-bistetrafluoroborato (producido según P. J. Coleman et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 4829-4837) en 280 ml de etanol se añaden 12.0 ml (31.5 mmol) de una solución al 20% de etanolato de sodio en etanol y por 2 horas se calienta a ebullición. Se enfría la mezcla de reacción, se evapora al vacío y se realiza digestión con agua. Se realiza aspiración el precipitado formado y se lava con agua. Se realiza cromatografía al residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol: 2-[3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5-carbaldehído como cristales incoloros; ESI 405.

7.2 a una suspensión de 472 mg (1.17 mmol) de 2-[3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5-carbaldehído en 5 ml de diclorometano se añaden sucesivamente 166 ml de 1-metilpiperazina, 495 mg (2.34 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y 67 μ l de ácido acético y se agita la mezcla de reacción por 42 horas a temperatura ambiente. Se distribuye la mezcla de reacción entre diclorometano y NaOH 1 N. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se realiza cromatografía al residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol como fase móvil: 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-[5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A14") como cristales incoloros; ESI 489;

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 2.29 (s, 3H), 2.48 (m, 8H), 3.54 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.86 (tt, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.38 (dt, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1 H), 8.64 (t, $J = 1$ Hz, 1 H), 8.74 (s, 2H).

De modo análogo se obtiene el siguiente compuesto

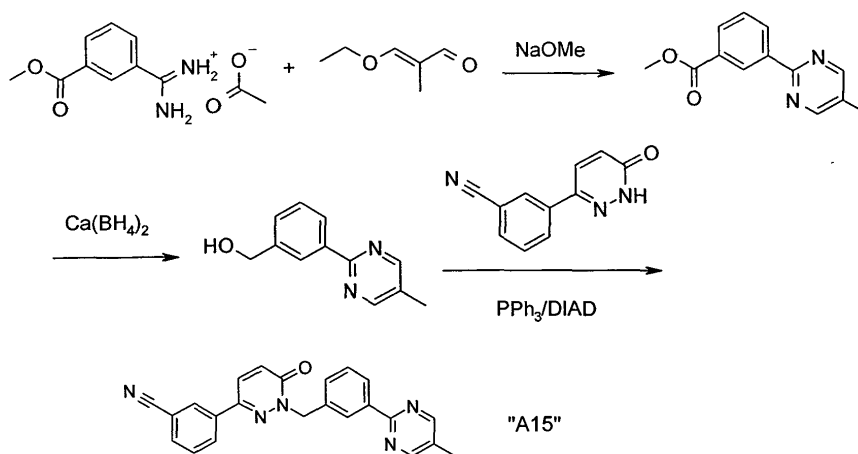
6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(5-dimetilaminometil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona



"A58".

Ejemplo 8 (Comparación)

La producción de 3-{1-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo ("A15") ocurre según el siguiente esquema



5

10

8.1 A una suspensión de 2.41 g (10.0 mmol) de acetato de metiléster de ácido 3-carbamidoilbenzoico (producción véase Ejemplo 37) en 40 ml de metanol se añaden 1.31 ml de (11.0 mmol) de 3-etoximetacroleína y 2.04 ml de (11.0 mmol) de una solución al 30% de etanolato de sodio en metanol y se agita la solución resultante por 18 horas a 50°C. Se concentra al vacío la mezcla de reacción y se añade agua. Se realiza aspiración al precipitado formado, se lava con agua y se seca al vacío: metiléster de ácido 3-(5-metilpirimidin-2-il)-benzoico como cristales incoloros; ESI 229.

15

8.2 A una suspensión de 400 mg (10.6 mmol) de borohidruro de sodio en 20 ml de THF se añaden 600 mg (5.41 mmol) de cloruro de calcio en polvo y se agita la mezcla por 1.5 horas a temperatura ambiente. A ésta suspensión se añade bajo agitación gota a gota una solución de 751 mg (3.29 mmol) de metiléster de ácido 3-(5-metilpirimidin-2-il)-benzoico en 10 ml de THF y se agita por 18 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregan 10 ml de NaOH 1 N, agua y diclorometano y se filtra. Se separa la fase orgánica del filtrado, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se realiza cromatografía al residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como fase móvil: [3-(5-metilpirimidin-2-il)-fenil]-metanol como sólido incoloro; ESI 201.

20

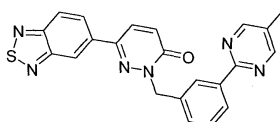
8.3 A una suspensión de 98.6 mg (0.50 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, 100 mg (0.50 mmol) de [3-(5-metilpirimidin-2-il)-fenil]-metanol y 197 mg (0.75 mmol) de trifetilfosfina en 3 ml de THF se agregan gota a gota 147 ml de (0.75 mmol) de diisopropildiazodicarboxilato y se agita la solución resultante por 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío la mezcla de reacción y a residuo se añade 2-propanol. Se realiza cromatografía sobre una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol como fase móvil: 3-{1-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo ("A15") como sólido amarillento; ESI 380; ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.31 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 7.16 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 7.51 (m, 2H), 7.72 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.93 (dt, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.25 (dt, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 8.30 (dt, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1 H), 8.37 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.46 (bs, 1 H), 8.75 (s, 2H).

25

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

30

6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-2-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona, ESI 413,



"A79".

Ejemplo 9

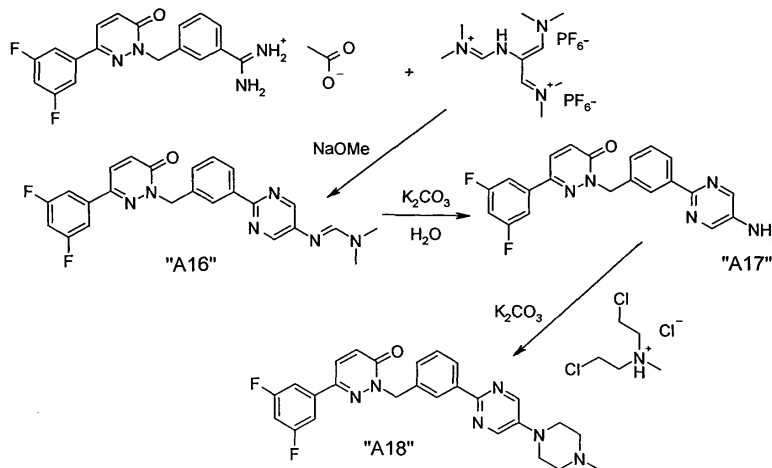
La producción de

N'-(2-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-N,N-dimetil-formamidina ("A16"),

2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A17") y

5 6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A18")

ocurre según el siguiente esquema



9.1 A una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 20.0 g (50.0 mmol) de acetato de en 3-[6-oxo-3-(3,5-difluorofenil)-6Hpiridazin-1-ilmetil]-benzamidinio y 24.4 g (50.0 mmol) de ({2-dimetilamino-1-[dimetilimoniometil]-vinilamino)-metilen)-dimetil-amonio-di-hexafluorofosfato en 20 ml de metanol se añade gota a gota una solución de metanolato de sodio que fue producida mediante disolución de 3.45 g (150 mmol) de sodio en 35 ml de metanol. Se calienta lentamente la mezcla de reacción a 60°C y se agita por 20 minutos a esta temperatura. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se distribuye entre agua y diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora. Se añade metanol al residuo, se aplica aspiración, se lava el residuo con éter y se seca al vacío: N'-(2-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-N,N-dimetil-formamidina ("A16") como cristales incoloros; ESI 447.

9.2 A una solución de 19.1 g (137 mmol) de carbonato de potasio en 380 ml de agua se agregan 190 ml de dioxano y 17.4 g (39.0 mmol) de N'-(2-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-N,N-dimetilformamidina. Se calienta la mezcla de reacción por 3 días a ebullición y a continuación se enfría a temperatura ambiente. Se realiza aspiración el precipitado formado, se lava con agua y se seca al vacío: 2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A17") como cristales incoloros; ESI 392.

9.3 A una solución mantenida bajo nitrógeno de 587 mg (1.5 mmol) de 2-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona en 2 ml de 1-metilpirrolidona se agregan 501 mg (2.55 mmol) de cloruro de bis-(2-cloroetil)-metilamonio y se calienta la mezcla de reacción por 32 horas a 130°C. Se enfría la mezcla de reacción, se le añade diclorometano y se filtra. Se evapora el filtrado al vacío y se realiza cromatografía al residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol. Se combinan las fracciones que contienen producto, se evapora y se cristaliza el residuo desde metanol. Se suspende este material en metanol, se transforma en el clorhidrato con cloruro de hidrógeno en dietiléter y se precipita el clorhidrato con dietiléter: clorhidrato de 6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A18") como cristales incoloros; ESI 475;

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.81 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 3.19 (m 2H), 3.30 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.35 (tt, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1 H), 7.47 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 8.22 (m, 1 H) 8.34 (bs, 1 H), 8.65 (s, 2H), 11.0 (bs, 1 H).

De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos

35 Clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A19"), ESI 461, ¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] = 3.25 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 5.44 (s, 2H), 7.16 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.37 (tt, J₁ = 9.2 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 8.16 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.38 (bs, 2H); 2-[3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A20"),

clorhidrato, ESI 493;

2-{3-[5-(piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A65");

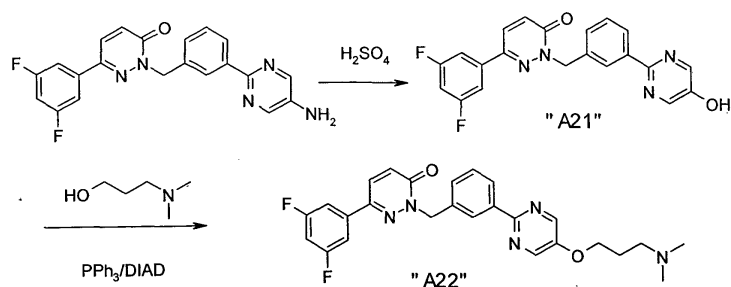
N'-(2-{3-[3-(3,4,5-trifluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-N,N-dimetil-formamidina ("A76"), ESI 465;

5 2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A82"), ESI 410.

Ejemplo 10

La producción de

6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A21") y 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A22") ocurre según el siguiente esquema



10

10.1 Se calienta a ebullición por 4 horas una suspensión de 4.76 g (12.2 mmol) de 2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona en una mezcla de 5.40 ml de ácido sulfúrico concentrado y 44 ml de agua. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluye con agua fría con hielo y se lleva a pH alcalino con amoníaco acuoso concentrado. Se realiza aspiración al precipitado, se lava con agua y se seca. Se cristaliza el producto crudo desde metanol: 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A21") como cristales incoloros; ESI 393.

15

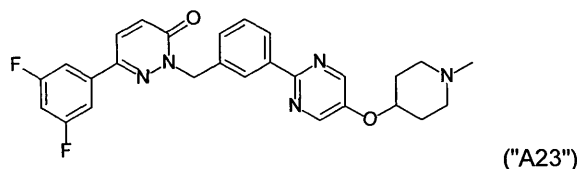
10.2 A una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 215 mg (0.55 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona en 5 ml de THF se agregan 98.3 μ l de (0.82 mmol) de 3-(dimetilamino)-1-propanol, 218 mg (0.82 mmol) de trifetilfosfina y se enfría en baño de hielo. Se añaden gota a gota 170 μ l de (0.82 mmol) de diisopropilazodicarboxilato y se agita la mezcla de reacción por 2 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío la mezcla de reacción y se realiza cromatografía al residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como fase móvil. Se combinan las fracciones que contienen producto y se evapora. Se disuelve este material en acetona, se transforma en el clorhidrato con cloruro de hidrógeno en dietiléter y se precipita el clorhidrato con dietiléter: clorhidrato de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A22") como cristales incoloros; ESI 478;

25

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.21 (m, 2H), 2.78 (d, J = 5 Hz, 6H), 3.22 (m, 2H), 4.31 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.14 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.35 (tt, J1 = 8.8 Hz, J2 = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 8.24 (m, 1 H) 8.38 (bs, 1 H), 8.65 (s, 2H), 10.7 (bs, 1 H).

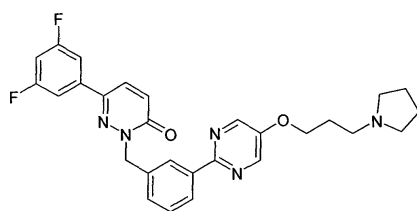
De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos

30 Clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona



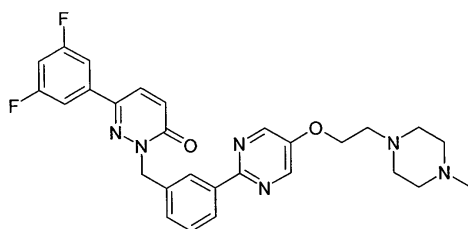
ESI 490;

6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona



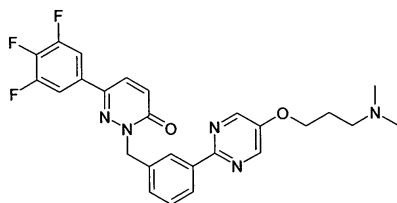
"A56";

6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-[5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato,



"A57", ESI 519;

2-[3-[5-(3-dimetil-amino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona

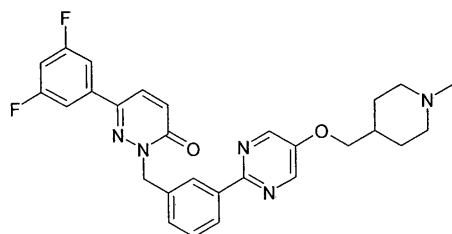


"A60";

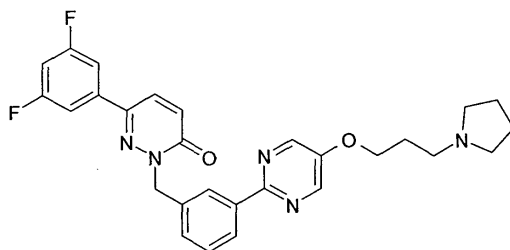
5

clorhidrato de 2-[3-[5-(2-dimetil-amino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A64"), ESI 464;

6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona, ESI 504,

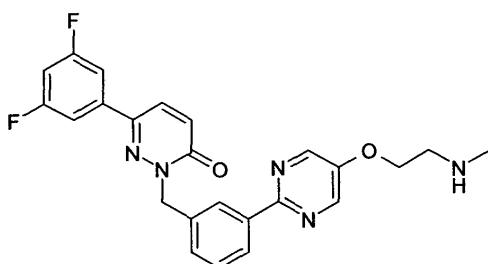


"A66";



"A110";

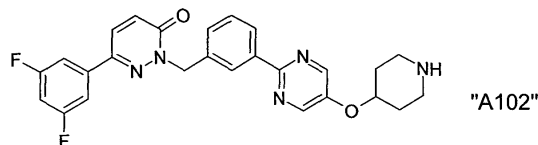
10



"A111";

clorhidrato, ESI 450 (precursor de compuesto protegido con BOC);

clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, ESI 476



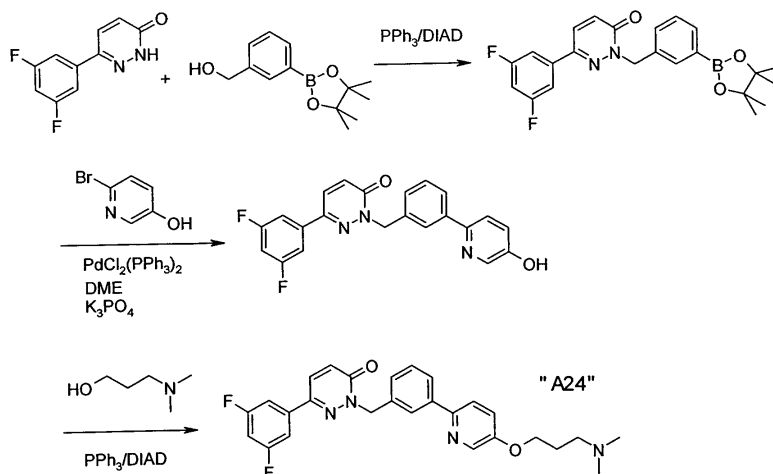
5 (precursor del compuesto protegido con BOC),

espectro $^1\text{H-NMR}$ de clorhidrato de "A102":

$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1.94 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 7.15 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.36 (tt, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 8.16 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 8.24 (m, 1 H), 8.37 (bs, 1 H), 8.71 (s, 2H), 9.11 (bs, 1 H), 9.19 (bs, 1H).

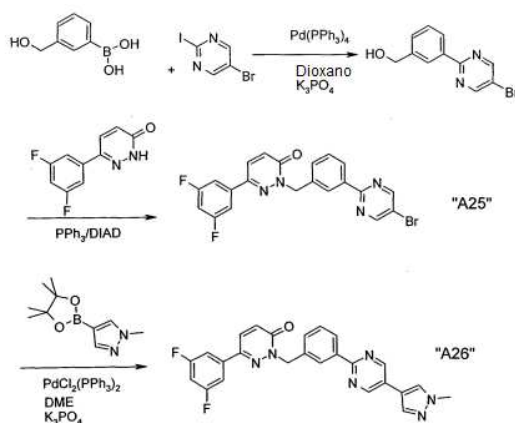
10 Ejemplo 11

La producción de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A24"), ESI 477, ocurre según el siguiente esquema



Ejemplo 12

15 La producción de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A25") y 6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A26") ocurre según el siguiente esquema



12.1 A una solución mantenida bajo nitrógeno de 6.11 g (21.5 mmol) de 5-bromo-2-iodopirimidina, 3.91 g (25.7

mmol) de ácido 3-(hidroximetil)-bencenoborónico y 9.11 g (42.9 mmol) de trihidrato de fosfato de tripotasio en 120 ml de dioxano y 14 ml de agua se añaden 750 mg (0.65 mmol) de tetrakis(trifenilfosfin)-paladio y se agita por 18 horas a 90° C. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añaden tert.-butil-metiléter y agua y se filtra sobre tierra de infusorios. Se separa la fase orgánica del filtrado, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora.
 5 Se realiza cromatografía al residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como fase móvil: [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol como cristales amarillo claros; ESI 265,267.

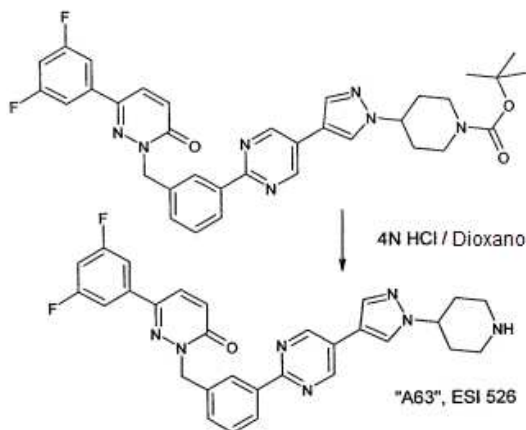
12.2 A una suspensión de 2.76 g (13.2 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona, 2.49 g (8.83 mmol) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol, y 3.47 g (13.2 mmol) de trifenilfosfina en 30 ml de THF se añaden gota a gota 2.60 ml de (13.2 mmol) de diisopropilazodicarboxilato y se agita la mezcla de reacción por 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío la mezcla de reacción, se añade 2-propanol, se calienta a ebullición y se deja enfriar.
 10 Se realiza aspiración el precipitado formado, se lavan con 2-propanol y se cristaliza nuevamente desde 2-propanol: 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A25") como cristales incoloros; ESI 455,457;

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] = 5.45 (s, 2H), 7.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.35 (tt, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 8.14 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 8.29 (m, 1 H), 8.38 (bs, 1 H), 9.06 (s, 2H).

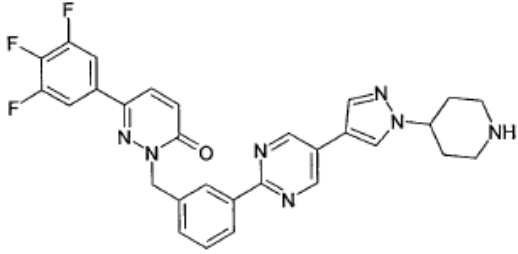
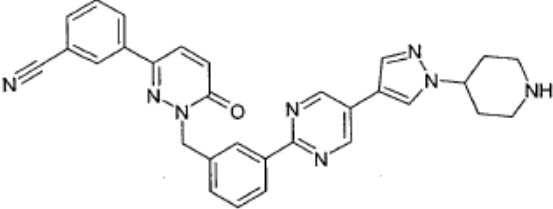
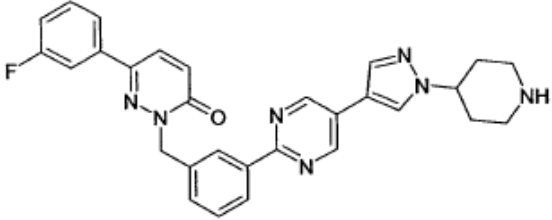
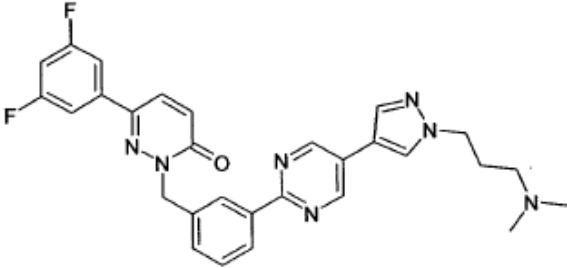
12.3 A una solución mantenida bajo nitrógeno de 455 mg (1.00 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 229 mg (1.10 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1 H-pirazol en 10 ml de 1,2-dimetoxietano se añaden 425 mg (2.0 mmol) de trihidrato de fosfato de tripotasio y 56.2 mg (0.08 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio y se agita por 18 horas a 80° C, en el que se forma un precipitado gris. Se diluye la mezcla de reacción con agua y se filtra. Se realiza cromatografía al residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol como fase móvil: 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A26") como cristales incoloros; ESI 457;

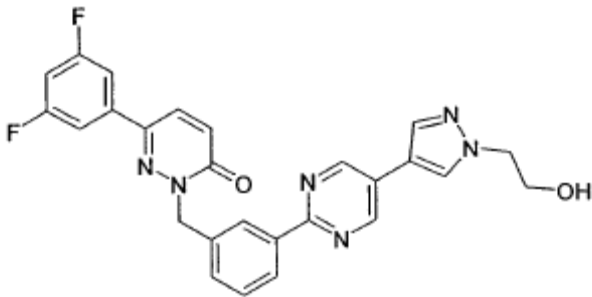
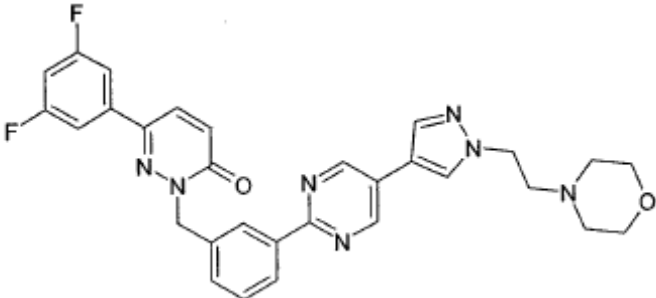
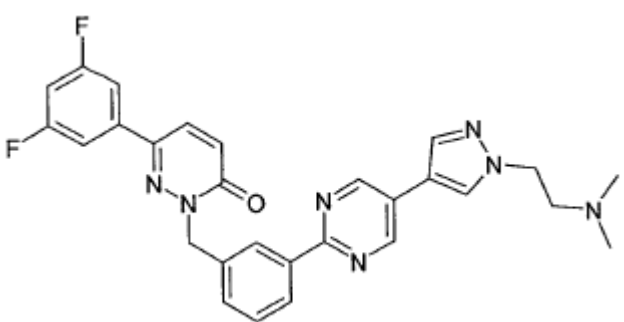
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.80 (s, 3H), 5.44 (s, 2H), 7.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.29 (tt, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 8.05 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 8.32 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.45 (bs, 1H), 9.11 (s, 2H).

De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos:



"A63": ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.81 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.15 (bs, 1 H), 2.61 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 4.24 (m, 1 H), 5.47 (s, 2H), 7.16 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.36 (tt, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1 H), 7.53 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.48 (s, 1 H), 9.14 (s, 2H);

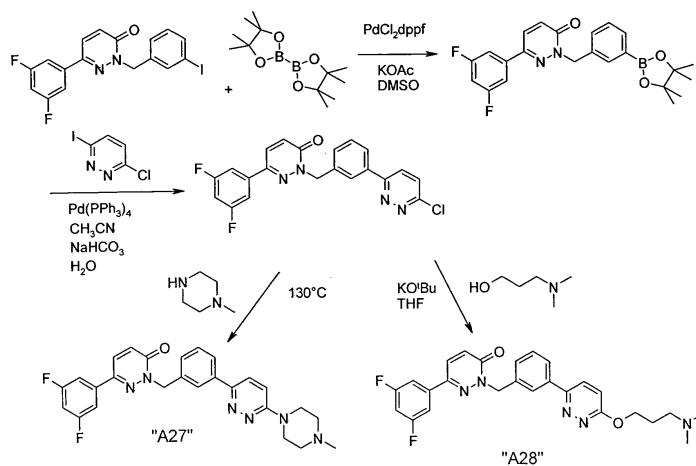
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método HPLC (Tr. en min)
"A103"			
"A104"			
"A105"			
"A106"			

"A107"			
"A108"			
"A109"			

Ejemplo 13

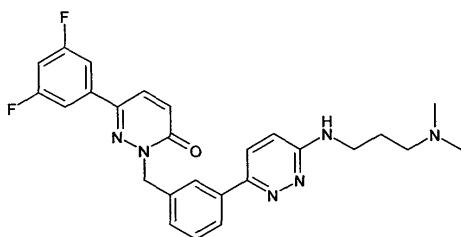
La producción de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{{3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A27") y 6-(3,5-difluorofenil)-2-{{3-[6-(3-dimetilamino-propoxi)-piridazin-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A28") ocurre según el siguiente esquema

5



De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos

Clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[6-(3-dimetilamino-propilamino)-piridazin-3-il]-bencil}-piridazin-3-ona ("A67"), ESI 477,

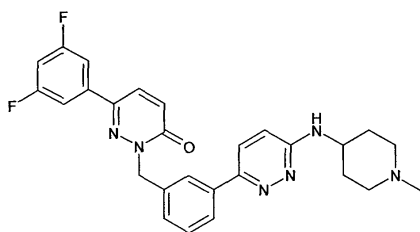


"A67";

5 clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-piridazin-3-il]-bencil}-piridazin-3-ona ("A68"), ESI 463;

6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[6-(4-dimetilamino-butilamino)-piridazin-3-il]-bencil}-piridazin-3-ona ("A69");

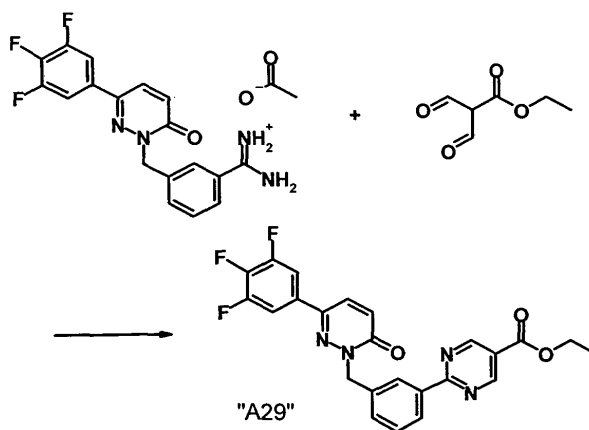
6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridazin-3-il]-bencil}-piridazin-3-ona



"A70".

Ejemplo 14

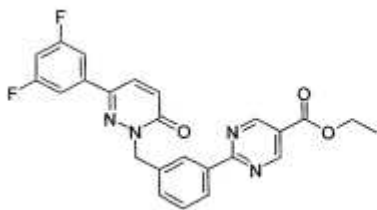
10 La producción de etiléster de ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico ("A29") ocurre según el siguiente esquema



15 Se suspenden 4.7 g (11.23 mmol) de acetato de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidio en 40 ml de piridina y se añaden 2.4 g (16.85 mmol) de etiléster de ácido 2-formil-3-oxo-propiónico (producidos de modo correspondiente a S.H. Berz et al., Journal of Organic Chemistry 1982, 47, 2216) y se agita por 4 h a 80°C. A continuación se añaden una vez más 500 mg (3.47 mmol) de etiléster de ácido 2-formil-3-oxo-propiónico y se agita por 1 h a 80°C. Se incorpora agitando la mezcla de reacción en 400 ml de agua, se realiza aspiración al precipitado, se lava varias veces con agua y se seca en la cámara de secado. Rendimiento: 4.43 g "A29" (76 %), Tr. = 3.58 minutos (Método B), ESI 467.

20 De modo análogo se obtienen los compuestos

Etiléster de ácido 2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico



("A30"); Tr. = 3.51 min.; ESI 449.

Producción de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(5-hidroxi-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A101")

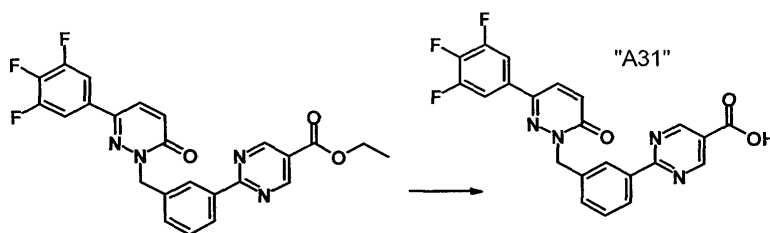
5 Se suspende 1 g (2.43 mmol) de 2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carbaldehído [producción Ejemplo 7] en 15 mol de etanol y 15 ml de THF. Se enfría la mezcla de reacción a 5°C, se añaden 374 mg (9.89 mmol) de borohidruro de sodio y en un periodo de 30 minutos se lleva a temperatura ambiente.

Se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de hielo/agua/HCl 1 N (1:1:1). Se realiza aspiración al producto precipitado y se seca en cámara de secado.

Rendimiento: 960 mg, sólido blanco "A101", ESI 407.

10 Ejemplo 15

La producción de ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico ("A31") ocurre según el siguiente esquema



15 Se disuelven 3.4 g (7.29 mmol) de etiléster de ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico en 300 ml de THF y 30 ml de agua y se agrega 713 mg (29.2 mmol) de hidróxido de litio. Se somete la mezcla de reacción a reflujo por 4 h, se enfría a temperatura ambiente y se separa por destilación el solvente orgánico en el evaporador rotativo. Al residuo se agregan 300 ml de agua y 30 ml de THF, y a esta solución se añade lentamente gota a gota bajo agitación HCl concentrado hasta obtener una reacción fuertemente ácida. Se realiza aspiración al precipitado formado, se lava con mucha agua y se seca en la cámara de secado al vacío.

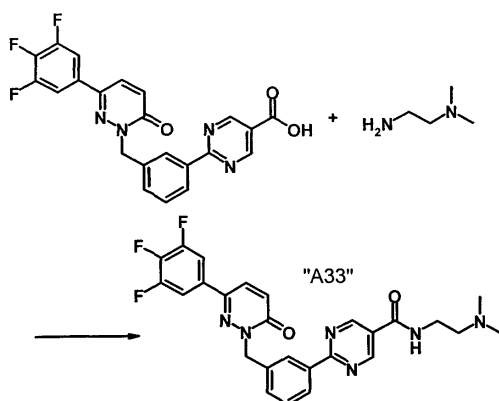
20 Rendimiento: 2.87 g "A31", Tr. = 3.06 minutos (Método B), ESI 439.

De modo análogo se obtiene el compuesto

Ácido 2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico ("A32"), ESI 421.

Ejemplo 16

25 La producción de 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxi(2-dimetilamino-etil)-amida ("A33") ocurre según el siguiente esquema

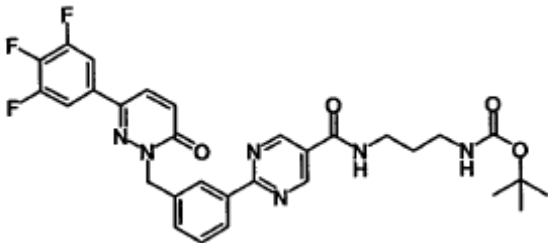
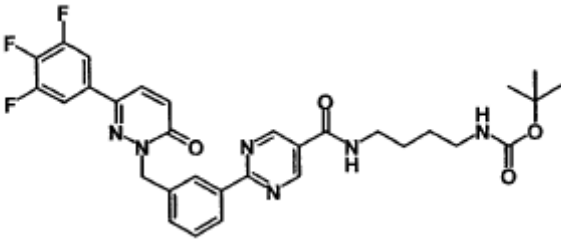
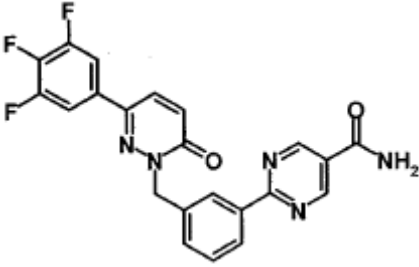
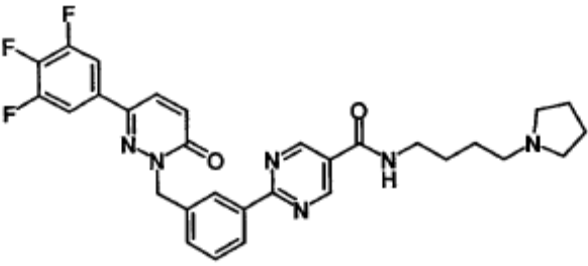
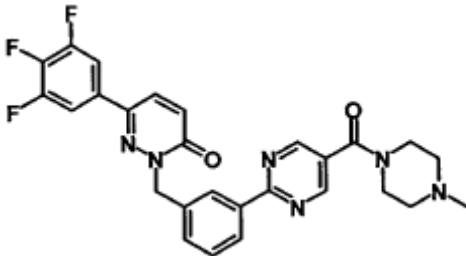


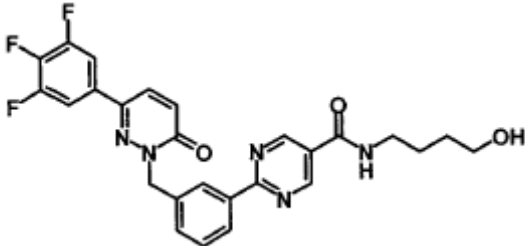
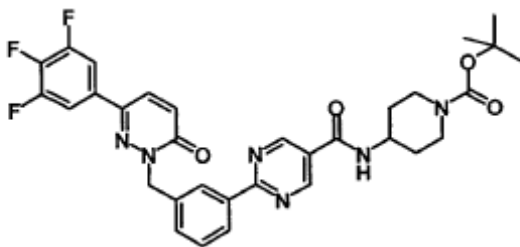
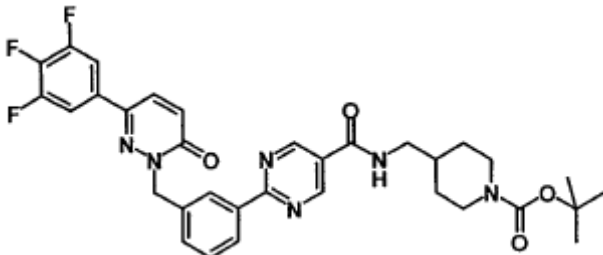
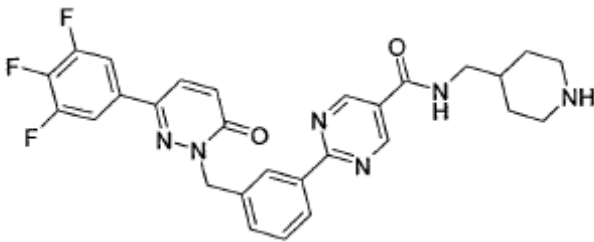
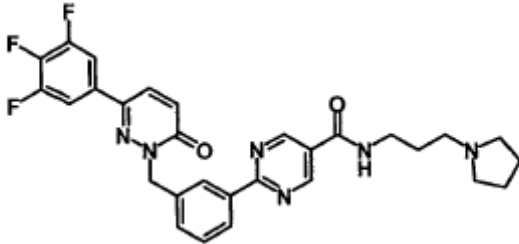
5 Se disuelven 150 mg (0.334 mmol) de ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico en 2 ml de DMF y se agregan 75 μ l de (0.67 mmol) de 4-metilmorfolina, 97 mg (0.50 mmol) de EDCI y 60 mg (0.43 mmol) de HOBt. Se añaden 47 μ l de (0.43 mmol) de N,N-dimetilaminoetilendiamina y se agita la mezcla de reacción por 18 h a temperatura ambiente. Se separa la solución de reacción directamente por medio de HPLC preparativo.

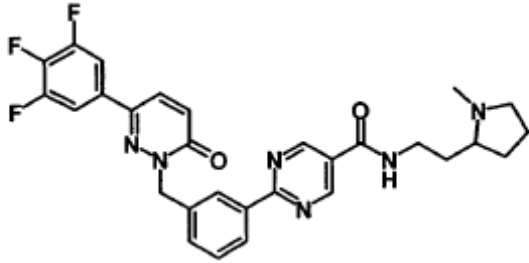
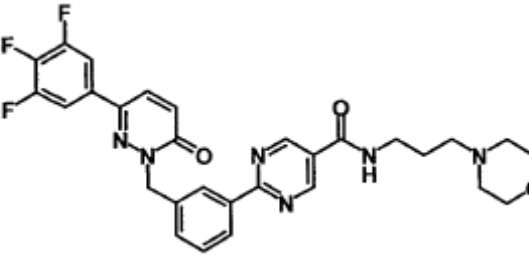
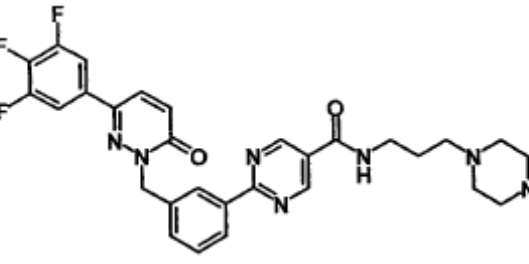
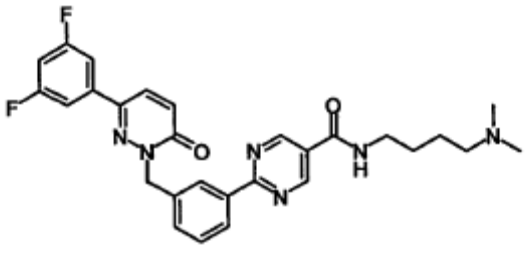
Rendimiento: 124 mg "A33" trifluoroacetato; Tr. = 2.63 (Método B); ESI 509.

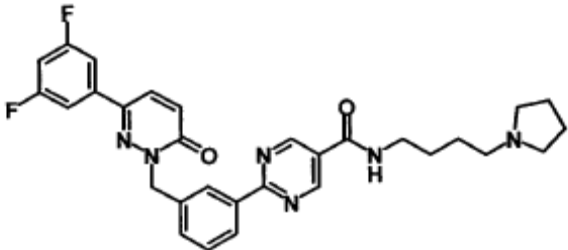
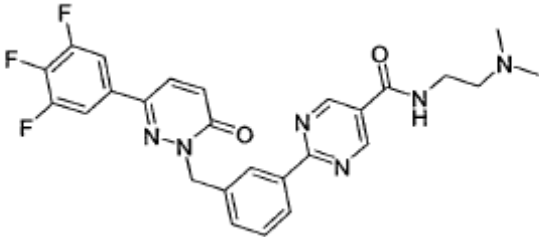
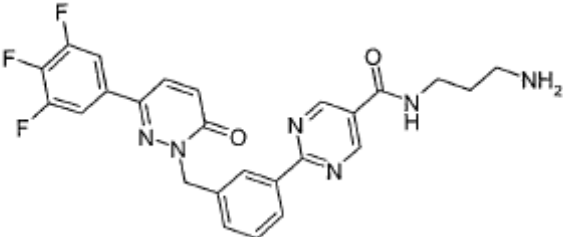
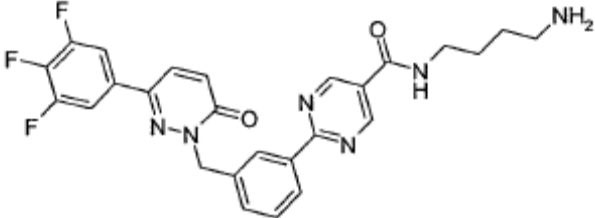
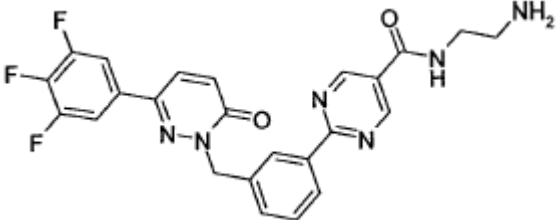
De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos

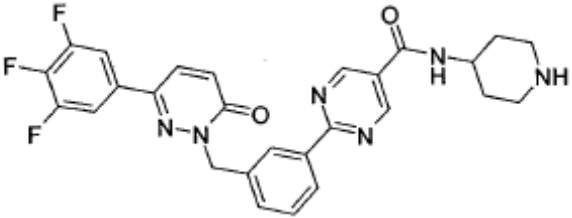
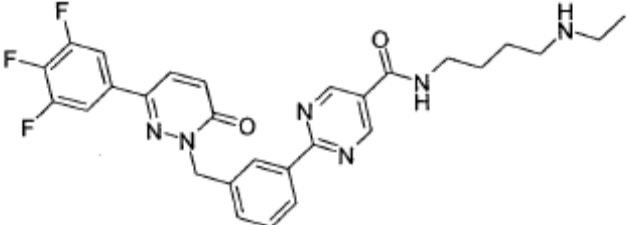
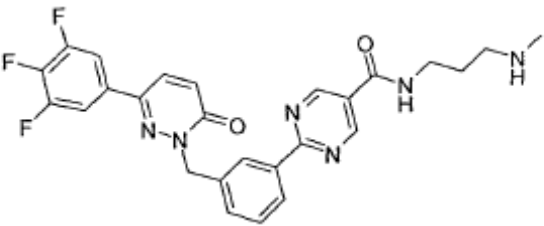
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método HPLC (Tr. en min)
"A34"		523	2.64 B
	Trifluoroacetato		
"A35"		537	2.66 B
	Trifluoroacetato		
"A36"		581	3.28 B

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método HPLC (Tr. en min)
"A37"		595	3.34 B
"A38"		609	3.36 B
"A39"		438	2.90 B
"A40"	 <p data-bbox="691 1581 863 1608">Trifluoroacetato</p>	562	2.72 B
"A41"	 <p data-bbox="691 1928 863 1955">Trifluoroacetato</p>	521	2.63 B

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método HPLC (Tr. en min)
"A42"		510	2.91 B
"A43"		621	3.48 B
"A44"		657 (M+Na)	3.51 B
"A44a"	de "A44" con TFA/dioxano:		
	 <p data-bbox="691 1641 863 1671">Trifluoroacetato</p>	535	
"A45"	 <p data-bbox="691 1973 863 2002">Trifluoroacetato</p>	549	2.68 B

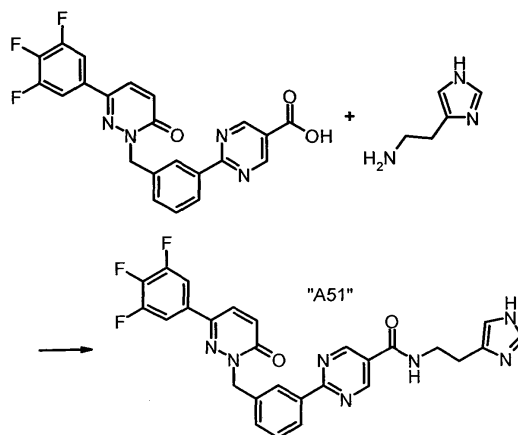
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método HPLC (Tr. en min)
"A46"	 <p>Trifluoroacetato</p>	549	2.68 B
"A47"	 <p>Trifluoroacetato</p>	565	2.65 B
"A48"	 <p>Trifluoroacetato</p>	578	2.50 B
"A49"	 <p>Trifluoroacetato</p>	519	2.60 B
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método HPLC (Tr. en min)

"A50"	 <p>Trifluoroacetato</p>	544	2.64 B
"A71"	 <p>Trifluoroacetato</p>	509	
"A72"		495	
	Trifluoroacetato (obtenible del precursor protegido con Boc)		
"A73"	 <p>Trifluoroacetato (obtenible del precursor protegido con Boc)</p>	509	
"A74"	 <p>Trifluoroacetato (obtenible del precursor protegido con Boc)</p>	481	

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método HPLC (Tr. en min)
"A84"	 <p>Trifluoroacetato (obtenible del precursor protegido con Boc)</p>	521	
"A90"	 <p>Trifluoroacetato (obtenible del precursor protegido con Boc)</p>	537	
"A92"	 <p>Trifluoroacetato (obtenible del precursor protegido con Boc)</p>	509	

Ejemplo 17

La producción de 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxi-[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida ("A51") ocurre según el siguiente esquema

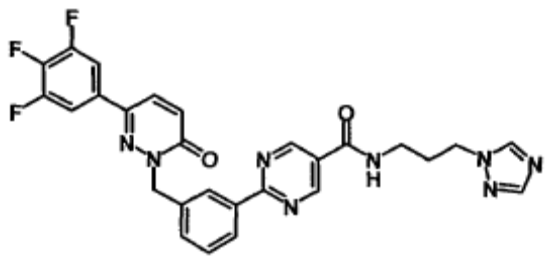
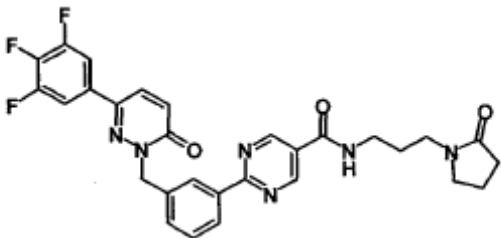


5

Se disuelven 150 mg (0.334 mmol) de 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-

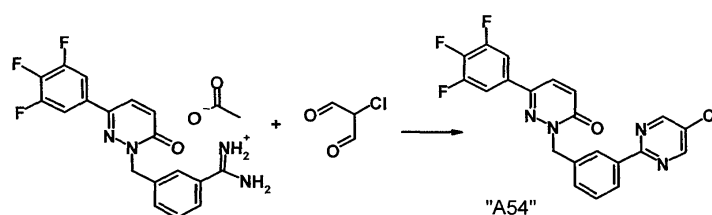
- 5 carboxílico en 2 ml de DMF y se agregan 75 µl de (0.67 mmol) de 4-metilmorfolina, 97 mg (0.50 mmol) de EDCI y 60 mg (0.43 mmol) de HOBt. Se añaden 51 mg (0.44 mmol) de histamina y se agita la mezcla de reacción por 18 h a temperatura ambiente. Se añade agua a la mezcla de reacción, se realiza aspiración el precipitado formado. Al residuo se añade acetonitrilo, se realiza aspiración nuevamente y se seca el residuo al vacío. Rendimiento: 127 mg "A51", Tr. = 2.63 minutos (Método B), ESI 532.

De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método HPLC (Tr. en min)
"A52"		547	2.85 B
"A53"		563	2.99 B

Ejemplo 18

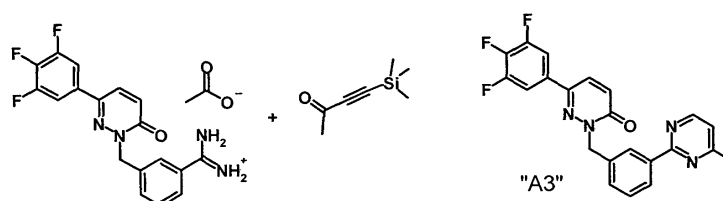
- 10 La producción de 2-[3-(5-cloro-pirimidin-2-il)-benzil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A54") ocurre según el siguiente esquema



- 15 Se suspenden 250 mg (0.60 mmol) de acetato de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio en 3 ml de piridina, se añaden 74 mg (0.66 mmol) de 2-cloromalonaldehído y se agita por 15 h a 90°C. Se evapora la mezcla de reacción y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa. Se obtiene "A54".

Ejemplo 19 (Comparación)

La producción de 2-[3-(4-metil-pirimidin-2-il)-benzil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A3") ocurre según el siguiente esquema

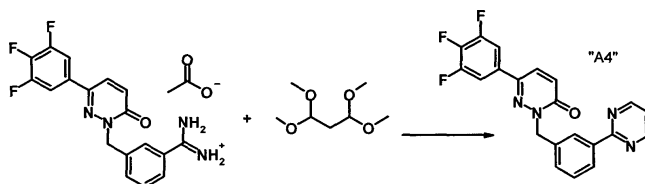


Se suspenden 150 mg (0.36 mmol) de acetato de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio y 99.5 mg (0.72 mmol) de carbonato de potasio en 5 ml de acetonitrilo, se añaden 42 mg (0.3 mmol) de 4-trimetilsilil-3-butin-2-ona y se calienta por 45 minutos a 120°C en un reactor de microondas (Emrys Optimizer). Se filtra la mezcla de reacción, se evapora y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa.

- 5 Rendimiento: 16 mg "A3", sólido blanco, Tr. = 3.38 minutos (Método B), ESI-mS: 408.

Ejemplo 20 (Comparación)

La producción de 2-(3-pirimidin-2-il-bencil)-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A4") ocurre según el siguiente esquema

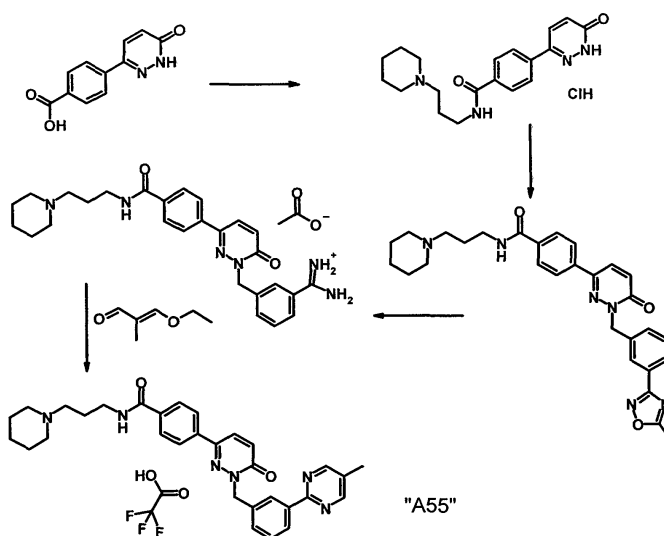


- 10 Se agitan 150 mg (0.36 mmol) de acetato de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio y 1.1 ml (6.6 mmol) de 1,1,3,3-tetrametoxi-propano durante 1 h a 175°C. Se purifica la mezcla de reacción directamente por medio de HPLC preparativa.

Rendimiento: 23 mg "A4", sólido blanco; Tr. = 3.28 minutos (Método B); ESI-mS: 395.

Ejemplo 21

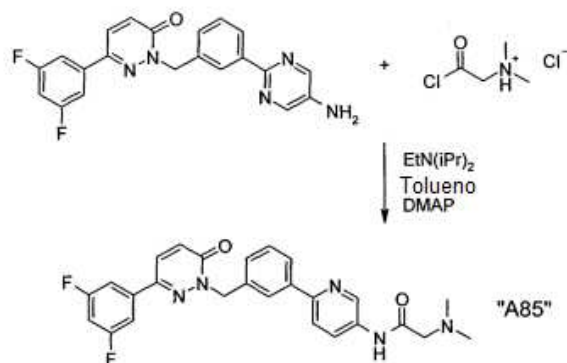
- 15 La producción de 4-[1-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-N-(3-piperidin-1-il-propil)-benzamida ("A55") ocurre según el siguiente esquema



- 20 Se disuelven 1.5 g (6.94 mmol) de ácido 4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoico (producción de acuerdo con DE 10010422) en 20 ml de DMF, se añaden 1.18 g (8.33 mmol) de 3-piperidino-propilamina, 1.56 ml de (13.9 mmol) de 4-metilmorfolina, 2.7 g (13.9 mmol) de EDCI y 967 mg (6.94 mmol) de HOBT y se agita por 18 h a temperatura ambiente. Se separa por destilación el DMF, se añade al residuo NaOH 2 M. Se evapora la mezcla y se añaden 100 ml de THF, se agita por 1 h, se filtra, se añaden 50 ml de éter y 10 ml de HCl 4N en dioxano. Al respecto, se forma un aceite, se separa por decantación el sobrenadante, se añade una vez más éter y se decanta nuevamente. Al residuo oleoso se agregan 30 ml de isopropanol. Al respecto, después de 3 días se forma un cristalizado, al cual se aplica aspiración, se lava con isopropanol y se seca. Rendimiento: 500 mg "A55", Tr. = 1.70 mina, ESI 341.

Ejemplo 22

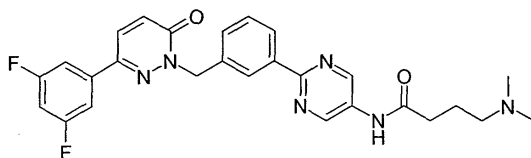
La producción de N-(2-[3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5-il)-2-dimetilamino-acetamida ("A85") ocurre según el siguiente esquema



Trifluoroacetato, ESI 477.

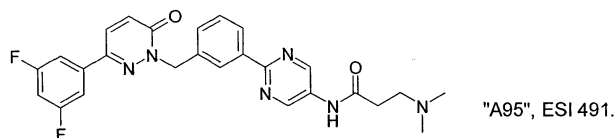
De modo análogo se obtienen los compuestos

5 Clorhidrato de N-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-4-dimetilamino-butiramida



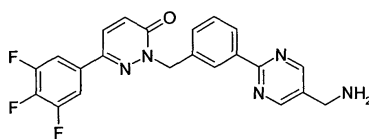
"A87", ESI 505;

N-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-3-dimetilamino-propionamida

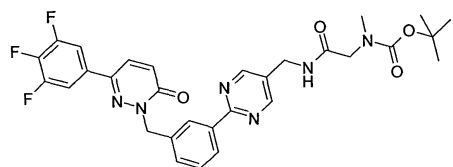


Ejemplo 23

10 Mediante reacción bajo condiciones estándar de

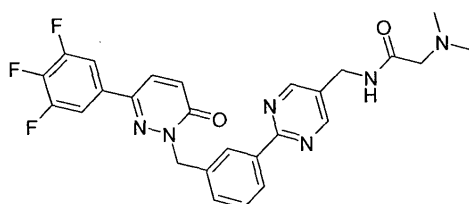


con Cl-CO-CH₂-N(CH₃)CO-tert.-butilo, se obtiene después del acondicionamiento corriente



"A88", ESI 595.

De modo análogo se obtiene el compuesto

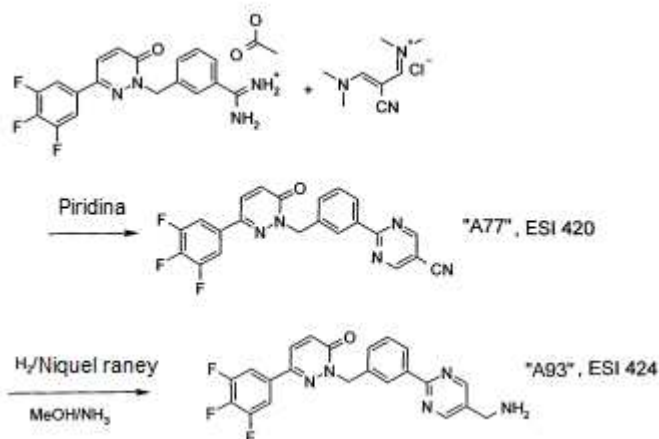


"A89", ESI 509

15

Ejemplo 24

La producción de 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carbonitrilo ("A77") y de 2-[3-(5-aminometil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A93") ocurre según el siguiente esquema



5

24.1 Se suspenden 3.5 g (18.6 mmol) de cloruro de 3-dimetilamino-2-ciano-2-propen-1-iliden)-dimetilamonio (producido de manera análoga a US 3853946) en 60 ml de piridina y se añaden 7,8 g (18.6 mmol) de acetato de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio. Se agita la suspensión por 4 horas a 100°C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se incorpora la mezcla agitando en 300 ml de agua, se aplica succión a los cristales y se lava con agua. Se seca el sólido en la cámara de secado al vacío;

10

Rendimiento: 6.14 g "A77", cristales de color beige;

HPLC: Tr. = 3.34 minutos (Método C); LC-mS: 420 (M+H).

15

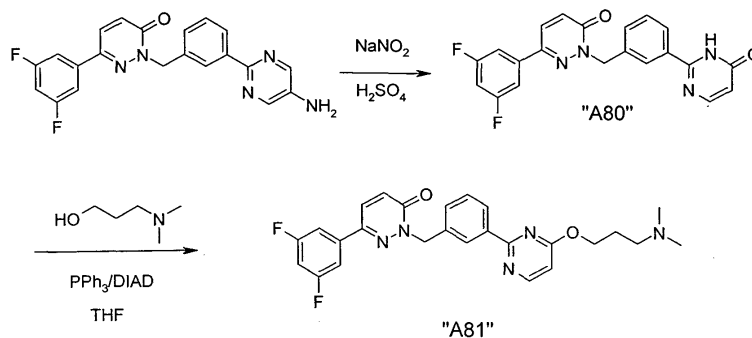
24.2 Se disuelven 2.9 g (6.9 mmol) de 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carbonitrilo ("A77") en 60 ml de THF y 60 ml de metanol y se agregan 2 g de níquel Raney. A continuación se hidrogena por 6 h a presión normal bajo atmósfera de hidrógeno. Se realiza aspiración del catalizador, se lava con THF y se concentra el filtrado.

Rendimiento: 2.9 g "A93", sólido amarillo claro; HPLC: 2.53 minutos (Método C)

LC-mS: 424 (M+H).

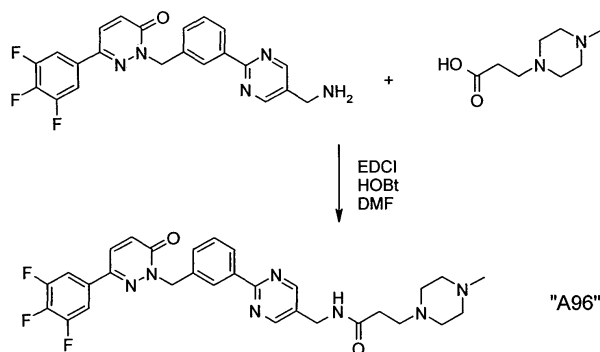
Ejemplo 25

20 La producción de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A80"), ESI 393, y de clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A81"), ESI 478, ocurre según el siguiente esquema

**Ejemplo 27**

25 La producción de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-

pirimidin-5-ilmetil)-propionamida ("A96"), ESI 578, ocurre según el siguiente esquema



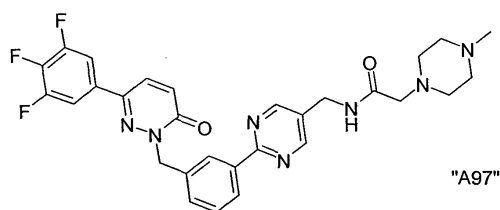
- 5 Se suspenden 169 mg (0.4 mmol) de 2-[3-(5-aminometil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 83 mg (0.48 mmol) de ácido 3-(4-metilpiperazin-1-il)propanoico en 2 ml de DMF y se añaden 90 ml de (0.8 mmol) de N-metilmorfolina, 116 mg (0.60 mmol) de EDCI y 72 mg (0.52 mmol) de HOBT y se agita por 15 h a temperatura ambiente. Se añaden a la mezcla de reacción 10 ml de agua y se realiza extracción con etilacetato. Se cristaliza el producto crudo con éter.

Rendimiento: 104 mg "A96", sólido de color beige; HPLC: Tr. = 2.49 min

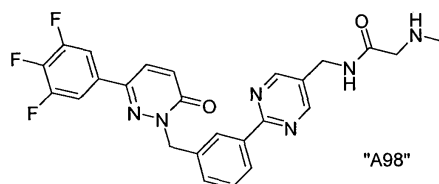
LC-mS: 578 (M+H).

- 10 De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos

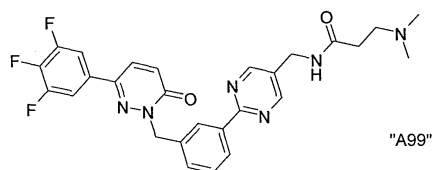
2-(4-metil-piperazin-1-il)-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-acetamida, ESI 564,



- 15 trifluoroacetato de 2-metilamino-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-acetamida, ESI 495



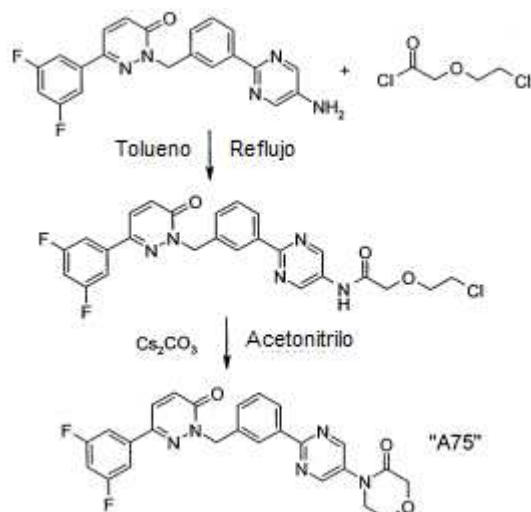
- 20 trifluoroacetato de 3-dimetilamino-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-propionamida ("A99"), ESI 523,



Ejemplo 28

La producción de

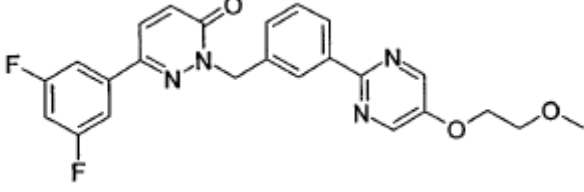
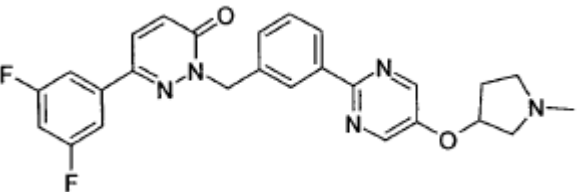
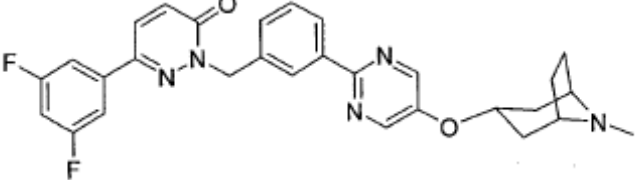
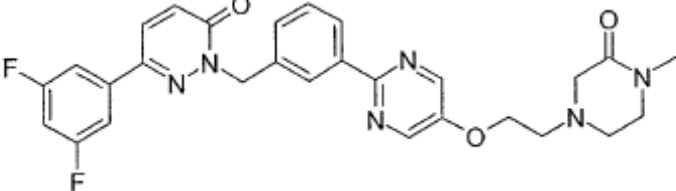
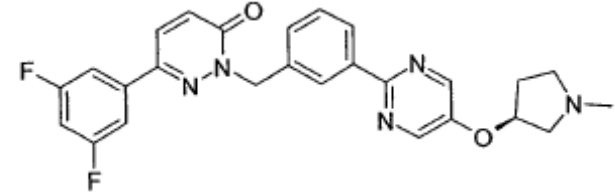
4-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil-pirimidin-5-il)-morfolin-3-ona ("A75") ocurre según el siguiente esquema

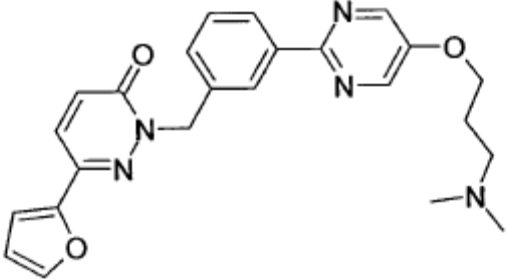
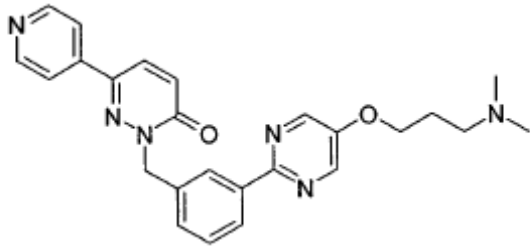
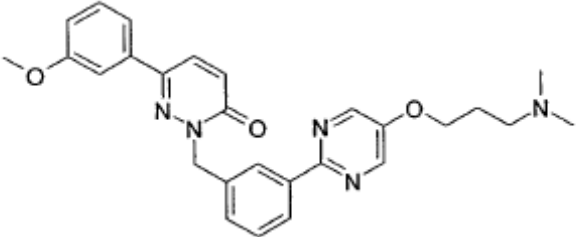
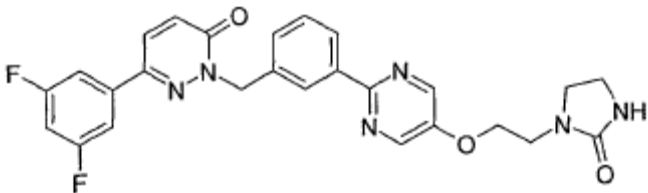


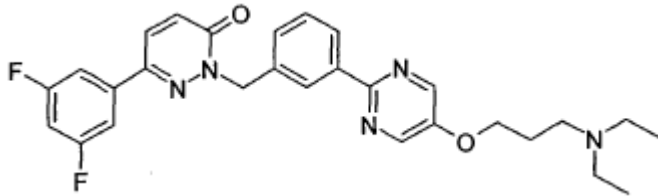
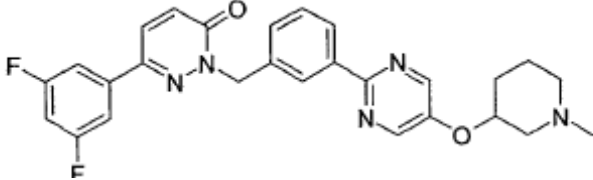
Ejemplo 31

5 De modo análogo al Ejemplo 10 se obtienen los siguientes compuestos

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método HPLC (Tr. en min)
"A114"		504	
"A115"		504	
"A116"		504	

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método HPLC (Tr. en min)
"A117"		451	
"A118"	 <p style="text-align: center;">Trifluoroacetato</p>	476	
"A119"	<p>6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato</p> 	516	
"A120"		533	
"A121"	<p>6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato</p>	476	
"A122"		476	
"A122"	<p>6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato</p>	476	

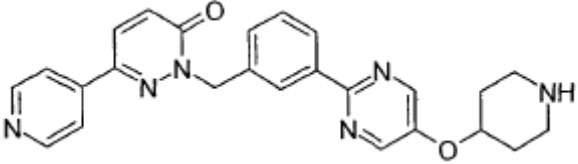
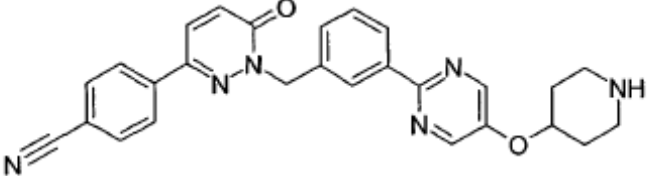
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método HPLC (Tr. en min)
"A123"		432	
"A124"		443	
"A125"	 <p data-bbox="671 1413 842 1440">Trifluoroacetato</p>	472	
"A126"		505	
"A127"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2 H-piridazin-3-ona, clorhidrato	490	
"A128"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	520	

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método HPLC (Tr. en min)
"A129"	 Trifluoroacetato	506	
"A130"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	506	
"A131"		490	

Ejemplo 32

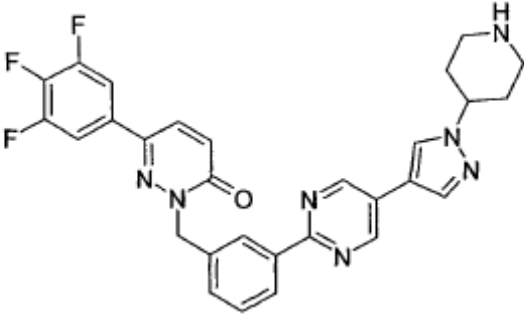
De modo análogo al Ejemplo 10 con subsiguiente escisión de Boc se obtienen los siguientes compuestos

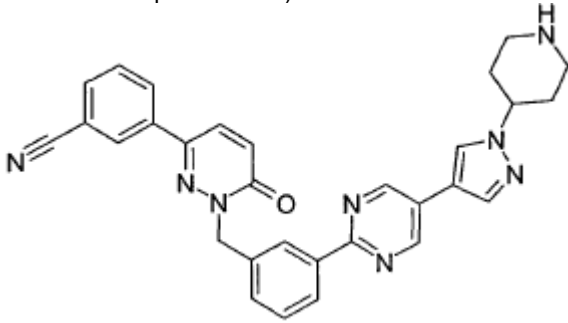
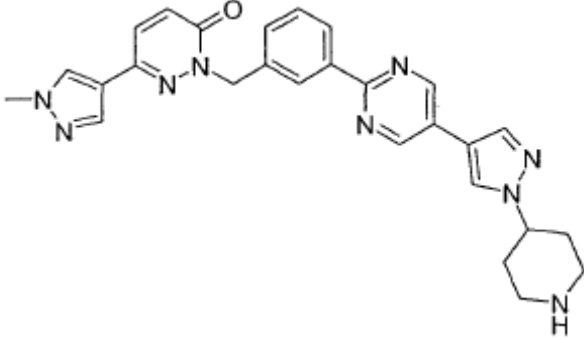
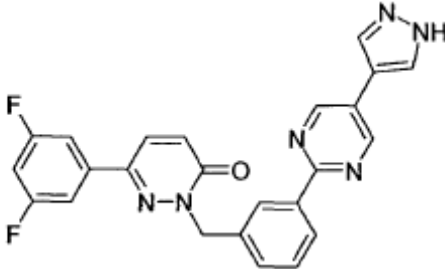
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método HPLC (Tr. en min)
"A132"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(4-metilamino-butoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	478	
"A133"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-metilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	464	
"A134"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	476	
"A135"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-etilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	478	
"A136"	2-{3-[5-(2-amino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	436	
"A137"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	476	
"A138"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	490	
"A139"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	462	
"A140"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	462	

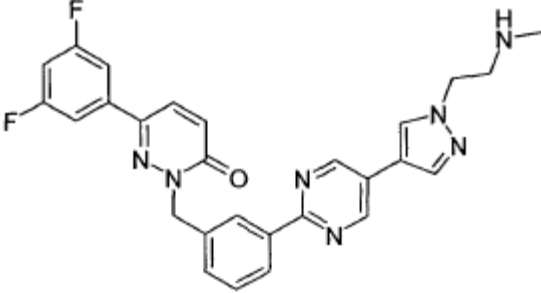
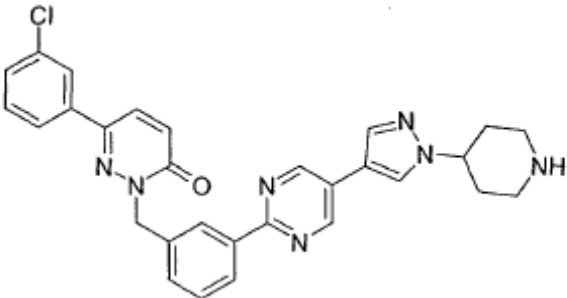
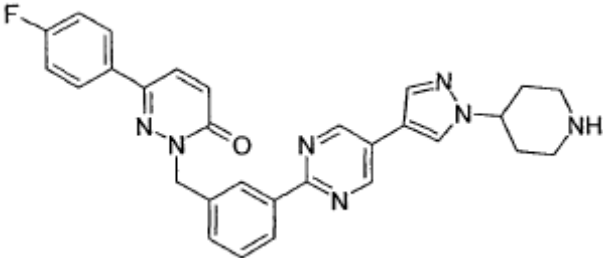
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método HPLC (Tr.)
"A141"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	462	
"A142"	2-{3-[5-(Piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona 	441	
"A143"	4-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzocitrilo 	465	
"A144"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzocitrilo	465	
"A145"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	505	
"A146"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona		
"A147"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzocitrilo	494	
"A148"	6-(3-Fluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	472	

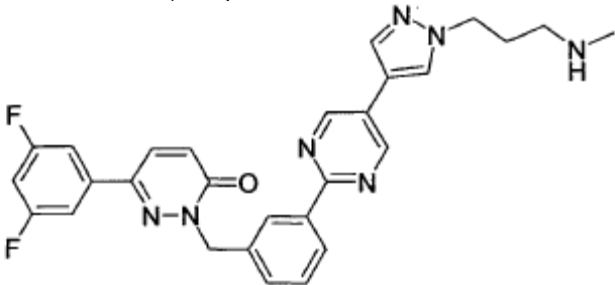
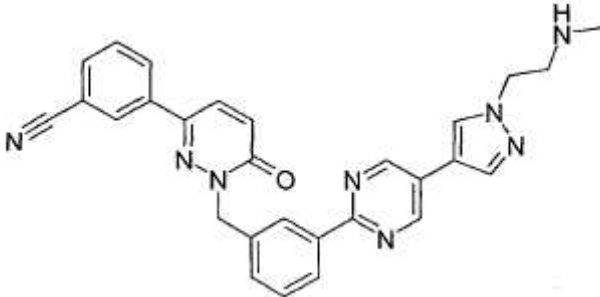
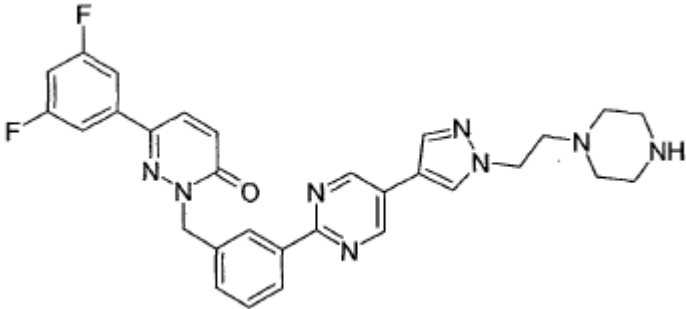
Ejemplo 33

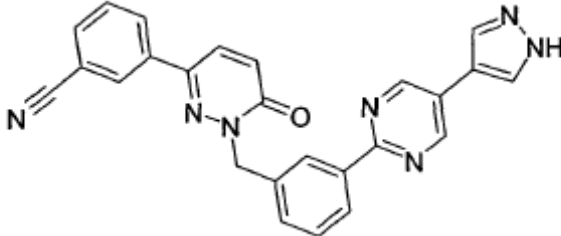
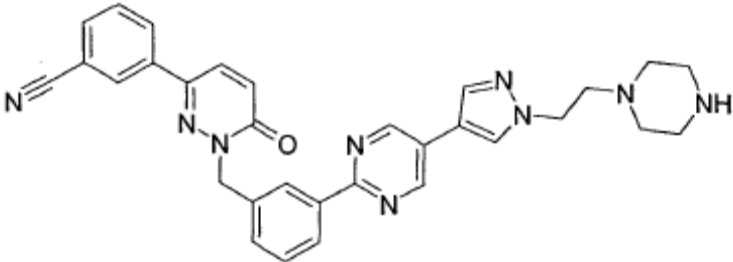
De modo análogo al Ejemplo 12 con subsiguiente escisión de Boc se obtienen los siguientes compuestos

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A149"	2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona 	544

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A150"	<p>3-(6-oxo-1-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1 H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzocitrilo</p> 	515
"A151"	<p>6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1 H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato</p> 	494
"A152"	<p>6-(3-metoxi-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1 H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato</p>	520
"A153"	<p>6-(3-Fluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1 H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona</p>	508
"A154"	<p>6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona</p> 	443

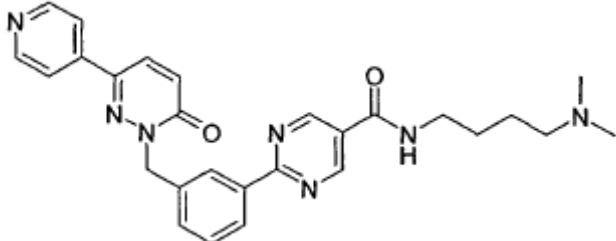
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A155"	<p>6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-metilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato</p> 	500
"A156"	<p>6-(3-cloro-fenil)-2-(3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato</p> 	524
"A157"	 <p>Clorhidrato</p>	508

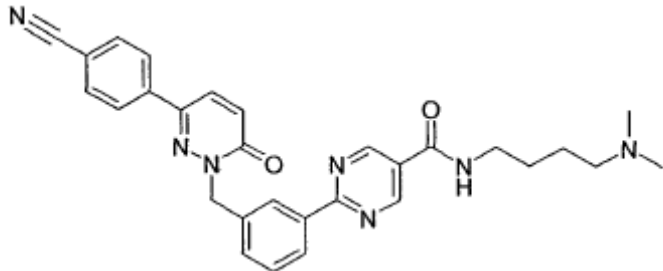
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A158"	<p>6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(3-metilamino-propil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato</p> 	514
"A159"	<p>3-[1-(3-{5-[1-(2-metilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzocitrilo</p> 	489
<p>1H-RMN (d6-dMSO): δ [ppm] = 2.1 (bs, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.23 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 7.58 (m, 2 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.00 (dt, J1 = 7.5 Hz, J2 = 1.2 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 8.32 (dt, J1 = 7.5 Hz, J2 = 1.2 Hz, 1H), 8.38 (dt, J1 = 6.5 Hz, J2 = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.53 (bs, 1 H), 9.20 (s, 2H)</p>		
"A160"	<p>6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il] pirimidin-2-yl}-bencil)-2H-piridazin-3-ona</p>	555
		

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A161"	3-(6-oxo-1-(3-[5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil)-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo 	432
¹ H-RMN (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 5.48 (s, 2H), 7.18 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (dt, J ₁ = 7.5 Hz, J ₂ = 1.2 Hz, 1H), 8.15 (bs, 1H), 8.19 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.27 (dt, J ₁ = 7.5 Hz, J ₂ = 1.2 Hz, 1 H), 8.33 (dt, J ₁ = 6.5 Hz, J ₂ = 1.8 Hz, 1 H), 8.39 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.44 (bs, 1 H), 8.48 (bs, 1 H), 9.18 (s, 2H), 13.2 (bs, 1 H)		
"A162"	3-[6-oxo-1-(3-(5-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il)-bencil)-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo 544 	544

Ejemplo 34

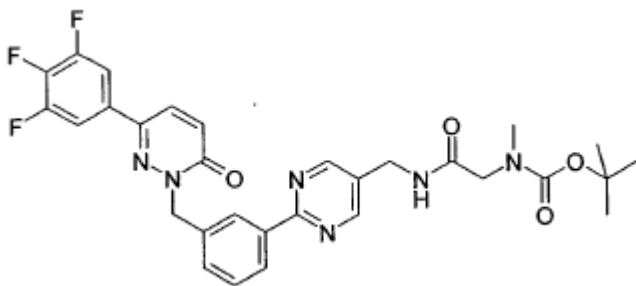
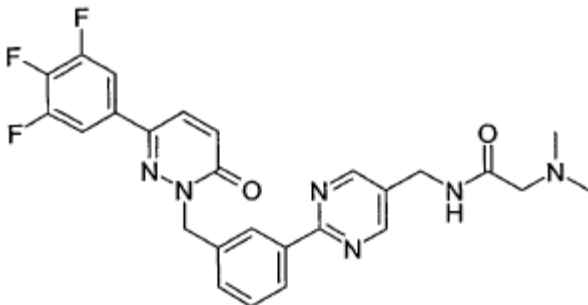
De manera análoga al Ejemplo 16 se obtienen los siguientes compuestos

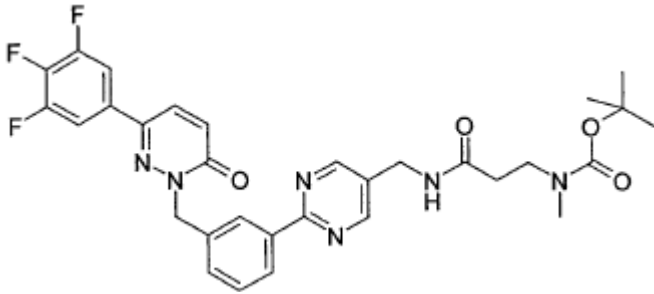
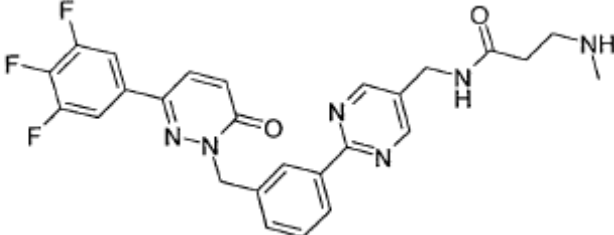
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método HPLC (Tr. en min)
"A163"	2-[3-(6-oxo-3-piridin-4-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-carboxi-(4-dimetilamino-butil)-amida, trifluoroacetato 	484	

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Número de compuesto
"A164"	<p>2-{3-[3-(4-cian-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxi-(4-dimetilaminobutil)-amida, trifluoroacetato</p> 	508	

Ejemplo 35

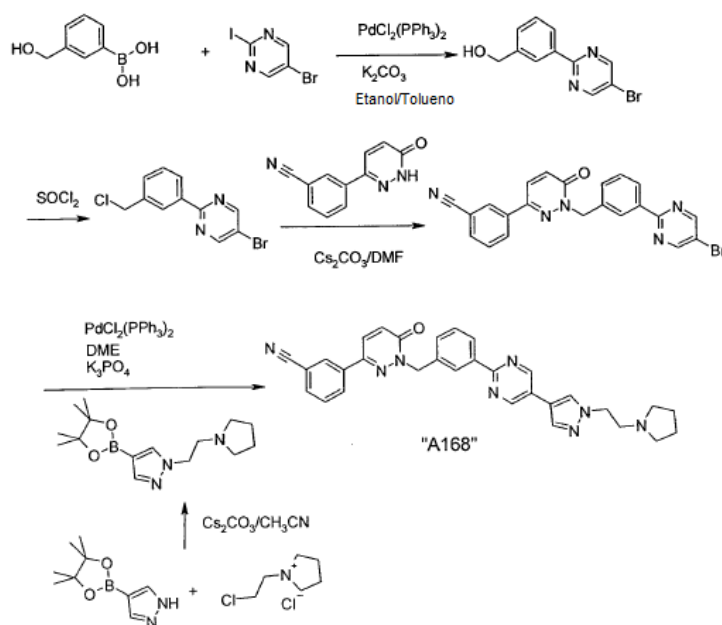
De manera análoga al Ejemplo 27 se obtienen los siguientes compuestos

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI M+H] ⁺	Método B HPLC (Tr. en min)
"A165"		595	3.18
Mediante escisión de Boc se obtiene del compuesto "A98".			
"A166"		509	2.59
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Número de compuesto

"A167"		631 (M+Na)	3.22
Mediante escisión de Boc se obtiene del compuesto "A168", trifluoroacetato, ESI 509			
			

Ejemplo 36

La producción del compuesto 3-[6-oxo-1-(3-[5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il]-bencil)-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo ("A168") ocurre según el siguiente esquema



5

10

36.1 A una solución mantenida bajo nitrógeno de 95.0 g (332 mmol) de 5-bromo-2-iodopirimidina en 325 ml de tolueno se añade una solución de 70.0 g (660 mmol) de carbonato de sodio en 325 ml de agua y se calienta la mezcla a 80° C. A ello se añaden 2.3 g (3.3 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) y a continuación se añade gota a gota una solución de 50.0 g (329 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)-bencenoborónico en 650 ml de etanol. Se agita la mezcla de reacción por 18 horas a 80° C. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtra. Al filtrado se agrega 1 litro de etilacetato y 1 litro de agua. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se cristaliza el residuo desde 2-propanol: [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol como cristales amarillo claros; ESI 265,267.

36.2 A 159 ml de (2.19 mol) de cloruro de tionilo mantenido a 30° C se añaden bajo agitación en porciones 116 g

(438 mmol) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol. Se agita la solución de reacción por 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora la mezcla de reacción. Se añade tolueno el residuo y se evapora nuevamente. Se repite este procedimiento tres veces. Se cristaliza el residuo desde tolueno: 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina como cristales incoloros; F. 148°C; ESI 283, 285, 286.

5 36.3 A una suspensión de 61.1 g (310 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en 600 ml de DMF se añaden 87.9 g (310 mmol) de 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina y 111 g (341 mmol) de carbonato de cesio y se agita por 24 horas a 40° C. Se añade la mezcla de reacción a 600 ml de agua. Se realiza aspiración al precipitado formado, se lava con agua y se seca al vacío: 3-{1-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo como cristales beige, ESI 444, 446.

10 36.4 Se disuelve una solución de 10.0 g (50.5 mmol) de pinacoléster de ácido pirazol-4-borónico en 100 ml de acetonitrilo y se añaden 17.5 g (101 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina y 49.4 g (152 mmol) de carbonato de cesio. Se agita por 18 horas a temperatura ambiente la suspensión formada. Se realiza aspiración a la mezcla de reacción y se lava con acetonitrilo. Se evapora el filtrado y se distribuye entre etilacetato y solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora: 1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como aceite naranja claro, que cristaliza gradualmente;

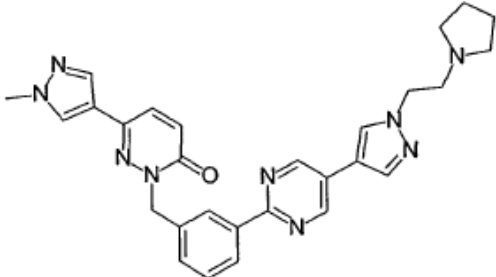
15 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1.25 (s, 12H), 1.65 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.93 (s, 1H).

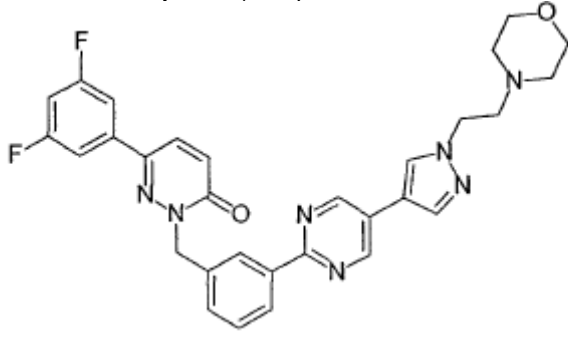
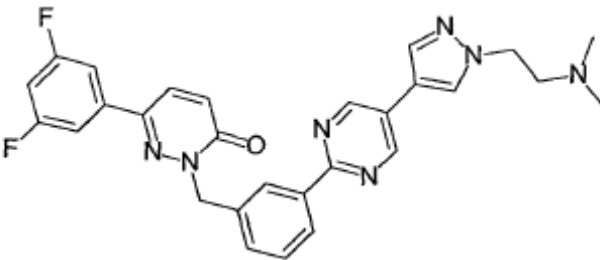
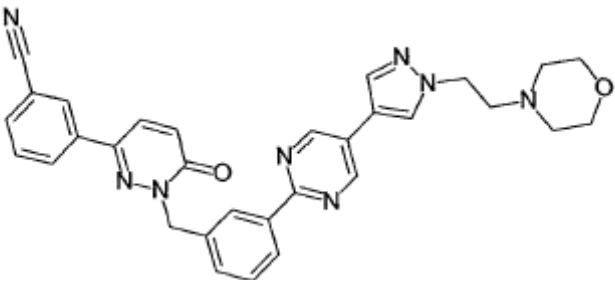
20 36.5 se calienta a 85 °C bajo nitrógeno una suspensión de 2.09 g (4.71 mmol) de 3-{1-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo, 1.73 g (5.18 mmol) de 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (contenido 87%) y 2.00 g (9.42 mmol) de trihidrato de fosfato de tripotasio en 20 ml de 1,2-dimetoxietano. después se agregan 264 mg (0.377 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) y 79 ml de (0.57 mmol) de trietilamina y se agita por 18 horas a 85°C. se añaden a la mezcla de reacción 30 ml de diclorometano y se realiza aspiración sobre tierra infusorios. al filtrado se añaden 100 ml de agua, 20 ml de NaOH 2 N y 50 ml de diclorometano. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora.

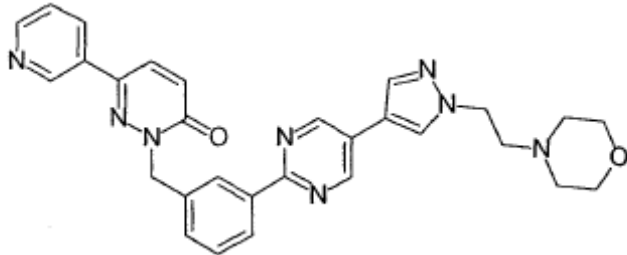
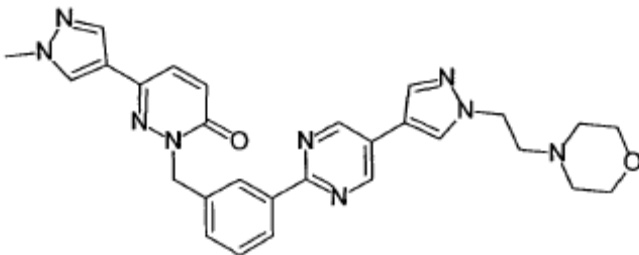
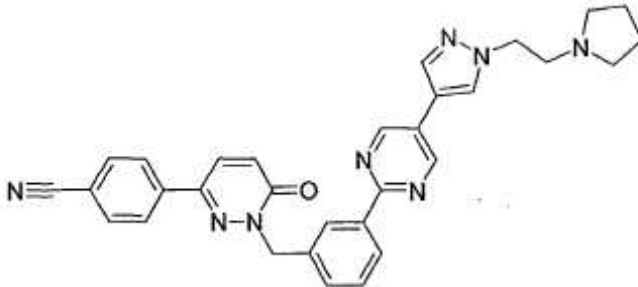
25 Se realiza cromatografía al residuo una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol: 3-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo como cristales beige; ESI 529;

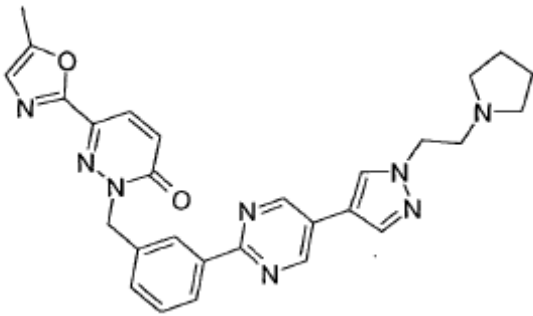
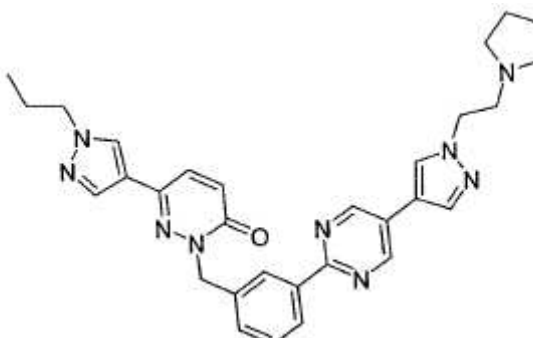
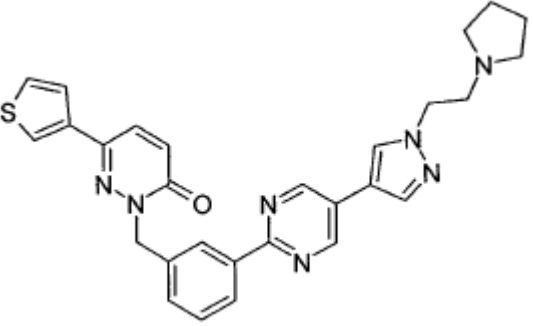
30 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1.68 (m, 4H), 2.49 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 4.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.17 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.19 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.33 (dt, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1 H), 8.39 (t, J = 1.8Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.48 (bs, 1H), 9.14(s, 2H).

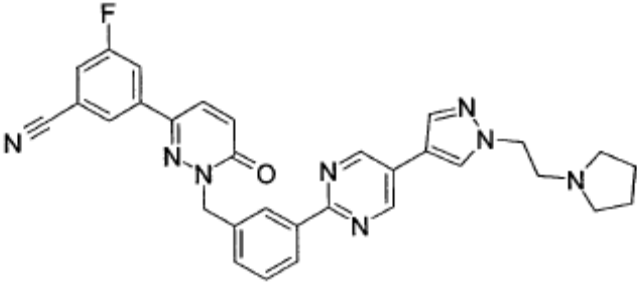
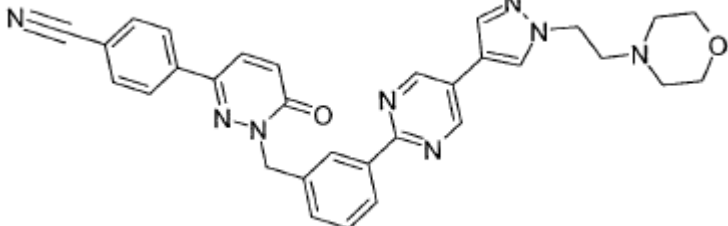
De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	
"A169"	<p>6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1 H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona</p> 	508	
<p>$^1\text{H-RMN}$ (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1.68 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.23 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.38 (bs, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 9.14 (s, 2H).</p>			

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	
"A170"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 	556	
"A171"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 	514	
"A172"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona	528	
"A173"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona	540	
"A174"	3-[1-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1 H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo 	545	
¹ H-RMN (d6-dMSO): δ [ppm] = 2.43 (m, 4H), 2.75 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.56 (m, 4H), 4.29 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 7.17 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.93 (dt, J ₁ = 7.7, J ₂ = 1.3 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1H), 8.18 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.32 (dt, J ₁ = 7 Hz, J ₂ = 1.5 Hz, 1 H), 8.38 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.47 (bs, 1 H), 8.13 (s, 2H)			
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	
"A175"	2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-piridin-3-il-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	521	

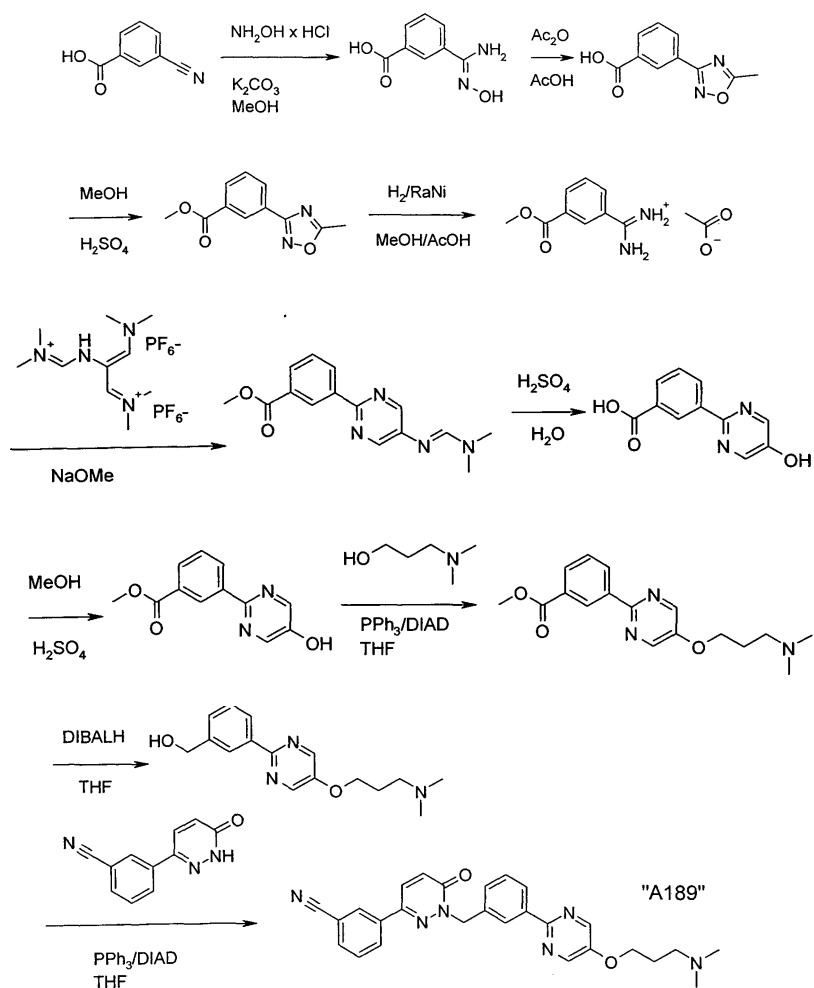
			
"A176"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato		524
"A177"	2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato		521
"A178"	6-(4-metansulfonil-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato		598
"A179"	6-piridin-4-il-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona		505
¹ H-RMN (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 1.75 (b, 4H), 2.68 (b, 4H), 3.1 (b, 2H), 4.36 (b, 2H), 5.49 (s, 2H), 7.19 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.91 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.14 (bs, 1H), 8.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.33 (dt, J ₁ = 6.5 Hz, J ₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (m, 2H), 8.72 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 9.15 (s, 2H)			
"A180"	4-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-1,6-dihidro-piridazin-3-ilo benzonitrilo		529
			
¹ H-RMN (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 1.68 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 7.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.98 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.38 (dt, J ₁ = 6.5 Hz, J ₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.45 (bs, 1H), 9.13 (s, 2H)			
"A181"	2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona		521
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI	[M+H] ⁺
"A183"	6-(4-metansulfonil-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona		598

"A184"	6-(5-metil-oxazol-2-il)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona	509	
			
"A185"	6-(3-fluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona	522	
"A186"	6-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona	536	
			
"A187"	2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-tiofen-3-il-2H-piridazin-3-ona	510	
			
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	

"A188"			
"A188a"			

Ejemplo 37

[0240] La producción del compuesto 3-(1-(3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo ("A189") ocurre según el siguiente esquema



- 5 37.1 A una suspensión mantenida 30° C de 500 g (3.40 mol) ácido 3-ciano-benzoico en 8 litros de metanol se añaden bajo agitación en porciones 1382 g (10.0 mol) de carbonato de potasio. A continuación se añaden, a una temperatura interior de 40- 45° C, 695 g (10.0 mol) de cloruro de hidroxilamonio en pequeñas porciones. Entonces se calienta la mezcla de reacción por 15 horas a ebullición. Se concentra al vacío la mezcla de reacción, se disuelve en agua el residuo y se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 37%. Se realiza aspiración al precipitado formado, se lava con agua y se seca al vacío: ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-benzoico como cristales incoloros; ESI 181.
- 10 37.2 Se calienta a una temperatura de 118 °C una mezcla de 614 g (3.41 mol) de ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-benzoico, 756 ml de (8.0 mol) de anhídrido acético y 2 litros de ácido acético, por 14 horas. Se enfría a 6° C la mezcla de reacción y se realiza succión. Se añaden al residuo 2 litros de agua, se realiza succión y se lava bien con agua. Se cristaliza el residuo desde etanol/agua: ácido 3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoico como cristales incoloros; F. 225°C; ESI 205.
- 15 37.3 A una suspensión de 30.0 g (147 mmol) de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxa-diazol-3-il)-benzoico en 150 ml de metanol se añaden 7.83 ml (147 mmol) de ácido sulfúrico concentrado y se calienta a ebullición por 18 horas. Se enfría en el baño de hielo la mezcla de reacción, se añade agua, se realiza succión y se lava bien con agua: metiléster de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico como cristales incoloros; ESI 219.
- 20 37.4 A una solución de 327 g (1.47 mol) de metiléster de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico en 3 litros metanol se añaden 150 ml de ácido acético, 150 ml de agua y 50 g de níquel Raney humedecido con agua y se hidrogena durante 18 horas a temperatura ambiente y presión normal. Se separa por filtración el catalizador y se evapora el filtrado. Al residuo se añade tert.-butilmetiléter, se calienta a ebullición y se realiza aspiración. Se seca el residuo al vacío: acetato de 3-metoxicarbonilbenzamidinio como cristales incoloros; ESI 179.
- 25 37.5 A una suspensión de 259 g (1.09 mol) de acetato de 3-metoxicarbonilbenzamidinio y 528 g (1.08 mol) de ({2-dimetilamino-1-[dimetilmoniometil]-vinilamino)-metilen)-dimetil-amonio-di-hexafluorofosfato (producido de acuerdo con C. B. Dousson et al., Synthesis 2005, 1817) en 1 litro de metanol se añaden gota a gota bajo agitación 2.2 litros de una solución recientemente preparada de metanolato de sodio 1.5 M. Entonces, dentro de un intervalo de 40 minutos se calienta la mezcla de reacción a 60° C y se mantiene por 30 minutos a esta temperatura. Luego se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluye con 10 litros de diclorometano y se lava tres veces con en cada caso 5 litros de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora. Se cristaliza el residuo desde etilacetato: metiléster de ácido 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-benzoico como cristales beige; F. 140°C, ESI 285
- 30 37.6 A una suspensión de 103.5 g (364 mmol) de metiléster de ácido 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-benzoico en 1.3 litros agua se añaden 160 ml de (2.88 mol) de ácido sulfúrico concentrado y se calienta por 4 horas a ebullición. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluye con agua y se realiza aspiración. Se lava el residuo con agua y se seca al vacío: ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico como cristales marrón; ESI 217.
- 35 37.7 A una suspensión de 88.0 g (366 mmol) de ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico en 1.4 litros de metanol se añaden 32.7 ml (445 mmol) de cloruro de tionilo y se calienta por 2 horas a 80° C. Entonces se añaden 20 ml (276 mmol) de cloruro de tionilo y después de 2 horas se agregan una vez más 10 ml (138 mmol) de cloruro de tionilo. Después de cada adición se agita la mezcla de reacción por 2 horas a 80° C. Se concentra al vacío la mezcla de reacción hasta un volumen de aproximadamente 300 ml. Se separa por filtración el precipitado formado y se seca al vacío: metiléster de ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico como cristales marrón; ESI 231.
- 40 37.8 Se enfría en baño de hielo una solución mantenida bajo nitrógeno de 6.1 g (26.5 mmol) de metiléster de ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico, 10.5 g (39.8 mmol) de trifenilfosfina y 4.76 ml de (39.8 mmol) de 3-(dimetilamino)-1-propanol en 200 ml de THF y lentamente se añaden bajo agitación gota a gota 8.21 ml (39.8 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Después de agitar por 2 horas a temperatura ambiente se evapora al vacío la mezcla de reacción. Se distribuye el residuo entre diclorometano y solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio. Se separa la fase acuosa, se lleva a un valor de pH de 12 con soda cáustica acuosa saturada y se realiza extracción dos veces con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora. Se realiza cromatografía al residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como fase móvil: metiléster de ácido 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzoico como cristales incoloros; ESI 316.
- 45 50 37.9 A una solución mantenida bajo nitrógeno de 12.6 g (40.0 mmol) de metiléster de ácido 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzoico en 200 ml de THF se añaden gota a gota bajo agitación 200 ml de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en THF. Después de agitar por 1 hora a temperatura ambiente se añaden gota a gota 10 ml de una solución acuosa saturada de sulfato de sodio. Se realiza aspiración el precipitado formado y se
- 55

lava con diclorometano. Se seca el filtrado sobre sulfato de sodio y se evapora. Se agrega al residuo una mezcla de dietiléter y éter de petróleo. Se realiza aspiración al precipitado formado, se lava con éter de petróleo y se seca al vacío: {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol como cristales incoloros; F. 95- 97 °C; ESI 288.

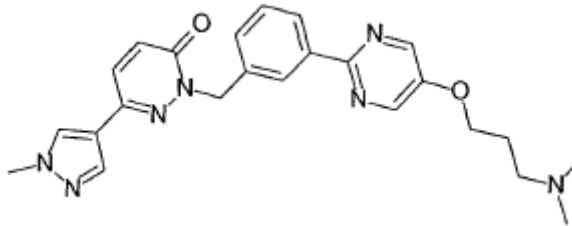
5 37.10 A una solución de 5.06 g (17.6 mmol) de {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol en 100 ml de THF se añaden 3.16 g (18.0 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y 6.36 g (24.0 mmol) de trifenilfosfina. Se enfría en baño de hielo la suspensión formada y se añaden gota a gota lentamente 4.96 ml (24.0 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Después de agitar por 1 hora a temperatura ambiente se agrega tert.-butilmetiléter y ácido clorhídrico acuoso 1 N. Se separa la fase acuosa y se lava tres veces con tert.-butilmetiléter.

10 Se lleva la fase acuosa a un valor de pH de 14 con soda cáustica 2 N y se realiza extracción dos veces con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora. Se realiza cromatografía al residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol: 3-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo como cristales incoloros; F. 128°C; ESI 467;

15 ¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1.89 (quinteto, J = 6.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.37 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.16 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.48 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.92 (dt, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.37 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.39 (bs, 1 H), 8.63 (s, 2H).

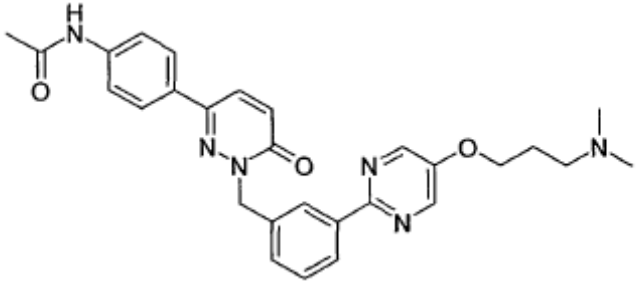
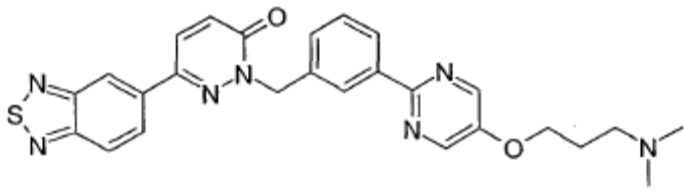
De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

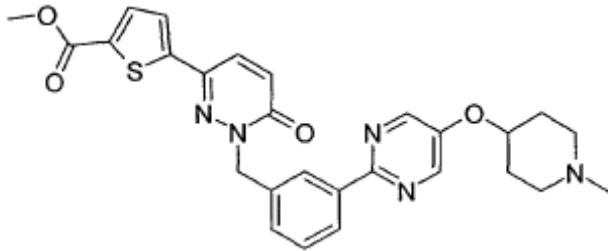
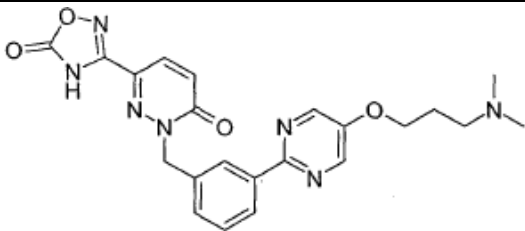
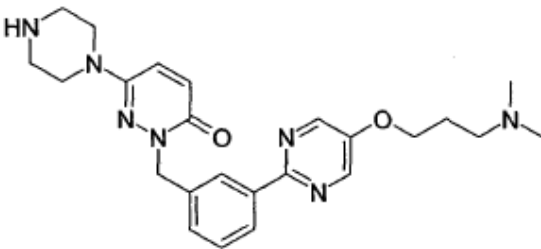
"A114", "A24",

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A190"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato 	446
"A191"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3-fluorofenil)-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	460
"A192"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-tiazol-2-il-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	449
"A193"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-fenil-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	442
"A194"	4-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, clorhidrato	467
"A195"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-p-tolil-2H-piridazin-3-ona	456
"A196"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(2H-pirazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	432
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A197"	6-(3,4-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	478
"A198"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-metanesulfonil-fenil)-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	520
"A199"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	524

ES 2 614 283 T3

"A200"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	443
"A201"	6-(3-bromo-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	521
"A202"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona	496
"A203"	6-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	502
"A204"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	490
"A205"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	472
"A206"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3-trifluorometil-fenil)-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	510
"A207"	6-(3-Cloro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	476
"A208"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piridin-3-il-2H-piridazin-3-ona	443
"A209"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1 -metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	446
"A210"	6-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	494
¹ H-RMN (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 1.89 (quinteto, J = 6.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.38 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.14 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.48 (m, 2H), 7.54 (dt, J ₁ = 8.5 Hz, J ₂ = 2 Hz, 1H), 7.77 (dt, J ₁ = 10 Hz, J ₂ = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.23 (m, 1 H), 8.37 (bs, 1 H), 8.62 (s, 2H)		
"A211"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	490
"A212"	6-(4-cloro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona,	476
	Trifluoroacetato	
"A213"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-fluorofenil)-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	460
"A214"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-tiofen-2-il-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	448
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺

"A215"	N-[4-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil]-acetamida, trifluoroacetato	499
		
"A216"	6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	502
"A217"	6-benzo[2,1,3]tiadiazol-5-il-2-{3-[5-(3-dimetilaminopropoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	500
		
"A218"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-furan-3-il-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	432
"A219"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	448
"A220"	4-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo	479
"A221"	3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, clorhidrato	479
"A222"	3-(1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo	495
"A223"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona	455
"A224"	6-(4-metansulfonil-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	532
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺

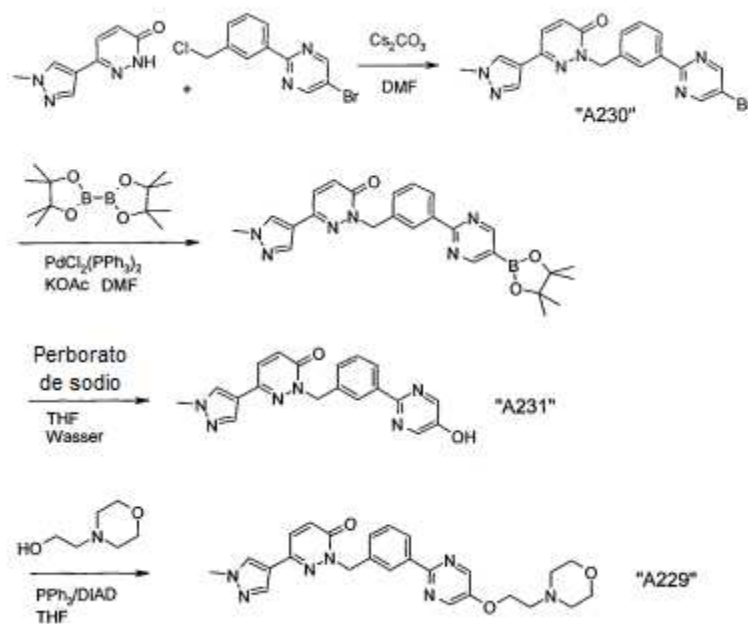
"A225"	metiléster de ácido 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-carboxílico, trifluoroacetato	518
		
"A226"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	458
	¹ H-RMN (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 1.70 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.62 (m, 1 H), 5.34 (s, 2H), 7.06 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.44 (dt, J ₁ = 7.3 Hz, J ₂ = 1.5 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.22 (m, 2H), 8.25 (s, 1 H), 8.28 (bs, 1 H), 8.65 (s, 2H)	
"A227"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	450
		
"A228"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piperazin-1-il-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	450
		
	[La producción transcurre mediante compuesto protegido por Boc y subsiguiente escisión del grupo Boc]	

Ejemplo 38

La producción de los compuestos

5 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A229"), 2-[3-(5-brom-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A230") y 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1 -metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A231")

ocurre según el siguiente esquema



38.1 A una suspensión de 7.68 g (43.6 mmol) de 6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en 90 ml de DMF se añaden 12.4 g (43.6 mmol) de 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina y 14.2 g (43.6 mmol) de carbonato de cesio y se agita por 24 horas a temperatura ambiente. Se añade la mezcla de reacción a 400 ml de agua. Se realiza aspiración el precipitado formado, se lava con agua y se seca al vacío; 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona como cristales marrón amarillos; F. 184°C; ESI 423, 425.

38.2 A 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 añaden 10.9 g (42.9 g) de bis(pinacolato)diboro y 9.72 g (99.0 mmol) de acetato de potasio y bajo nitrógeno se calienta a 70°C. Después de agitación por 15 minutos a esta temperatura se añaden 695 mg (0.99 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) y se agita la mezcla de reacción por 18 horas a 70°C bajo nitrógeno. Se deja enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se agrega agua y diclorometano, se filtra sobre tierra de infusorios y se separa la fase orgánica. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se cristaliza el residuo desde 2-propanol: 6-(1-metil-1 H-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 grises; F. 204°C;

$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -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).

38.3 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 añaden en porciones bajo enfriamiento con hielo, 8.50 g (85.1 mmol) de perborato de sodio y se agita por 2 horas a temperatura ambiente. Se realiza aspiración a la mezcla de reacción sobre tierra de infusorios. Se concentra el filtrado al vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen original y se añade ácido clorhídrico 2 N hasta un valor de pH de 1. Se realiza aspiración al precipitado formado, se lava con agua y se seca al vacío: 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona como cristales ligeramente beige; F. 239°C; ESI 361.

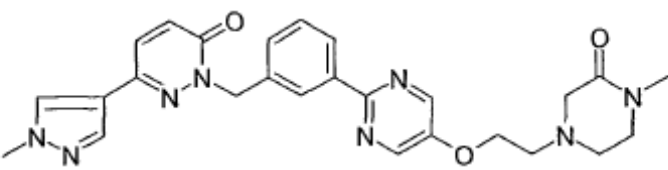
38.4 A una suspensión de 360 mg (1.00 mmol) de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en 2 ml de THF se agregan sucesivamente 394 mg (1.50 mmol) de trifenilfosfina y 242 ml (2.00 mmol) de 4-(2-hidroxietil)morfolina. Entonces bajo enfriamiento con hielo se agregan lentamente gota a gota 294 ml (1.50 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Se agita por 18 horas a temperatura ambiente la solución formada. Se evapora al vacío la mezcla de reacción y se disuelve el residuo oleoso en 2-propanol. se realiza aspiración al sólido formado después de algún tiempo, se lava con 2-propanol y tert.-butilmetiléter y se seca al vacío: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A229") como cristales incoloros; F. 134°C; ESI 474;

$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 2.48 (m, 4H), 2.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.30 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.05 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.43 (dt, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.22 (dt, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1 H), 8.28 (bs, 1 H), 8.64 (s, 2H).

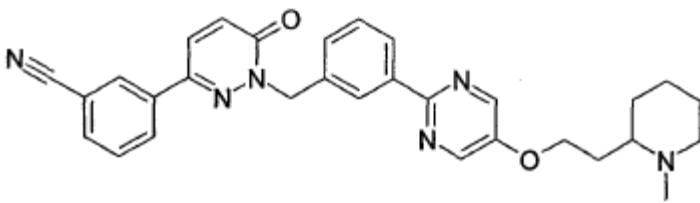
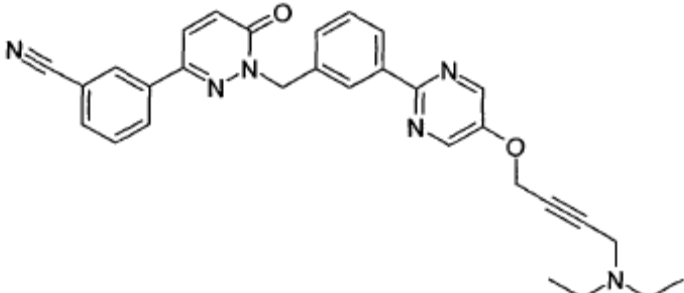
ES 2 614 283 T3

Mediante formación de sal, a partir de "A229" se obtienen el p-toluenosulfonato y el fosfato.

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

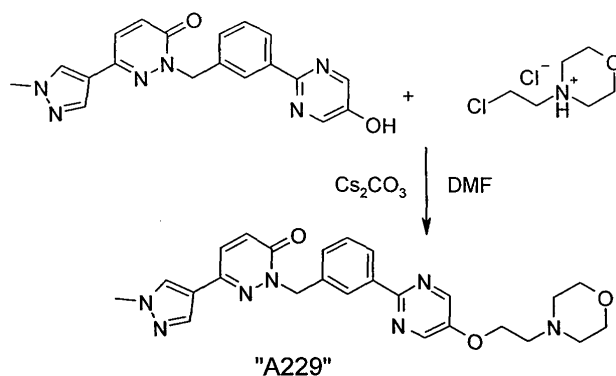
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A232"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato (de "A229")	474
"A233"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato (de "A237")	472
"A234"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato (de "A237")	472
"A235"	6-(3-Fluoro-fenil)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2Hpiridazin-3-ona	488
"A236"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, diclorhidrato (de "A229")	474
"A237"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	472
"A238"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-benzoil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona, formiato	458
"A240"	2-{3-[5-(3-metoxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2Hpiridazin-3-ona	433
"A241"	2-{3-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2Hpiridazin-3-ona	419
"A242"	2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-propil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	502
"A243"	2-(3-[5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il]-bencil)-6-(1 -metil-1 Hpirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	487
"A244"	2-(3-[5-[2-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il]-bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona 	501
"A245"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	488
"A246"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	488
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺

"A247"	2-{3-[5-(1-metil-2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato 	488
"A248"	2-(3-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	432
"A305"		445
"A306"	2-{3-[5-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona 	470
"A307"	 Trifluoroacetato	514
"A310"	 Trifluoroacetato	509
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺

"A312"	 <p style="text-align: center;">Trifluoroacetato</p>	507
"A314"	 <p style="text-align: center;">Trifluoroacetato</p>	505

Ejemplo 39

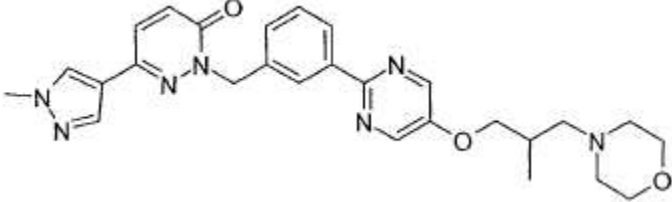
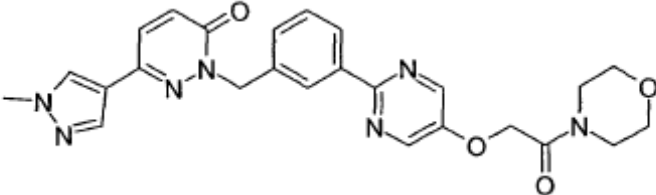
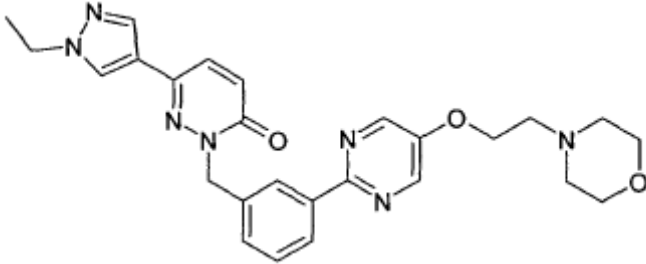
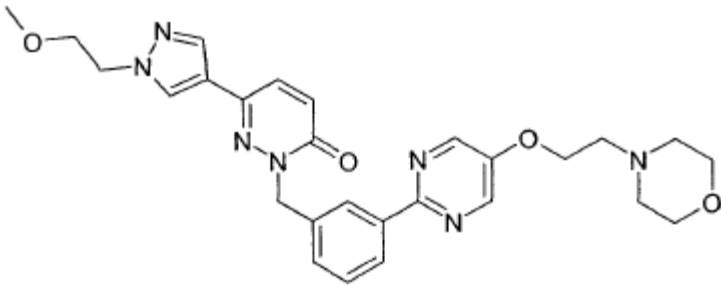
Producción alternativa de "A229"

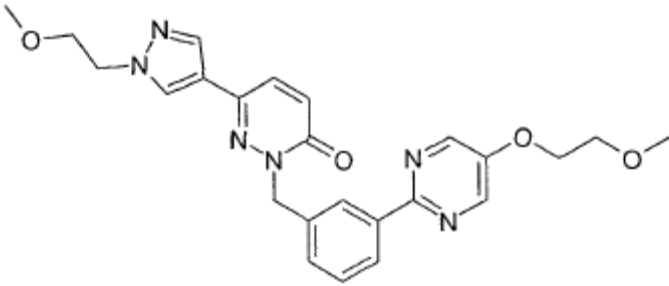
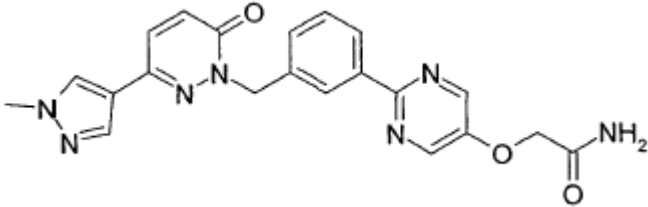


- 5 Bajo agitación se calienta a 80 °C una suspensión de 360 mg (1.00 mmol) de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona, 195 mg (1.05 mmol) de cloruro de N-(2-cloroetil)-morfolinio y 521 mg (1.60 mmol) de carbonato de cesio en 2 ml de DMF y se agita a esta temperatura por 6 horas. Se deja enfriar la mezcla de reacción y se agregan 50 ml de agua. Se realiza aspiración el precipitado formado, se lava con agua y se seca al vacío: 6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2-[3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros.
- 10

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

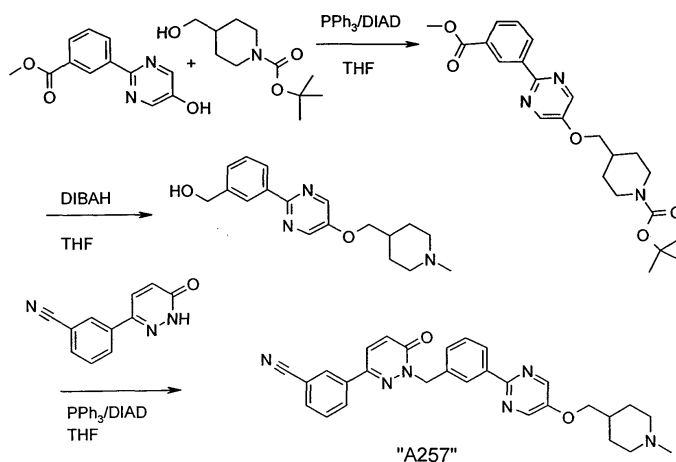
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
---------------------	-----------------------	---------------------------

"A249"	2-{3-[5-(2-metil-3-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona 	502
"A250"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	458
"A251"	2-{3-[5-(5-etoxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	389
"A252"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 	488
"A253"	6-(3-cloro-fenil)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	504
"A254"		
"A255"		
Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺

"A256"		
"A304"		418

Ejemplo 40

La producción del compuesto 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo ("A257") ocurre según el siguiente esquema



5

40.1 A una suspensión de 13.0 g (56.5 mmol) de metiléster de ácido 3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzoico y 13.4 g (62.1 mmol) de N-boc-piperidinmetanol en 115 ml de THF se añaden 17.7 g (67.8 mmol) de trifetilfosfina y se enfría 5°C. A la suspensión mantenida a esta temperatura se añaden gota a gota bajo agitación dentro de un período de 45 minutos, 13.3 ml (67.8 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Se agita la mezcla de reacción por 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se agregan otros 22.2 g (84.7 mmol) de trifetilfosfina y 16.6 ml (84.7 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Se agita la mezcla de reacción por 18 horas a temperatura ambiente y se concentra al vacío. Se realiza aspiración al sólido formado, se lava con dietiléter y se realiza cromatografía sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como fase móvil: tert.-butiléster de ácido 4-[2-(3-metoxicarbonil-fenil)-pirimidin-5-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico como cristales amarillo limón;

15 F. 166°C; ESI 428.

40.2 A una suspensión de 1.71 g (3.99 mmol) de tert.-butiléster de ácido 4-[2-(3-metoxi-carbonil-fenil)-pirimidin-5-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico en 20 ml de THF se agregan bajo nitrógeno 25 ml (25 mmol) de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en THF. Se agita la mezcla de reacción por 1 hora a temperatura ambiente y se añade 1 ml de una solución saturada de sulfato de sodio. Se realiza aspiración el precipitado formado y se lava con THF y 2-propanol caliente. Se evapora el filtrado y se cristaliza desde tert.-butilmetiléter: {3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol como cristales beige; F. 175°C; ESI 314.

20

40.3 A una solución de 313 mg (1.00 mmol) de {3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol en 2 ml de THF se agregan sucesivamente 264 mg (1.30 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y 397 mg (1.5 mmol) de trifenilfosfina. Se enfría en baño de hielo la mezcla de reacción y bajo agitación se agregan gota a gota 294 ml (1.5 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Se agita la mezcla de reacción por 18 horas a temperatura ambiente y se evapora. Se realiza cromatografía al residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol. Se combinan las fracciones que contienen producto, se evapora, se realiza digestión del residuo con tert.-butilmetiléter, se realiza aspiración y se seca al vacío: 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo como cristales incoloros; F. 177 °C; ESI 493;

¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1.33 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 4.05 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.16 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.38 (m, 2H), 8.64 (s, 2H).

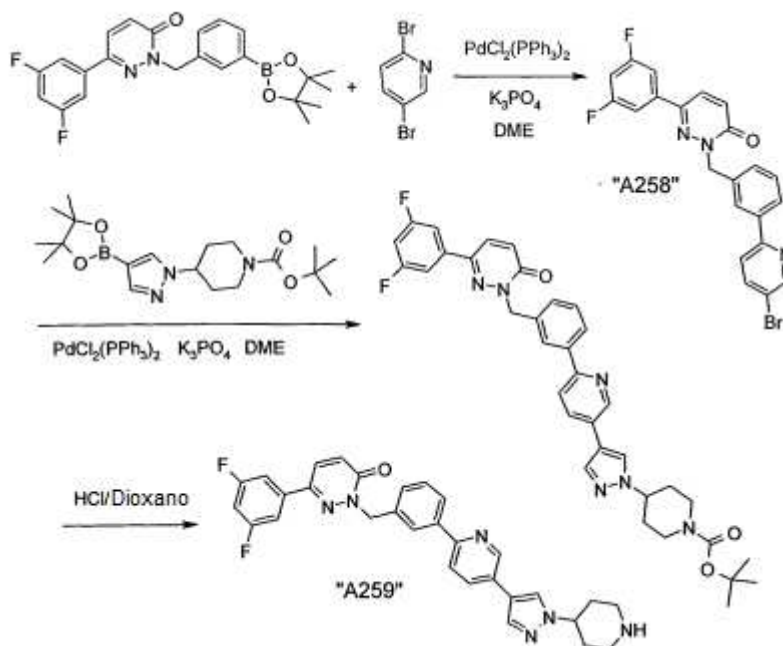
[0249] Mediante formación de sal, a partir de "A257" se obtiene el hemisulfato, citrato, tartrato, sulfato, succinato y clorhidrato.

Ejemplo 41

15 La producción de los compuestos

2-[3-(5-bromo-piridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A258") y

6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A259") ocurre según el siguiente esquema



20 41.1 Bajo nitrógeno se calienta a 80 °C una suspensión de 695 mg (1.64 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona (producción véase Ejemplo 11), 427 mg (1.80 mmol) de 2,5-dibromopiridina y 695 mg (3.28 mmol) de trihidrato de fosfato de tripotasio en 10 ml de 1,2-dimetoxietano. Luego se agregan 92 mg (0.13 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) y se agita la mezcla de reacción por 18 horas a 80 °C. Se deja enfriar la mezcla de reacción y se agrega agua. Se realiza aspiración del precipitado formado, se lava con agua y se seca: 2-[3-(5-bromopiridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona como cristales amarillentos; ESI 453, 455.

30 41.2 Bajo nitrógeno se calienta a 80 °C una suspensión de 333 mg (0.732 mmol) de 2-[3-(5-bromopiridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona, 304 mg (0.805 mmol) de tert.-butiléster de ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico y 311 mg (1.46 mmol) de trihidrato de fosfato de tripotasio en 2 ml de 1,2-dimetoxietano. Luego se añaden 43 mg (0.06 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) y se agita la mezcla de reacción por 2 horas a 80 °C. se deja enfriar la mezcla de reacción y se agrega agua. Se realiza aspiración al precipitado formado y se lava con agua. Se cristaliza el residuo desde 2-propanol: tert.-butiléster de ácido 4-[4-(6-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-

piperidin-1-carboxílico como cristales grises; ESI 625.

41.3 A 347 mg (0.556 mmol) de tert.-butiléster de ácido 4-[4-(6-[3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico se añaden 5 ml de HCl 4 N en dioxano. Se separa por filtración el precipitado formado y se disuelve en una mezcla de soda cáustica 2 N y diclorometano. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se cristaliza el residuo desde 2-propanol: 6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona como cristales amarillo claro; ESI 525;

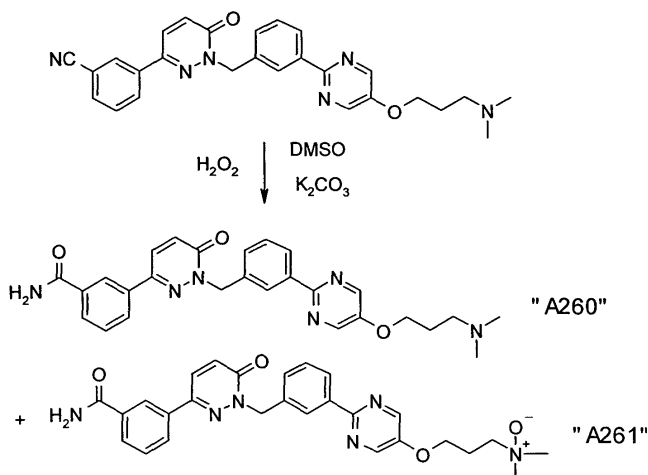
¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1.82 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.07 (bs, 1H), 2.61 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 7.15 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.19 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.93 (bs, 1H).

Ejemplo 42

La producción de los compuestos

3-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzamida ("A260") y de "A261"

ocurre según el siguiente esquema



Ejemplo 43

La producción de los compuestos

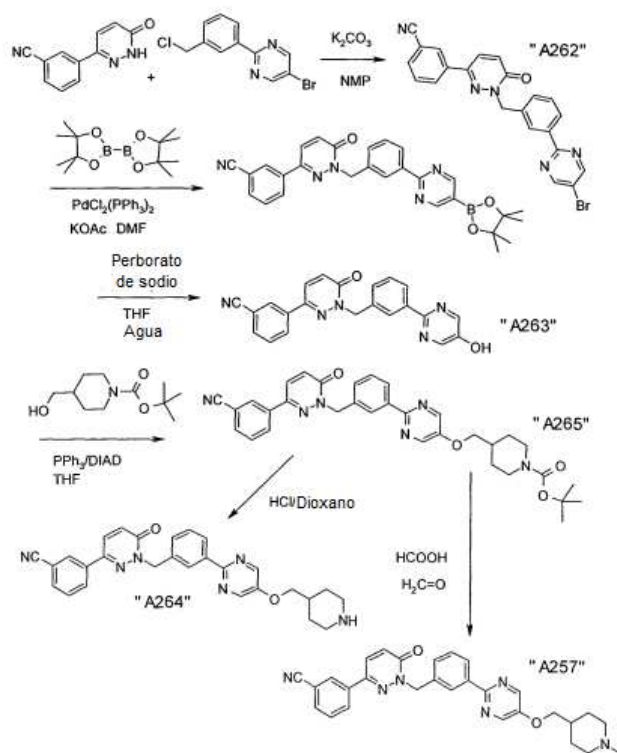
3-{1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzocitrilo ("A262"),

3-{1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzocitrilo ("A263"),

3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzocitrilo ("A264"),

tert.-butiléster de ácido 4-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5-iloximetil)-piperidin-1-carboxílico ("A265") y la síntesis alternativa de "A257"

ocurre según el siguiente esquema

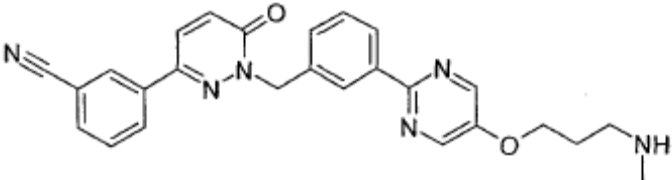
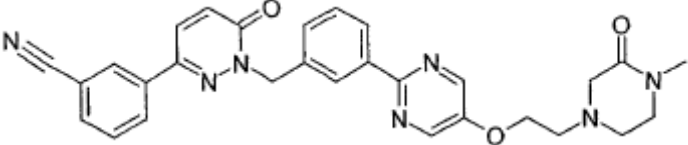


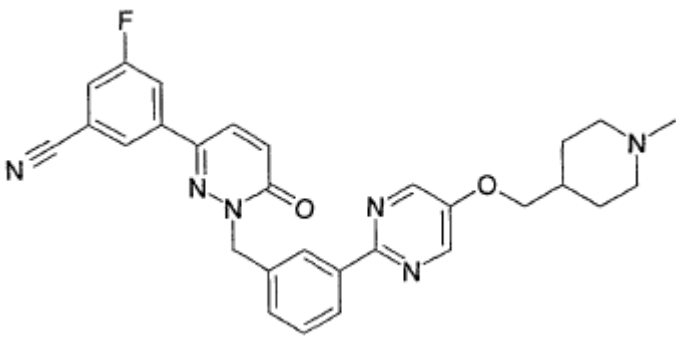
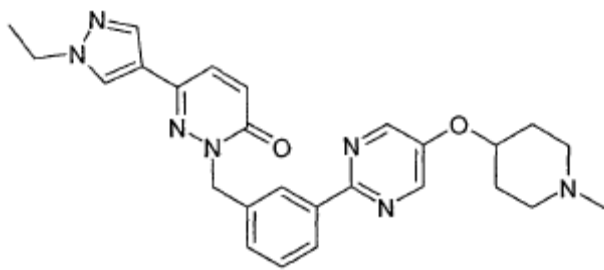
- 43.1 A una suspensión de 4.15 g (20 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo en 40 ml de 1-metil-2-pirrolidona se añaden 6.00 g (21 mmol) de 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina y 2.76 g (341 mmol) de carbonato de potasio y se agita por 18 horas a 80° C. Se añade la mezcla de reacción a 200 ml de agua. Se realiza aspiración el precipitado formado, se lava con agua y se seca al vacío: 3-{1-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}-benzonitrilo ("A262") como cristales beige, ESI 444, 446.
- 5
- 43.2 A una solución de 18.0 g (41.0 mmol) de 3-{1-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo en 85 ml de DMF se añaden 11.8 g (47 mmol) de bis(pinacolato)diboro y 11.9 g (122 mmol) de acetato de potasio y bajo nitrógeno se calienta a 80° C. De después de agitación por 15 minutos a esta temperatura se agregan 273 mg (1.22 mmol) de acetato de paladio(II) y se agita la mezcla de reacción por 2 horas a 80°C bajo nitrógeno. Se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añade agua y diclorometano, se filtra sobre tierra de infusorios y se separa la fase orgánica. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora: 3-(6-oxo-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo como sólido gris, el cual es usado sin purificación adicional en la siguiente reacción.
- 10
- 43.3 A una suspensión de 5.33 g (10.9 mmol) de 3-(6-oxo-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en 35 ml de THF y 35 ml de agua se añaden en porciones bajo enfriamiento con hielo 4.93 g (49.4 mmol) de perborato de sodio y se agita por 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregan 300 ml de diclorometano y 100 ml de solución saturada de cloruro de amonio. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se cristaliza el residuo desde metanol: 3-{1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo ("A263") como sólido marrón; F. 248°C; ESI 382.
- 15
- 43.4 A una suspensión de 25 g (65.6 mmol) de 3-{1-[3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo en 250 ml de THF se añaden sucesivamente 15.6 g (68.8 mmol) de N-boc-4-piperidin-metanol y 19.1 g (72.1 mmol) de trifetilfosfina. Después se agregan lentamente gota a gota bajo enfriamiento con hielo 14.9 ml (72.1 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Se agita por otras 2 horas a temperatura ambiente la solución formada. A la mezcla de reacción se agregan 750 ml de 2-propanol y 13.1 ml de una solución 0.5 M de hidróxido de potasio en etanol. Se realiza aspiración al precipitado formado, se lava con dietiléter y se seca al vacío: tert.-butiléster de ácido 4-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloximetil)-piperidin-1-carboxílico ("A265") como cristales incoloros; F. 178°C; ESI 579.
- 20
- 43.5 Se agita por 16 horas a temperatura ambiente una solución de 1.22 g (2.10 mmol) de tert.-butiléster de ácido 4-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloximetil)-piperidin-1-carboxílico en 12 ml de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano, en lo que se forma un precipitado insoluble. Se separa por decantación la solución sobrenadante. Al residuo se agrega diclorometano y una solución saturada de
- 25
- 30

hidrogenocarbonato de sodio. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora al vacío. Se realiza cromatografía al residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol: 3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A264") como cristales incoloros; ESI 479.

- 5 43.6 A una solución de 16.0 g (28.0 mmol) de tert.-butiléster de ácido 4-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilo-ximetil)-piperidin-1-carboxílico en 80 ml de ácido fórmico se agregan 6.60 ml de solución acuosa al 35% de formaldehído y se agita por 2 horas a una temperatura de 110° C. A la mezcla de reacción se agregan 300 ml de agua y se concentra al vacío a un volumen de 150 ml. Se realiza extracción con 200 ml de diclorometano. Se lava la fase orgánica con solución de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se cristaliza el residuo desde 2-propanol: 3-(1-{3-[5-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A257") como cristales incoloros; F. 177°C, ESI 493.

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A266"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(piperidin-4-ilo-xi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	444
"A267"	6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	458
"A268"	3-(1-{3-[5-(3-metilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, clorhidrato	453
		
"A269"	3-[1-{3-[5-[2-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo	522
		
"A270"	3-[1-{3-[5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo	508
"A271"	3-(1-{3-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo	440
"A272"	3-(1-{3-[5-(3-metoxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo	454
"A273"	6-(3-Fluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	486
"A274"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilo-xi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	486
¹ H-RMN (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.80 (sexteto, J = 7.2 Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 4.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.05 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.43 (dt, J ₁ = 7.3 Hz, J ₂ = 1.5 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.21 (dt, J ₁ = 7.5 Hz, J ₂ = 1.5 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.28 (bs, 1 H), 8.64 (s, 2H)		

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A275"	6-(3-cloro-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	503
"A276"		
"A276a"		

Ejemplo 44

44.1 Producción de ácido 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofeno-2-carboxílico ("A277")

- 5 Se disuelven 2 g (3.85 mmol) de metiléster de ácido 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofeno-2-carboxílico ("A225") en 50 ml de THF y 5 ml de agua y se añaden 283 mg (11.6 mmol) de hidróxido de litio. Se agita la solución por 15 h a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción, se disuelve el residuo en 200 ml de agua y se sacude con 200 ml de etilacetato. Se lava la fase acuosa con 2 x 200 ml de etilacetato. Se descarta la fase orgánica, se lleva la fase acuosa a un pH de 7-8 con HCl 1 N y se realiza extracción con 2 x 300 ml de etilacetato. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora hasta que se obtiene el residuo; rendimiento: 1.2 g "A277"; HPLC: Tr. = 2.27 min; LC-mS: 504 (M+H).
- 10

44.2 Producción de 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-amida ("A278")

- 15 Se suspenden 150 mg (0.30 mmol) de ácido 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofeno-2-carboxílico ("A277") en 2 ml de DMF y se agrega 1 ml (5.9 mmol) de solución de amoníaco al 10% en THF, 67 µl (0.60 mmol) de N-metilmorfolina, 115 mg (0.60 mmol) de EDCI y 41 mg (0.30 mmol) de HOBt y se agita por 15 h a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción y se purifica por medio de HPLC preparativa; rendimiento: 10 mg de trifluoroacetato de "A278", sólido blanco; HPLC: Tr. = 2.15 min; LC-mS: 503 (M+H).

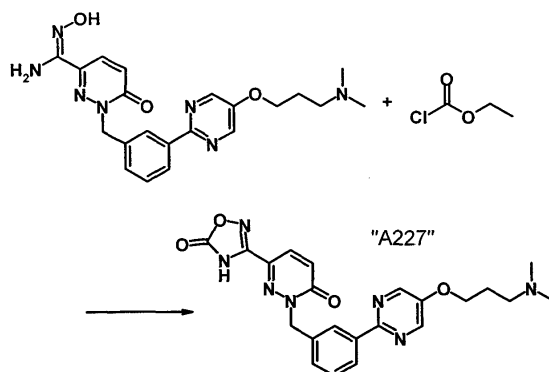
- 20 44.3 Producción de 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-metilamida ("A279")

- 25 Se suspenden 150 mg (0.30 mmol) de ácido 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofeno-2-carboxílico ("A277") en 2 ml de DMF y se añaden 205 mg (2.98 mmol) de clorhidrato de metilamina, 67 µl (0.60 mmol) de N-metilmorfolina, 115 mg (0.60 mmol) de EDCI, 41 mg (0.30 mmol) de HOBt y 1.01 ml (5.96 mmol) de N-etildiisopropilamina y se agita por 15 h a temperatura ambiente. Se agregan una vez más 205 mg (2.98 mmol) de clorhidrato de metilamina, 67 µl (0.60 mmol) de N-metilmorfolina, 115 mg (0.60 mmol) de EDCI, 41 mg (0.30 mmol) de HOBt y 1.01 ml (5.96 mmol) de N-etildiisopropilamina y se agita por 15 h a temperatura

ambiente. Se concentra la mezcla de reacción y se purifica por medio de HPLC preparativa; rendimiento: 99 mg de trifluoroacetato de "A279", sólido blanco; HPLC: Tr. = 2.22 min; LC-mS: 517 (M+H)

Ejemplo 45

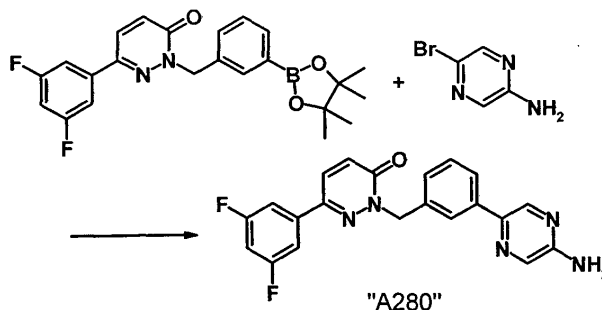
5 Producción de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona ("A227")



10 Se disuelven 500 mg (1.18 mmol) de 1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-N-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida en 15 ml de DMF y se añaden 286 μ l (3.54 mmol) de piridina. A continuación se añaden bajo agitación 124 μ l (1.30 mmol) de etilcloroformiato y se agita la solución por 15 horas a 80° C y a continuación por 72 h a 100°C. Se concentra la mezcla de reacción y se purifica por medio de HPLC preparativa; rendimiento: 21.2 mg de trifluoroacetato de "A227"; HPLC: Tr. = 2.07 min; LC-mS: 450 (M+H).

Ejemplo 46

Producción de 2-[3-(5-amino-pirazin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A280")



15 A 150 mg (0.35 mmol) de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona, 63 mg (0.35 mmol) de 5-bromo-pirazin-2-ilamina y 167 mg (1.99 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio se añaden 5 ml de agua y 5 ml de acetonitrilo y se eliminan los gases varias veces. Bajo atmósfera de argón se añaden 20 mg (0.017 mmol) de tetrakis-(trifenilfosfin)-paladio(0) y a continuación bajo agitación por 15 h se calienta a 80°C. A continuación se añaden una vez más 20 mg (0.017 mmol) de tetrakis(trifenilfosfin)-paladio(0) y se agita por otras 24 h a 80°C. Se filtra la suspensión caliente. Se concentra el filtrado hasta la mitad. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se realiza succión al precipitado formado y se lava con poca agua. Se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa; rendimiento: 21 mg de "A280"; HPLC: Tr. = 2.68 minutos (Método C); LC-mS: 392 (M+H).

20

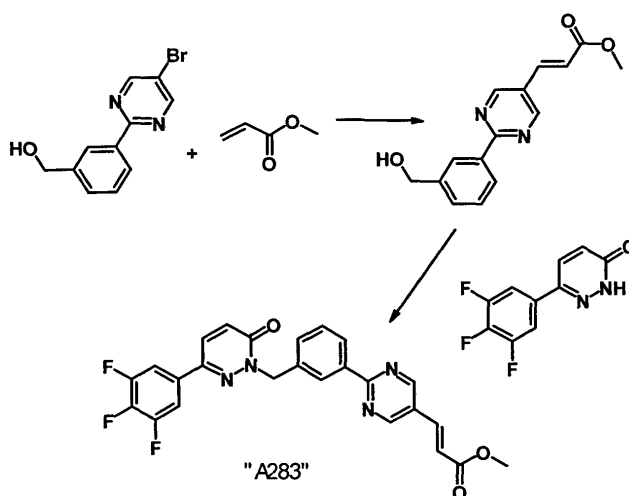
De modo análogo se obtiene siguiente compuesto

25 Número de compuesto Nombre y/o estructura ESI [M+H]⁺

"A282" 2-[3-(6-amino-piridazin-3-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona 392

Ejemplo 47

Producción de metiléster de ácido (E)-3-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-acrílico ("A283")



47.1 Se suspenden 100 mg (0.38 mmol) de [3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol y 51 μ l (0.56 mmol) de metilacrilato en 2 ml de DMF y se añaden 20 mg (0.075 mmol) de trifetilfosfina, 222 mg (2.26 mmol) de acetato de potasio y 157 mg (0.57 mmol) de cloruro de tetra-n-butilamonio. Se eliminan los gases de la mezcla de reacción, se enjuaga con argón y bajo atmósfera de argón se añaden 17 mg (0.075 mmol) de acetato de paladio (II). Se calienta por 2 h a 80°C. Después del enfriamiento se añade agua, en lo que se forma un precipitado gris claro. Se realiza aspiración a este, se lava con agua y se seca al vacío. Se transforma adicionalmente el producto, sin purificación adicional; rendimiento: 111 mg; HPLC: Tr. = 2,42 minutos (Método C); LC-mS: 271 (M+H).

47.2 Se suspenden 90 mg (0.4 mmol) de 6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona y 111 mg (0.41 mmol) de metiléster de ácido (E)-3-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-acrílico con 200 mg (0.6 mmol) de trifetilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol trifetilfosfina por g) en 3 ml de THF y se sacude por 30 minutos a temperatura ambiente. Se enfría a 0°C y se añaden 95 μ l (0.6 mmol) de dietilazodicarboxilato. Se sacude la mezcla de reacción por 24 h a temperatura ambiente. Se purifica la mezcla de reacción por medio de HPLC preparativa; rendimiento: 7 mg de "A283"; HPLC: Tr. = 3.41 minutos (Método C); LC-mS: 479 (M+H).

15 Ejemplo 48

Producción de 2-{3-[5-((E)-3-amino-propenil)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A284")

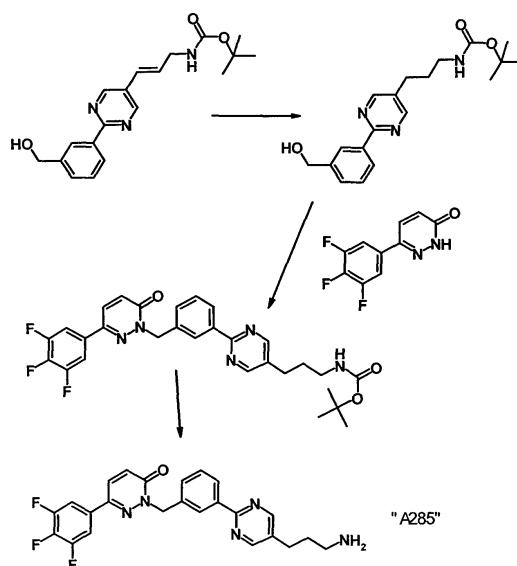
48.1 Se suspenden 812 mg (3.06 mmol) de [3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol y 722 mg (4.59 mmol) de tert.-butil-N-alilcarbamato en 16 ml de DMF y se agregan 160 mg (0.61 mmol) de trifetilfosfina, 1.8 g (4.6 mmol) de acetato de potasio y 1.28 g (4.59 mmol) de cloruro de tetra-n-butilamonio. Se elimina el gas de la mezcla de reacción y se enjuaga con argón, y bajo atmósfera de argón se agregan 137 mg (0.061 mmol) de acetato de paladio (II). Se calienta por 2 h a 80°C. Después del enfriamiento se realiza aspiración sobre tierra de infusorios y se añade el filtrado a agua y se realiza extracción 2 x 100 ml de etilacetato, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto fue transformado nuevamente sin purificación adicional; rendimiento: 380 mg; HPLC: Tr. = 2,66 minutos (Método C); LC-mS: 342 (M+H).

48.2 Se suspenden 66 mg (0.29 mmol) de 6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona y 142 mg (0.29 mmol) de tert.-butiléster de ácido ((E)-3-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-alil)-carbámico con 145 mg (0.44 mmol) de trifetilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol trifetilfosfina por g) en 3 ml de THF y se sacude por 30 minutos a temperatura ambiente. Se enfría a 0°C y se agregan 69 μ l (0.44 mmol) de dietilazodicarboxilato. Se sacude la mezcla de reacción por 24 h a temperatura ambiente. Se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa; rendimiento: 28 mg; HPLC: Tr. = 3.50 minutos (Método C); LC-mS: 550 (M+H).

48.3 Se disuelven 28 mg (0.051 mmol) de tert.-butiléster de ácido [(Z)-3-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5-il)-alil]-carbámico en 4 ml de diclorometano y se agregan 79 μ l (1.02 mmol) de ácido trifluoroacético. Se agita la mezcla de reacción por 15 h a temperatura ambiente y se concentra. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa; rendimiento: 11 mg de trifluoroacetato de "A284"; HPLC: Tr. = 2.64 minutos (Método C); LC-mS: 450 (M+H).

Ejemplo 49

Producción de 2-{3-[5-(3-amino-propil)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A285")



5 49.1 Se disuelven 280 mg (0.82 mmol) de tert.-butiléster de ácido {(E)-3-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-alil}-carbámico en 10 ml de THF, se sacuden con 300 mg de platino sobre carbón activado (5%, contenido de agua 56 %) bajo atmósfera de hidrógeno por 17 h a temperatura ambiente. Se realiza aspiración al catalizador y se evapora el filtrado hasta dar residuo; rendimiento: 289 mg; HPLC: Tr. = 2.60 minutos (Método C) LC-mS: 344 (M+H).

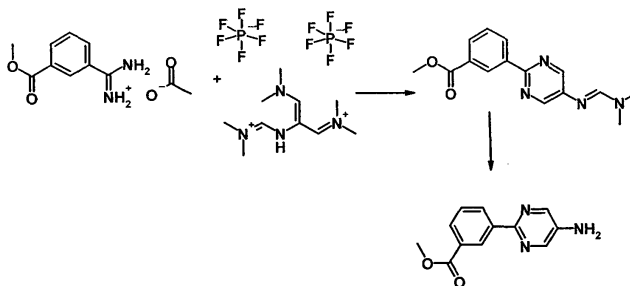
10 49.2 Se suspenden 195 mg (0.86 mmol) de 6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona y 369 mg (0.86 mmol) de tert.-butiléster de ácido {3-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-propil}-carbámico con 430 mg (1.29 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) en 10 ml de THF y se sacude por 30 minutos a temperatura ambiente. Se enfría a 0°C y se agregan 297 mg (0.1.29 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato. Se sacude la mezcla de reacción por 24 h a temperatura ambiente. Se agregan otros 430 mg (1.29 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) y 297 mg (0.1.29 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato y se sacude la mezcla de reacción por 24 h a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción, se evapora el residuo y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa; rendimiento: 333 mg; HPLC: Tr. = 3.45 min; LC-mS: 552 (M+H).

15 49.3 Se disuelven 70 mg (0.127 mmol) de tert.-butiléster de ácido [3-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-propil]-carbámico en 3 ml de diclorometano y se agregan 195 µl (2.54 mmol) de ácido trifluoroacético. Se agita y se concentra la mezcla de reacción por 15 h a temperatura ambiente. Se realiza digestión al residuo con dietiléter y se seca al vacío; rendimiento: 74 mg de "A285"; HPLC: Tr. = 2.63 minutos (Método C); LC-mS: 452 (M+H).

20 Ejemplo 50

Producción de 2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A286")

50.1 Producción de metiléster de ácido 3-(5-amino-pirimidin-2-il)-benzoico

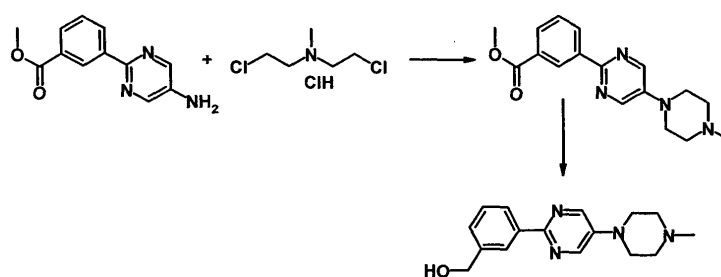


25 Se suspenden 65.4 g (274 mmol) de metiléster de ácido 3-carbamidoil-benzoico en 800 ml de metanol y se añaden 134 g (274 mmol) de ((2-dimetilamino-1-[dimetilamonioetil]-vinilamino)-metil)-dimetil-amonio-di-hexafluorofosfato. A esta suspensión se añaden gota a gota 102 ml de (548 mmol) de solución al 30% de metanolato de sodio en metanol. Surge una solución. Se agita ésta por 1 hora a temperatura interior de 60°C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se añaden gota a gota otros 20 ml de solución al 30% de

metanolato de sodio en metanol y se agita por 1 hora a 60°C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se realiza aspiración al precipitado formado, se suspende el residuo en 1 litro de agua, se agita por 30 minutos a temperatura ambiente. Se realiza succión al precipitado y se seca en la cámara de secado al vacío a 80°C; rendimiento: 68.5 g; HPLC: Tr. = 2.03 minutos (Método C); LC-mS: 285 (M+H).

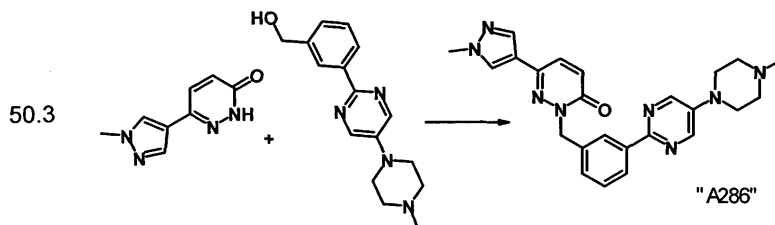
- 5 Se suspenden 10.2 g (35.9 mmol) de metiléster de ácido 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-benzoico en 1 litro de metanol. Bajo suave enfriamiento (aproximadamente 5-10°C) se añaden gota a gota 5.3 ml de (107.3 mmol) de ácido sulfúrico fumante (atención, reacción fuertemente exotérmica). Una vez terminada la adición se agita primero por 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación a 88° de temperatura en baño de aceite. Se hace seguimiento a la reacción por medio de HPLC. Después de 20 h se decanta la solución clara, amarillo oscuro hasta que da residuo. Se disuelve el residuo en 600 ml de etilacetato y se lava con 2 x 150 ml de NaOH 1 N y 2 x HCl 1 N, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora; rendimiento: 3g; HPLC: Tr. = 2.17 minutos (Método C); LC-mS: 300 (M+H).

50.2 Producción de {3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol



- 15 Se disuelven 2.5 g (10.9 mmol) de metiléster de ácido 3-(5-amino-pirimidin-2-il)-benzoico en 10 ml de NMP, se añaden 2.59 g (18.5 mmol) de carbonato de potasio y 3.6 g (18.5 mmol) de clorhidrato de bis-(2-cloro-etil)-etilamina. Se agita la suspensión bajo atmósfera de argón por 15 h a 120°C. A continuación se agita por otras 12 h a 140°C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se incorpora agitando la mezcla de reacción en 150 ml de agua. Se realiza aspiración sobre tierra de infusorios al precipitado formado y se descarta. Se ajusta a pH=14 el filtrado, con NaOH al 32%. Se realiza extracción a la solución ligeramente turbia con 2 x 200 ml de etilacetato. Se lava con solución saturada de cloruro de sodio la fase orgánica combinada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta que da residuo y se seca al vacío. Se transforma adicionalmente el producto, sin purificación adicional; rendimiento: 860 mg; HPLC: Tr. = 2.11 minutos (Método C); LC-mS: 313 (M+H).

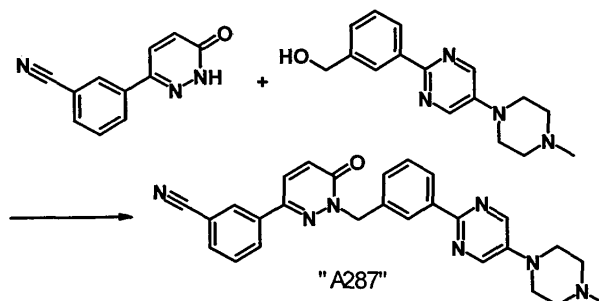
- 25 Se disuelven 860 mg (2.75 mmol) de metiléster de ácido 3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-benzoico en 16 ml de THF y a temperatura ambiente se añaden gota a gota 13.8 ml de (13.8 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio 1 M en THF y se agita la mezcla de reacción por 1 h a temperatura ambiente. Se añaden gota a gota otros 13.8 ml de (13.8 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio 1 M en THF y se agita la mezcla de reacción por 1 h a temperatura ambiente. Bajo enfriamiento con hielo se añaden a la mezcla de reacción 3 ml de solución saturada de sulfato de sodio. A la mezcla gelatinosa se agrega diclorometano, se agita por 30 minutos y se filtra. Se seca el filtrado sobre sulfato de sodio y se evapora. Rendimiento: 300 mg, sólido amarillo. Se transforma adicionalmente el producto, sin purificación adicional; HPLC: 1.68 min (Método C); LC-mS: 285 (M+H).



- 35 Se suspenden 71 mg (0.40 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona y 163 mg (0.40 mmol) de 3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol con 200 mg (0.60 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) en 3 ml de THF y 1 ml de DMF y se sacude por 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregan 139 mg (0.60 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato. Se sacude la mezcla de reacción por 1 h a temperatura ambiente. Se agregan otros 200 mg (0.6 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) y 139 mg (0.60 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato y se sacude la mezcla de reacción por 2 h a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción, se evapora el residuo y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa; rendimiento: 18 mg de "A286"; HPLC: Tr. = 2.08 minutos (Método C); LCMS: 443 (M+H).

Ejemplo 51

Producción de 3-(1-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzocnitrilo ("A287")

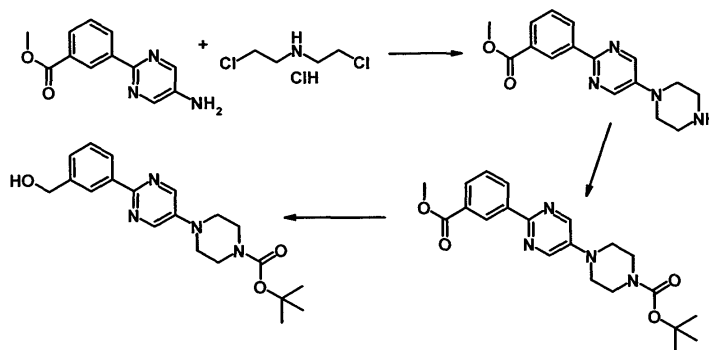


- 5 Se suspenden 149 mg (0.76 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzocnitrilo y 256 mg (0.76 mmol) de 3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-fenil)-metanol con 378 mg (1.13 mmol) de trifetilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifetilfosfina por g) en 5 ml de DMF y se sacude por 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregan 266 mg (1.134 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato. Se sacude la mezcla de reacción por 2 h a temperatura ambiente. Se agregan otros 378 mg (1.13 mmol) de trifetilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifetilfosfina por g) y 266 mg (1.134 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato y se sacude la mezcla de reacción por 2 h a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción, se evapora el filtrado y se purifica el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice; rendimiento: 59 mg de "A287"; HPLC: Tr. = 2.38 minutos (Método C); LC-mS: 464 (M+H).

Ejemplo 52

- 15 Producción de 3-{6-oxo-1-[3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzocnitrilo ("A288")

52.1 Producción de tert.-butiléster de ácido 4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-piperazin-1-carboxílico



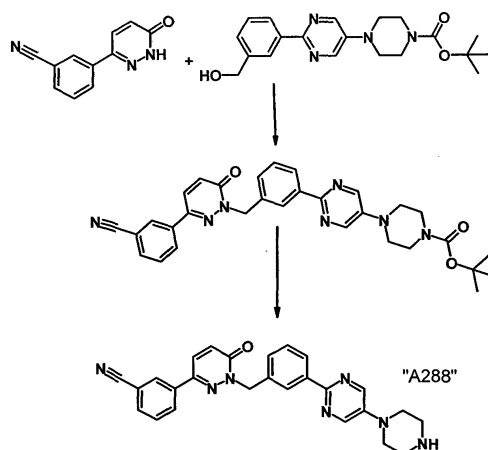
- 20 Se disuelven 3.2 g (13.95 mmol) de metiléster de ácido 3-(5-amino-pirimidin-2-il)-benzoico en 80 ml de NMP, se añaden 4.73 g (25.96 mmol) de cloruro de bis(2-cloroetil)-amonio y 3.13 g (23.73 mmol) de carbonato de potasio. Se agita la suspensión bajo atmósfera de argón durante 7 días a 130°C. Se filtra la mezcla de reacción, agitando se incorpora el filtrado en 1 litro de dietiléter. Al respecto, se desengrasa un residuo. Se separa la fase orgánica y se descarta. Al residuo se agregan 500 ml de etilacetato y 200 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se separa la fase orgánica y se realiza extracción una vez más a la fase acuosa con 500 ml de etilacetato. Se combinan las fases orgánicas, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se transforma adicionalmente el residuo, sin purificación adicional; rendimiento: 2.4 g; HPLC: Tr. = 2.07 minutos (Método C); LC-mS: 299 (M+H).

- 30 Se disuelven 2.4 g (5.4 mmol) de metiléster de ácido 3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-benzoico en 15 ml de DMF, se añaden 2.98 g (21.6 mmol) de carbonato de potasio y 1.5 ml de (7.0 mmol) de di-tert.-butildicarbonato y se agita por 30 minutos a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado. Al residuo se agregan 200 ml de etilacetato y 50 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se separa la fase orgánica y se lava con 50 ml de HCl 1 N, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se transforma adicionalmente el producto, sin purificación adicional; rendimiento: 1.1 g; HPLC: 3.18 minutos (Método C); LC-mS: 399 (M+H).

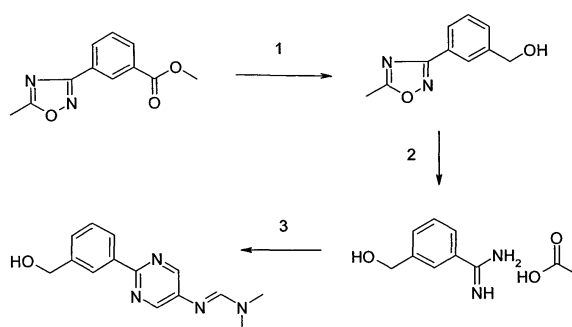
Se disuelven 862 mg (2.16 mmol) de tert.-butiléster de ácido 4-[2-(3-metoxicarbonil-fenil)-pirimidin-5-il]-piperazin-1-carboxílico en 15 ml de THF y a temperatura ambiente se añaden 10.8 ml (10.8 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio 1 M en THF. Se agita la mezcla de reacción por 1 h a temperatura ambiente. A la mezcla de

reacción se añaden bajo enfriamiento con hielo 3 ml de solución saturada de sulfato de sodio. A la mezcla gelatinosa se añaden 30 ml de diclorometano y 5 ml de metanol, se agita por 10 minutos y se aplica aspiración sobre tierra de infusorios. Se seca el filtrado sobre sulfato de sodio y se evapora. Se disuelve el residuo en diclorometano, se filtra y se evapora el filtrado. Se transforma adicionalmente el producto, sin purificación adicional; rendimiento: 677 mg; HPLC: 2.66 minutos (Método C); LC-mS: 371 (M+H).

52.2



- 10 Se suspenden 94 mg (0.48 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y 177 mg (0.48 mmol) de tert.-butiléster de ácido 4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-piperazin-1-carboxílico con 240 mg (0.72 mmol) de trifetilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifetilfosfina por g) en 4 ml de THF y 1 ml de DMF y se sacude por 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregan 168 mg (0.72 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato. Se filtra la mezcla de reacción, se evapora el residuo y se purifica el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice; rendimiento: 143 mg; HPLC: Tr. = 3.24 minutos (Método C); LC-mS: 550 (M+H).
- 15 Se disuelven 143 mg (0.26 mmol) de tert.-butiléster de ácido 4-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-piperazin-1-carbámico en 6 ml de acetonitrilo y se añaden 6 ml de HCl 4 M en dioxano. Se agita la mezcla de reacción por 1 h a temperatura ambiente y se concentra. Al residuo se agrega agua y etilacetato, se lleva el pH de la fase acuosa a 12 con NaOH y se realiza extracción con etilacetato y diclorometano. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se purifica por medio de cromatografía en columna. Rendimiento: 117 mg de "A288" HPLC: Tr. = 2.36 minutos (Método C); LC-mS: 450 (M+H).



Producción de un precursor para la producción de "A289" y "A290"

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

- 25 En un matraz de tres cuellos de 250 ml se disuelven 3,46 g de metiléster de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico (15,86 mmol) en 50 ml de THF absoluto y a continuación bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C bajo agitación, se incorpora en porciones 0,691 g de LiBH₄ (31,71 mmol) y se agita adicionalmente por 20 h sin enfriamiento. Para el procesamiento, se ajusta el pH a 7 bajo agitación de la mezcla de reacción mediante lenta adición gota a gota de HCl 1 N, se diluye con 100 ml de agua y se realiza extracción tres veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan una vez con 100 ml de agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo hasta sequedad. La purificación ocurre por vía cromatográfica (50 g de gel de sílice/ DCM + 0-1 % de MeOH). El producto se cristaliza desde dietiléter/éter de petróleo; F. 57-58 °C.
- 30

2. Producción de acetato de 3-hidroximetil-benzamidinio

Se añaden 124,84 g [3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-metanol (569,39 mmol) a una mezcla de 1300 ml de metanol, 100 ml de ácido acético glacial y 100 ml de agua con 40 g de NiRa (húmedo con agua), y se realiza hidrogenación a temperatura ambiente y presión normal hasta una absorción de hidrógeno de 14,7 litros (45 h).

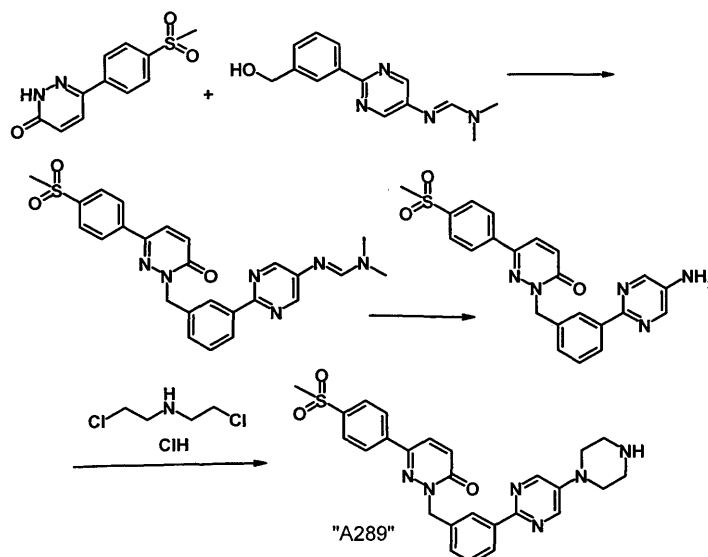
5 Para el procesamiento, se separa el catalizador por filtración y se concentra la solución remanente hasta dar residuo y se lleva a ebullición el residuo en metil-tert.-butiléter y se separa por filtración. Se seca al vacío el cristalizado durante la noche.

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

10 En un matraz de 100 ml purgado con N₂ se suspendieron bajo protección con CaCl₂, 716 mg de acetato de 3-hidroximetil-benzamidinio (3,41 mmol) y 1,66 g ({2-dimetilamino-1-[dimetilimoniometil]-vinilamino}metilen)-dimetilamonio-dihexafluorofosfato (precursor de reducción de amino) (3,41 mmol) en 15 ml de metanol absoluto, y bajo agitación se agregó gota a gota una solución recientemente producida de 0,235 g de Na en 5 ml de metanol absoluto. Se agita la mezcla de reacción por 30 minutos a 60 °C, en lo cual surge una solución clara. Para el procesamiento se diluye la carga de reacción con 50 ml de diclorometano, se lava dos veces con 20 ml de agua, se destila hasta dar residuo y se purifica por cromatografía (gel de sílice DCM + 0-5 % MeOH); F. 105-6 °C.

Ejemplo 53

Producción de 6-(4-metansulfonil-fenil)-2-[3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A289")



20 53.1 Se suspenden 1.95 g (7.8 mmol) de 6-(4-metansulfonil-fenil)-2H-piridazin-3-ona y 2 g (7.8 mmol) de N'-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina con 3.9 g (11.7 mmol) de trifetilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifetilfosfina por g) en 50 ml de THF y 15 ml de DMF, y se sacude por 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregan 2.75 g (11.7 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato. Se sacude la mezcla de reacción por 15 h a temperatura ambiente. Se añaden otros 2.6 g (7.8 mmol) de trifetilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifetilfosfina por g) y 1.80 g (7.8 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato. Se sacude la mezcla de reacción por 15 h a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado. Al filtrado oleoso se agrega HCl 1 N (100 ml) y se realiza extracción con etilacetato (100 ml). Se lava una vez más la fase acuosa ácida con etilacetato y entonces se lleva el pH a 7 con hidrogenocarbonato de sodio sólido. Se realiza extracción dos veces con etilacetato. Se evapora la fase orgánica y se seca el residuo al vacío; rendimiento: 1 g; HPLC: Tr. = 2.19 minutos (Método C); LC-mS: 489 (M+H).

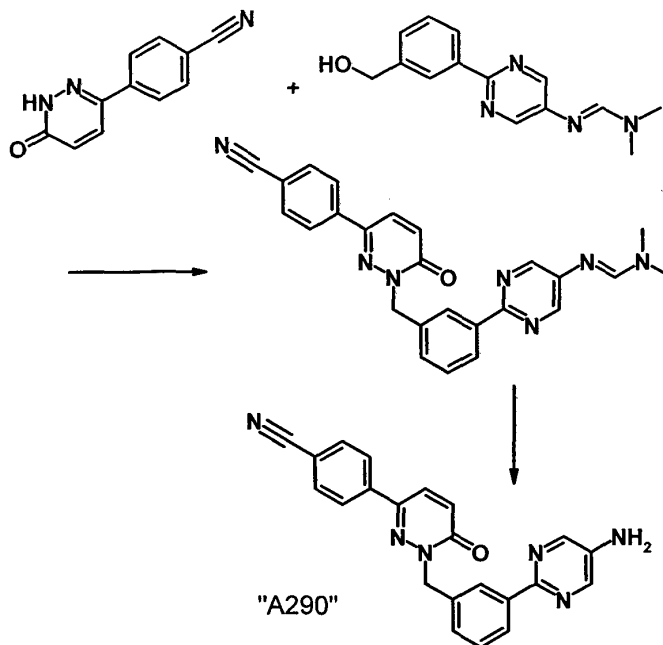
30 53.2 Se disuelven 1.7 g (3.48 mmol) de N-(2-{3-[3-(4-metansulfonil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-N,N-dimetil-formamidina en 30 ml de dioxano y 30 ml de agua y se añaden 1.68 g (12.2 mmol) de carbonato de potasio. Se somete la mezcla de reacción a reflujo por 15 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se concentra la mezcla de reacción hasta aproximadamente 30 ml, se realiza aspiración al precipitado formado, se lava con agua y se seca al vacío. Rendimiento: 1.5 g HPLC: 2.30 minutos (Método C); LC-mS: 434 (M+H).

35 53.3 Se disuelven 1.4 g (3.23 mmol) de 2-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(4-metansulfonil-fenil)-2H-piridazin-3-ona en 30 ml de NMP, se agregan 1.59 g (8.72 mmol) de clorhidrato de bis-(2-cloro-etil)-etil-amina y 1.22 g (8.72 mmol) de carbonato de potasio. Se agita la suspensión bajo atmósfera de argón durante 5 días a 130°C. Se filtra la

mezcla de reacción, se incorpora el filtrado agitando en 200 ml de dietiléter. Al respecto, se desengrasa un residuo. Se purifica el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se purifica el producto así obtenido mediante HPLC preparativa; rendimiento: 41 mg de trifluoroacetato de "A289"; HPLC: Tr. = 2.19 minutos (Método C); LC-mS: 503 (M+H).

5 Ejemplo 54

Producción de 4-{1-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo ("A290")



54.1 Se suspenden 1.5 g (7.8 mmol) de 6-(4-cianofenil)-2H-piridazin-3-ona y 2 g (7.8 mmol) de N'-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina con 3.9 g (11.7 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) en 50 ml de THF y 15 ml de DMF y se sacuden por 30 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 2.75 g (11.7 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato. Se sacude la mezcla de reacción por 15 h a temperatura ambiente. Se añaden otros 2.6 g (7.8 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) y 1.80 g (7.8 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato. Se sacude la mezcla de reacción por 15 h a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado. Se añade al residuo oleoso HCl 1 N (100 ml) y se realiza extracción con etilacetato (100 ml). Se lava una vez más la fase acuosa ácida con etilacetato y entonces se lleva el pH a 7 con hidrogenocarbonato de sodio sólido. Se realiza extracción dos veces con etilacetato. Se evapora la fase orgánica y se seca al vacío el residuo; rendimiento: 1.2 g; HPLC: Tr. = 1.59 minutos (Método C); LC-mS: 436 (M+H).

54.2 Se disuelven 1.2 g (3.48 mmol) de N'-[2-(3-[3-(4-cianofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil)-pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina en 50 ml de dioxano y 50 ml de agua y se añaden 1.2 g (8.7 mmol) de carbonato de potasio. Se realiza reflujo a la mezcla de reacción por 15 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se concentra la mezcla de reacción a aproximadamente 30 ml, se realiza aspiración al precipitado formado, se lava con agua y se seca al vacío. Se purifica el residuo por medio de cromatografía en columna en gel de sílice; rendimiento: 145 mg de "A290"; HPLC: 2.49 minutos (Método C); LC-mS: 381 (M+H).

De modo análogo se obtiene el compuesto 3-{1-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo ("A291"); ESI 381.

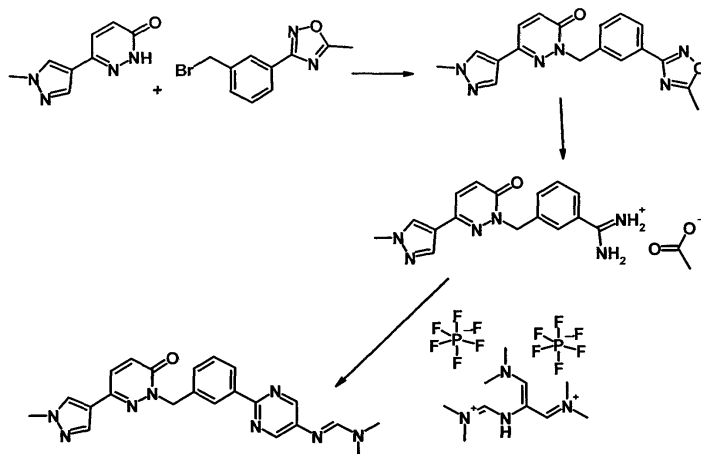
Ejemplo 55

Producción de

6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A292") y

2-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A293")

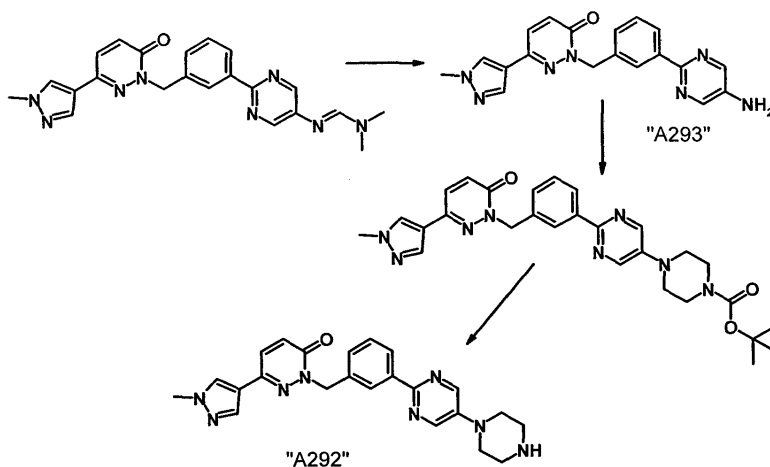
55.1 Producción de N,N-dimetil-N'-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-formamidina



5 A una solución de 1.7 g (4.8 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona y 1.22 g (4.8 mmol) de 3-(3-bromometil-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (producido según W. W. K. R. Mederski et al, Tetrahedron 55, 1999, 12757-12770) en 50 ml de DMF se agregan 3.33 g (24.1 mmol) de carbonato de potasio y se agita por 5 días a temperatura ambiente la suspensión formada. Se añade agua a la mezcla de reacción y se realiza extracción con etilacetato. Se lava con agua la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se añade isopropanol al residuo y se agita por 15 minutos, se filtra, se lava adicionalmente el residuo con isopropanol y dietiléter y se seca al vacío. Rendimiento: 740 mg; HPLC: Tr. = 2.42 minutos (Método C); LC-mS: 349 (M+H). A una solución de 10 6.77 g (19.4 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2Hpiridazin-3-ona en 300 ml de metanol se añaden 2 ml de ácido acético, 2 ml de agua y 6 g de níquel Raney y se hidrogena por 2 días a temperatura ambiente y bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtra la mezcla de reacción y se evapora el filtrado y se seca al vacío. El producto fue transformado sin purificación adicional; rendimiento: 6 g; HPLC: 1.74 minutos (Método C); LC-mS: 309 (M+H).

15 Se disuelve una suspensión de 7.5 g (20.4 mmol) de acetato de 3-[6-oxo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio y 9.94 g (20.4 mmol) de ((2-dimetilamino-1-[dimetilmoniometil]-vinilamino)-metilen)-dimetilamonio-di-hexafluorofosfato en 70 ml de metanol y se agregan gota a gota 7.6 ml (40.7 mmol) de solución al 30% de metanolato de sodio en metanol. Se calienta lentamente la mezcla de reacción hasta 60°C y se agita por 60 minutos a esta temperatura. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se añaden gota a gota otros 5.6 ml (30.0 mmol) de solución al 30% de metanolato de sodio en metanol y se agita por 2 h a 60°C. Después de 20 enfriamiento se separa del solvente por destilación y se añade agua al residuo. Se separa por decantación la fase acuosa, se añade etilacetato al residuo y se agita por 15 minutos a temperatura ambiente. Se realiza aspiración al precipitado, se lava con etilacetato y se seca al vacío; rendimiento: 6.8 g de sólido de color beige; HPLC: 2.05 minutos (Método C); LC-mS: 415 (M+H).

55.2



25

A una solución de 5.5 g (40 mmol) de carbonato de potasio en 130 ml de agua se agregan 130 ml de dioxano y 5 g (11.4 mmol) de N,N-dimetil-N'-(2-[3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5-il)-formamidina. Se calienta la mezcla de reacción por 15 horas a ebullición y a continuación se enfría a temperatura ambiente. Se separa por destilación el dioxano, se realiza aspiración al precipitado formado, se lava con agua y se

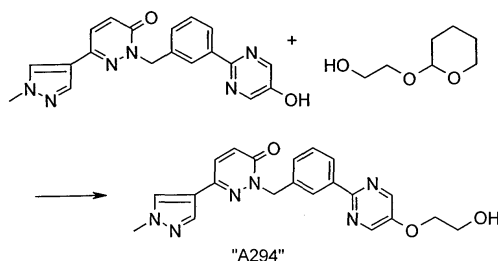
seca al vacío; rendimiento: 3.6 g de "A293"; HPLC: 2.11 minutos (Método C); LC-mS: 360 (M+H).

5 A una solución de 1 g (2.78 mmol) de 2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A293") en 25 ml de 1-metilpirrolidona, mantenida bajo nitrógeno, se añaden 1.4 g (7.5 mmol) de cloruro de bis-(2-cloroetil)-metil-amonio y se calienta la mezcla de reacción por 5 días a 130° C. Se enfría la mezcla de
 10 reacción, se filtra y se añade el filtrado a 200 ml de dietiléter. Precipita un residuo oleoso al cual se añaden 100 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se realiza extracción con 3 x 150 ml de diclorometano. Se secan las fases orgánicas sobre sulfato de sodio y se evapora. Se disuelven 300 mg de este residuo en 5 ml de DMF y se agregan 387 mg de carbonato de potasio y 195 µl (0.91 mmol) de di-tert.-butildicarbonato y se agita por 1 h a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado. Se suspende el residuo en diclorometano y se lava con hidrogenocarbonato de sodio saturado. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra. Se purifica el residuo por medio de cromatografía en columna en gel de sílice; rendimiento: 36 mg; HPLC: 2.89 minutos (Método C); LC-mS: 529 (M+H).

15 Se disuelven 90 mg (0.17 mmol) de tert.-butiléster de ácido 4-(2-[3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5-il)-piperazin-1-carboxílico en 10 ml de dioxano y se añade 1 ml de HCl 4 N en dioxano. Se agita la mezcla de reacción por 15 h a temperatura ambiente y se concentra hasta que da residuo; rendimiento: 80 mg de clorhidrato de "A292"; HPLC: 2.05 minutos (Método C); LC-mS: 429 (M+H).

Ejemplo 57

Producción de 2-{3-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A294")



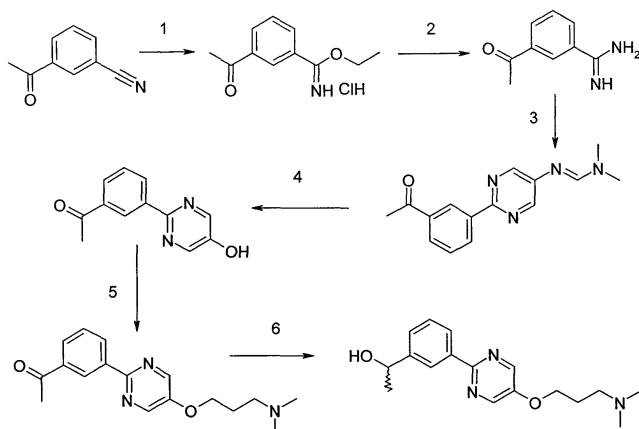
20 En un matraz de tres cuellos de 25 ml se suspenden bajo atmósfera de gas protector 252 mg de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona (0,7 mmol) en THF absoluto, se añaden 0,19 ml de 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etanol (1,4 mmol) y 367 mg trifenilfosfina (1,4 mmol) y se agita por 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añaden gota a gota 275 µl de diisopropilazodicarboxilato (1,4 mmol) y se
 25 agita adicionalmente la mezcla de reacción por 2 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento se diluye la mezcla de reacción con 20 ml de diclorometano, se lava con 10 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se destila hasta que da residuo y se purifica por cromatografía. (Gel de sílice: MtB-éter -> DCM -> DCM : 30 % MeOH). El producto protegido con THP es agitado en 5 ml de HCl 4 N en dioxano por 20 h a temperatura ambiente. Se evapora la solución de reacción hasta que da residuo y se cristaliza desde metanol/dietiléter. Se obtiene "A294"; ESI 405; F. 182-3 °C.

30 De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A295"	3-(1-{3-[5-(3-hidroxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo	440
"A296"	3-(1-{3-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo	426
"A297"	2-[3-[5-(3-hidroxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2Hpiridazin-3-ona	419

Ejemplo 58

Producción de 1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etanol (precursor de "A298")



1. Producción de etiléster de ácido 3-acetil-bencimídico

En un matraz de 500 ml de un cuello se suspenden 30 g de 3-cianoacetofenona (207 mmol) en 170 ml de una solución al 10 % de HCl en dietiléter, se enfría a 0 °C y se agregan 18,68 ml de etanol absoluto. Se agita la mezcla de reacción por 14 días a temperatura ambiente. Para el procesamiento se diluye la mezcla de reacción con 500 ml de dietiléter, se realiza aspiración al precipitado, se lava adicionalmente con abundante dietiléter y se seca el residuo a 50 °C en la cámara de secado al vacío; F. 122-4 °C.

2. Producción de 3-acetilbenzamidina

En un matraz de 1000 ml de un cuello se suspenden 17,453 g de etiléster de ácido 3-acetil-bencimídico en 190 ml de alcohol absoluto y a continuación se añaden 190 ml de una solución al 10 % de amoníaco en etanol y se realiza reflujo por 3 h a la carga de reacción. La carga de reacción es llevada hasta sequedad en el evaporador rotativo y usada cruda en la siguiente etapa; LCMS: 0,886 minutos / M+H+: 163,2 g/mol.

3. Producción de N'-[2-(3-acetil-fenil)-pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina

En un matraz de 1000 ml de tres cuellos purgado con N₂ se suspenden bajo protección con CaCl₂, 16,18 g de 3-acetilbenzamidina (contenido 77 %) (76,62 mmol) y 37,41 g de ((2-dimetilamino-1-[dimetilimoniometil]-vinilamino)metilen)-dimetil-amonio-dihexafluorofosfato (precursor de reducción de amino) (76,62 mmol) en 200 ml de metanol absoluto y bajo agitación se añade gota a gota una solución recientemente preparada de metanolato de sodio 1,5 M en metanol. Se agita la mezcla de reacción por 30 minutos a 60 °C, en lo que surge una solución clara. Para el proceso se elimina aproximadamente 90 % del metanol en el evaporador rotativo, se diluye el residuo remanente con 300 ml de diclorometano, se lava dos veces con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se destila hasta que da residuo. La purificación ocurre por cromatografía (gel de sílice DCM + 1-5 % MeOH). Se combinaron las fracciones de producto, se destiló hasta tener residuo y se mezcló agitando con i-PrOH; F. 146-8 °C.

4. Producción de 1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-fenil]-etanona

En un matraz de 250 ml de un cuello, provisto de agitador magnético y enfriador, se suspenden 5,10 g de N'-[2-(3-acetil-fenil)-pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina (19 mmol) en 65 ml de agua, se añaden 8,44 ml de ácido sulfúrico 95-97% (152 mmol) y se agita por 2 h a 130°C de temperatura en el baño. Se diluye con agua helada, en lo cual se separa una resina marrón oscuro. Se separa por decantación la solución acuosa y se realiza extracción con diclorometano. Se secan las fases combinadas de diclorometano, se filtra, se destila hasta que da residuo, se extiende el residuo con éter, se realiza aspiración y se seca (=K1). La resina marrón oscuro separada es sometida a extracción con agitación con tetrahidrofurano, se realiza aspiración, se descarta el cristalizado y se destila el licor madre hasta que da residuo (=R1). Se destila la fase acuosa de la extracción con diclorometano, hasta que da residuo, se realiza extracción con agitación al residuo 2 x con tetrahidrofurano, se diluyen con diclorometano las soluciones decantadas combinadas, se seca, se filtra y se destila hasta tener residuo (=R2). Se combinan R1 y R2, se coloca sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía (gel de sílice/ diclorometano + 0-5% metanol). Se extiende con éter el residuo de cromatografía, se realiza extracción, se lava con éter y se seca (=K2). Se combinan K1 y K2; F.199-200 °C.

5. Producción de 1-[3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil]-etanona

En un equipo purgado con N₂ se suspenden bajo protección con CaCl₂, 2,4 g de 1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-fenil]-etanona (11,2 mmol) en 40 ml de THF absoluto, se añaden 1,576 ml de 3-(dimetilamino)-1-propanol (13,44 mmol) y 5,602 g trifetilfosfina unida a polímero (16,81 mmol) y se agita por 30 minutos a temperatura ambiente. Bajo

enfriamiento con hielo/H₂O y agitación se añaden 3,87 g de di-tert.-butilazodicarboxilato (16,81 mmol) y se agita adicionalmente por 2 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento se elimina el polímero mediante filtración, se lava adicionalmente con abundante diclorometano y se realiza extracción al filtrado 1 x con agua y 2 x con HCl 1 N acuoso. Con NaOH se ajustan a medio alcalino los extractos combinados de HCl y se realiza extracción 3 x con 50 ml de diclorometano. Se combinan los extractos de diclorometano, se secan sobre sulfato de sodio, se destila hasta tener residuo y se cristalizan desde éter de petróleo 40-60; F. 61-2 °C.

6. Producción de 1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etanol

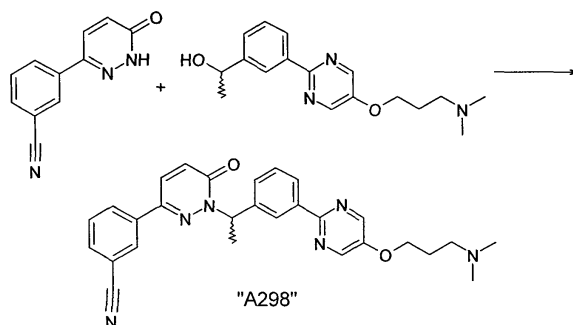
En un matraz de 100 ml de un cuello se disuelven 3,114 g de 1-{3-[5-(3-dimetilaminopropoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etanona (10,4 mmol) en 30 ml de etanol absoluto y a continuación bajo enfriamiento con hielo/agua y agitación se añaden en porciones 0,394 g de borohidruro de sodio (10,4 mmol) y se agita adicionalmente la carga de reacción por 20 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento se diluye la mezcla de reacción con 50 ml de diclorometano, se sacude 2x contra agua, se destila la fase de diclorometano hasta dar residuo y se purifica por cromatografía (gel de sílice/ DCM/MeOH 9:1);

HPLC : RT: 2,40 Min;

LC-mS: 1,330 minutos / M+H⁺: 302,2 g/mol.

Ejemplo 59

Producción de 3-[1-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo ("A298")



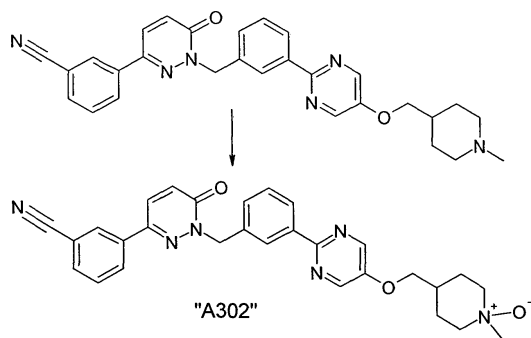
En un equipo purgado con N₂ se suspenden, bajo protección con CaCl₂, 197 mg de 3-ciano-fenilpiridazinona (1,00 mmol) en una mezcla de 5 ml de THF absoluto y 1ml de DMF absoluto, se agregan 301 mg de 1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etanol (1,00 mmol) y 500 mg de trifenilfosfina unida a polímero (1,5 mmol), se agita por 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación bajo enfriamiento con hielo/H₂O y agitación se añaden 345 mg di-tert.-butilazodicarboxilato (1,5 mmol) y se agita adicionalmente por 2 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento se diluye la mezcla de reacción con 10 ml de metanol y se elimina el polímero mediante filtración. Se lava el residuo con diclorometano y se destila el filtrado combinado en el evaporador rotativo hasta dar residuo y se purifica de manera cromatográfica (gel de sílice: DCM + 0-30 % MeOH). Se obtiene "A298", F. 105-7 °C.

De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos

Número de compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A299"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-2H-piridazin-3-ona	492
"A300"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-((R)-1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	492
"A301"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-((S)-1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato	492

Ejemplo 60

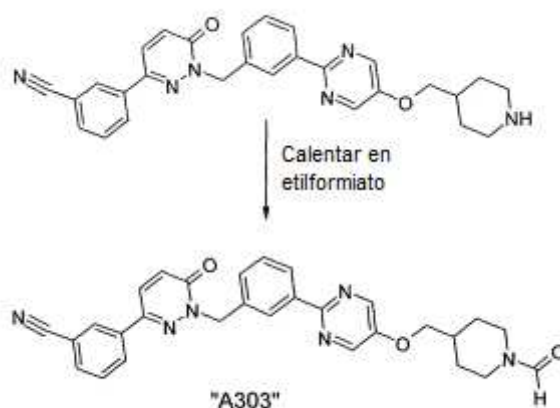
Producción de 3-(1-{3-[5-(1-metil-1-oxi-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo ("A302")



5 En un recipiente de reacción provisto de un agitador magnético se suspenden 100 mg de 3-(1-{3-[5-(1-metil-1-oxi-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (0,203 mmol) en 5 ml de agua y 5 ml de acetonitrilo, se añaden 100 μ l de perhidrol (0,979 mmol) y se agita por 24 h a temperatura ambiente. Entonces se vierte en agua, se realiza extracción con diclorometano, se secan las fases combinadas de diclorometano, se filtra y se destila hasta dar residuo. Se coloca el residuo sobre gel de sílice y se le realiza
10 cromatografía (diclorometano + 0-50% metanol). Se seca por congelación el residuo de cromatografía; ESI 509; F. 85 $^{\circ}$ C (descomposición).

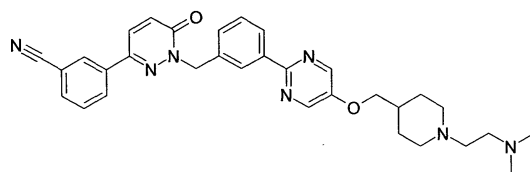
Ejemplo 61

Producción de 3-(1-{3-[5-(1-Formil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, ESI 409:



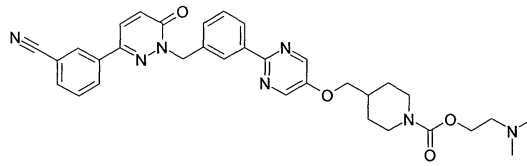
15 Ejemplo 62

Mediante reacción de 3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo con clorhidrato de cloruro de dimetilaminoetilo y carbonato de cesio en DMF y subsiguiente separación cromatográfica, se obtiene



("A308"), ESI 550;

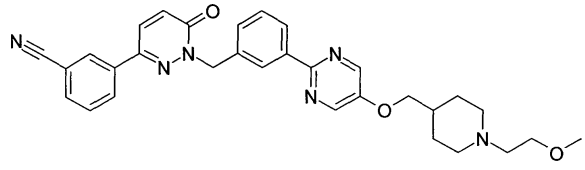
20 y



Trifluoroacetato ("A 309"), ESI 594.

Ejemplo 63

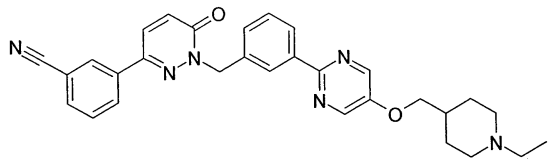
5 Por reacción de 3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo con beta-bromoetilmetiléter y carbonato de cesio en DMF se obtiene el compuesto



Trifluoroacetato ("A311"), ESI 537.

Ejemplo 64

10 Por reacción de 3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo con bromoetano y carbonato de cesio en DMF se obtiene el compuesto



Trifluoroacetato ("A313"), ESI 507.

Datos farmacológicos

Tabla 2 Inhibición de Met-quinasa de algunos compuestos representativos de la fórmula I

Número de compuesto	IC ₅₀ (ensayo celular)	IC ₅₀ (ensayo enzimático)
"A13"	B	
"A14"	A	
"A15"	A	
"A16"	A	
"A17"	A	
"A18"	A	
"A19"	A	
"A20"	A	
"A22"	A	
"A23"	A	
"A26"	A	
"A35"	A	
"A57"	A	
"A63"	A	
"A64"	A	

Número de compuesto	IC ₅₀ (ensayo celular)	IC ₅₀ (ensayo enzimático)
"A66"	A	
"A102"	A	
"A168"	A	
"A169"	A	
"A189"	A	
"A209"	A	
"A226"	A	
"A229"	A	
"A237"	A	
"A257"	A	
"A287"	A	
"A288"	A	
IC ₅₀ : 1 nM - 1 mM = A 1 mM - 10 mM = B > 10 mM = C		

Los compuestos citados en la Tabla 2 son los compuestos de acuerdo con la invención preferidos de modo particular.

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

5 Ejemplo A: recipientes para inyección

Con ácido clorhídrico 2 N se ajusta a pH de 6,5 una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 litros de agua destilada dos veces, se filtra en condiciones estériles, se empaqueta en recipientes para inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada recipiente para inyección contiene 5 mg de principio activo.

10 Ejemplo B: Supositorios

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

Ejemplo C: Solución

15 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua destilada dos veces. Se ajusta el pH a 6,8, se llena hasta 1 litro y se esteriliza mediante irradiación. Esta solución puede ser usada en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: Pomada

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

Ejemplo E: Comprimidos

20 Se comprime de la manera corriente hasta dar comprimidos, una mezcla de 1 kg de principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio, de modo que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

25 De manera análoga al Ejemplo E se comprimen comprimidos, que a continuación son cubiertos de la manera corriente con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorantes.

Ejemplo G: Cápsulas

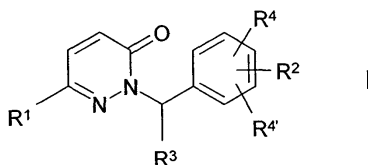
Se empaquetan de la manera corriente 2 kg de principio activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

Se filtra bajo condiciones estériles una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I en 60 litros de agua destilada dos veces, se empaca en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Medicamento que contiene por lo menos un compuesto de la fórmula I



en la que

5 R¹ es Ar o Het,

R² es un heterociclo insaturado, saturado o aromático con 6 miembros, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual está sustituido una, dos o tres veces por N=CR³N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_pOR³, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nC=C[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nN⁺O-(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, S[C(R³)₂]_nHet, NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NR³[C(R³)₂]_nHet, NHCON(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nHet, CON(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nNR³COA, CONR³[C(R³)₂]_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nHet, COHet, COA, CH=CH-COR³ y/o CH=CH-N(R³)₂,

10

R³ es H o A,

15 R⁴, R^{4'} significa en cada caso independientemente uno de otro H, Hal, A, OR³, CN, COR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂ o S(O)_mA,

Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, A, [C(R³)₂]_nOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, CO-het, Het, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, NHCOA, NHCON(R³)₂, NHCO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCO[C(R³)₂]_nHet, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet, OCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]_nHet, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nHet y/o COA,

20

Het significa un heterociclo de uno, dos o tres núcleos saturados, insaturados o aromáticos con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede ser no sustituido o sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces por Hal, A, [C(R³)₂]_nOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, CO-het¹, [C(R³)₂]_nHet¹, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹, NHCOA, NHCON(R³)₂, NHCO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCO[C(R³)₂]_nHet¹, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet¹, OCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]_nHet¹, CO-het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno carbonílico), y en el que un nitrógeno del anillo puede estar oxidado,

25

Het¹ significa un heterociclo saturado de un núcleo, con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar sustituido una o dos veces por A, OA, OH, Hal y/o =O (oxígeno carbonílico),

A es alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o en el que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por O, NH, S, SO, SO₂ y/o por grupos CH=CH-, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

30

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 0, 1 o 2,

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

35 p significa 1, 2, 3 o 4,

y/o sus sales solvatos, utilizables farmacéuticamente

tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, así como dado el caso vehículos y/o sustancias auxiliares, en los que están presentes 0,5 mg a 1 g de un compuesto de la fórmula I.

2. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

40 R² es un heterociclo insaturado, saturado o aromático de 6 miembros con 1 a 4 átomos de N y/o O, que está sustituido una, dos o tres veces por N=CR³N(R³)₂, CN, COR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_pOR³, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nC≡C[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nN⁺O-(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NR³[C(R³)₂]_nHet, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nHet, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂,

$\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{NR}^3\text{COA}$, $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$, $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$, COHet , $\text{CH}=\text{CH}-\text{COR}^3$ y/o $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{R}^3)_2$.

3. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que

Ar es fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por A, Hal, CN, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, NR^3COA , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{O}(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$, $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ y/o $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$,

5 así como sus derivados, sales, solvatos, utilizables farmacéuticamente,

tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

4. Medicamento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-3, en el que

R^4 , R^4 significan H.

5. Medicamento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-4, en el que

10 Het significa un heterociclo de uno, dos o tres núcleos, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede ser no sustituido o puede estar sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces por A, CHO, COR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ y/o =O (oxígeno carbonílico), y en el que un nitrógeno de anillo puede estar oxidado.

6. Medicamento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-5, en el que

15 Het¹ es un heterociclo saturado de un núcleo con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar sustituido una o dos veces por A y/o =O (oxígeno carbonílico).

7. Medicamento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-6, en el que

A es alquilo ramificado o no ramificado con 1-8 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F.

20 8. Medicamento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-7, en el que

R^1 es Ar o benzo[2,1,3]tiadiazolilo.

9. Medicamento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-8, en el que

R^3 es H, metilo, etilo o propilo.

10. Medicamento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-9, en el que

25 R^2 significa pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, [1,3]oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo sustituido una, dos o tres veces por $\text{N}=\text{CR}^3\text{N}(\text{R}^3)_2$, CN, COR^3 , $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{OR}^3$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{C}\equiv\text{C}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}^+\text{O}-(\text{R}^3)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$, $\text{NR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{NHCO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{NHCO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$, $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{NR}^3\text{COA}$, $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$, $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$, COHet , $\text{CH}=\text{CH}-\text{COR}^3$ y/o $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{R}^3)_2$.

30 11. Medicamento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-10, en el que

Het es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo[1,3]dioxolilo, indazolilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, imidazolidinilo, azepanilo o benzo[2,1,3]tiadiazolilo no sustituido o sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces por A, CHO, COR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ y/o =O (oxígeno carbonílico), y en el que un nitrógeno de anillo puede estar oxidado.

12. Medicamento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-10, en el que

Het¹ es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo no sustituido o sustituido una o dos veces por A y/o =O (oxígeno carbonílico).

40 13. Medicamento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-12, en el que

R^1 es Ar o Het,

R^2 significa pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, [1,3]oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo sustituido una, dos o tres veces por $\text{N}=\text{CR}^3\text{N}(\text{R}^3)_2$, CN, COR^3 , $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{OR}^3$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$,

$O[C(R^3)_2]_n C \equiv C [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n N^+ O-(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het$, $NR^3 [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NR^3 [C(R^3)_2]_n Het$, $[C(R^3)_2]_n NHCO [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n NHCO [C(R^3)_2]_n Het$, $CONR^3 [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $CONR^3 [C(R^3)_2]_n NR^3 COA$, $CONR^3 [C(R^3)_2]_n OR^3$, $CONR^3 [C(R^3)_2]_n Het$, $COHet$, $CH=CH-COR^3$ y/o $CH=CH-N(R^3)_2$,

R^3 es H, metilo, etilo o propilo,

5 R^4, R^4' es H,

Ar es fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por A, Hal, CN, S(O)_mA, $NR^3 COA$, $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n OR^3$, $CONR^3 [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ y/o $CONR^3 [C(R^3)_2]_n Het$,

10 Het es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo[1,3]dioxolilo, indazolilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, imidazolidinilo, azepanilo o benzo[2,1,3]tiadiazolilo no sustituido o sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces por A, CHO, COR^3 , $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n Het^1$, $[C(R^3)_2]_n OR^3$, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het^1$ y/o =O (oxígeno carbonílico), y en el que un átomo de anillo puede estar oxidado,

15 Het^1 es pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina, no sustituida o sustituida una o dos veces por A y/o =O (oxígeno carbonílico)

A es alquilo ramificado o no ramificado con 1-8 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F,

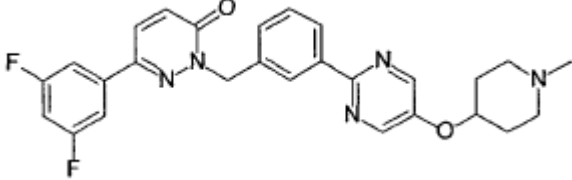
Hal es F, Cl, Br o I,

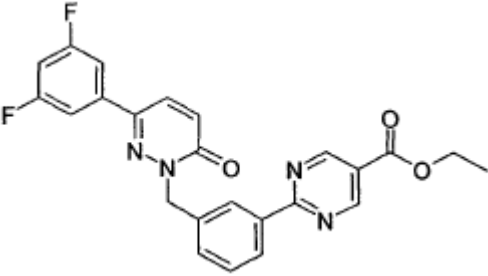
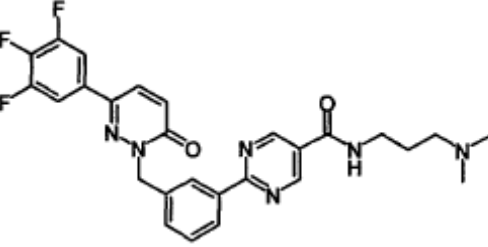
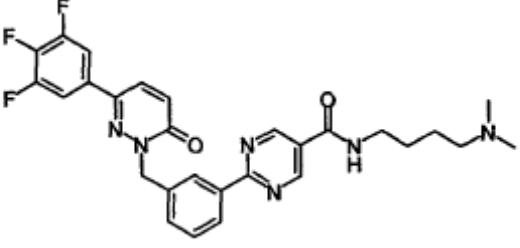
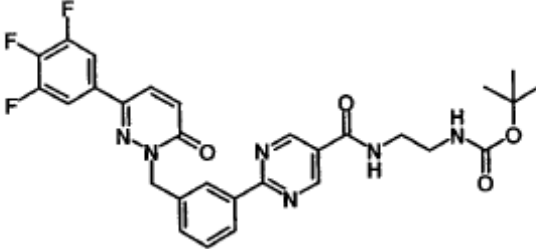
m es 0, 1 o 2,

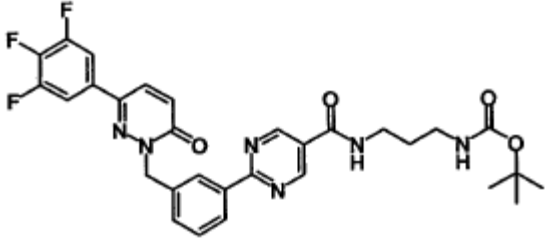
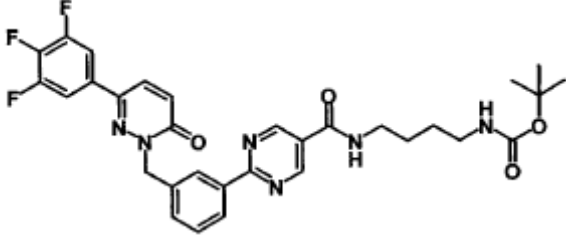
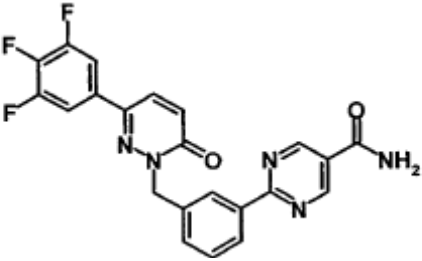
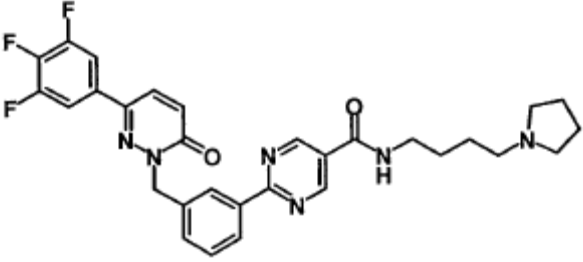
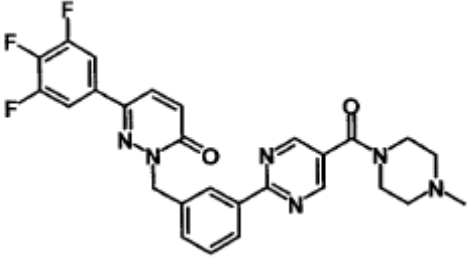
20 n es 0, 1, 2, 3 o 4,

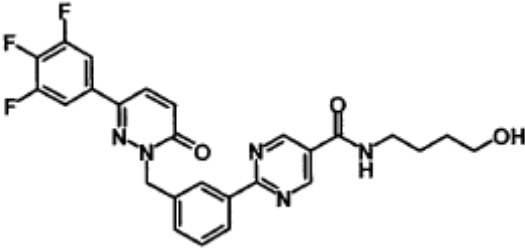
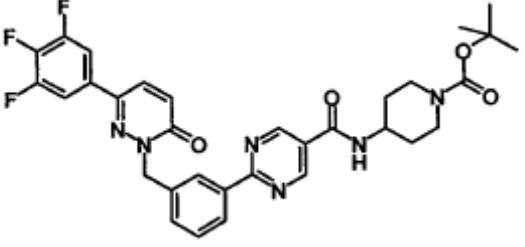
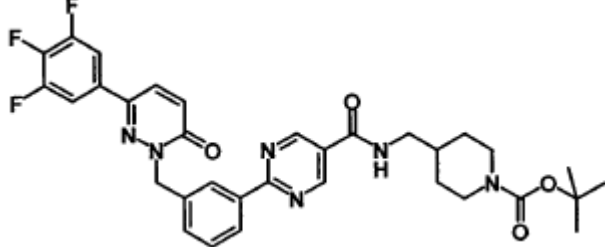
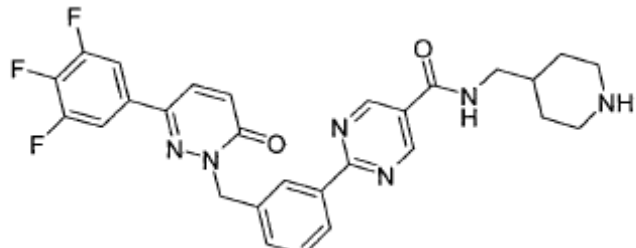
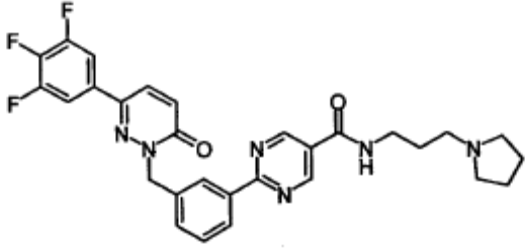
p es 1, 2, 3 o 4.

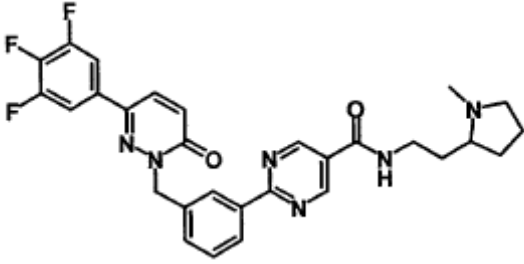
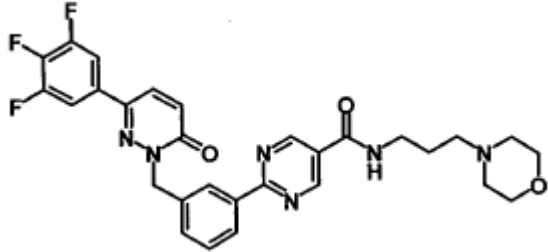
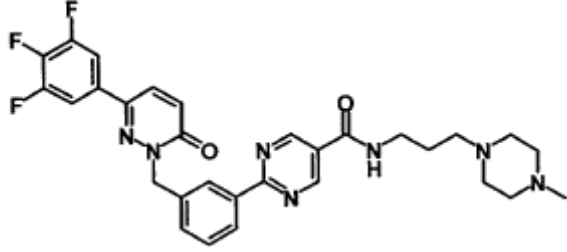
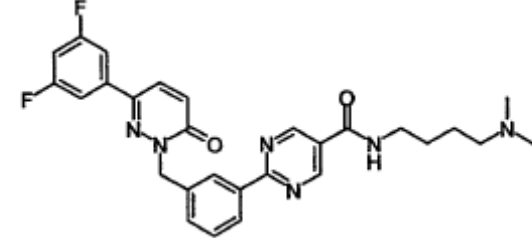
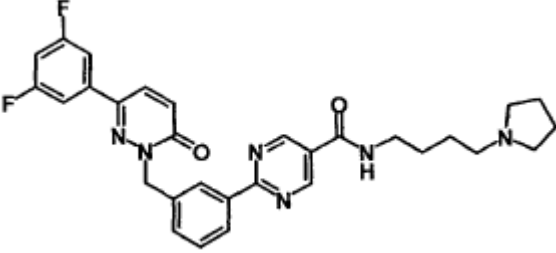
14. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene por lo menos un compuesto de la fórmula I elegido de entre el grupo de

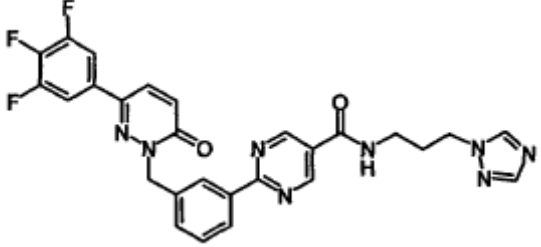
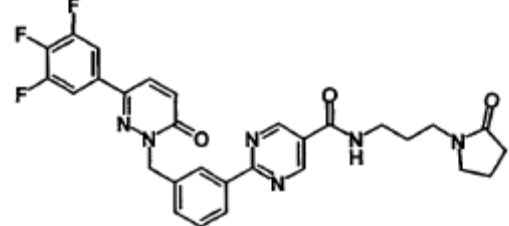
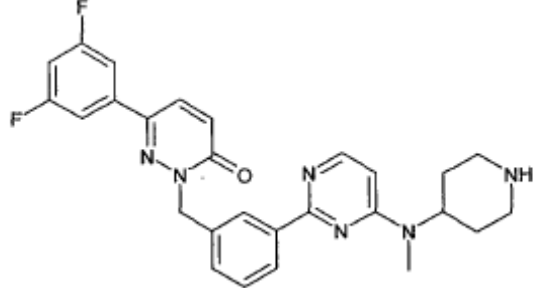
Nr.	Nombre y/o estructura
"A11"	2-[3-(5-aminopiridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona
"A12"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A13"	6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A14"	6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A16"	N'-(2-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-N,N-dimetilformamidina
"A17"	2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona
"A18"	6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A19"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A20"	2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A22"	6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A23"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A24"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A26"	6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona

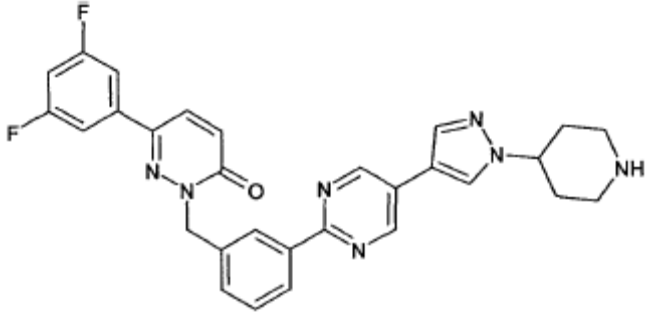
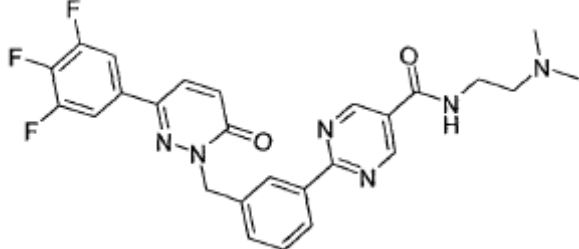
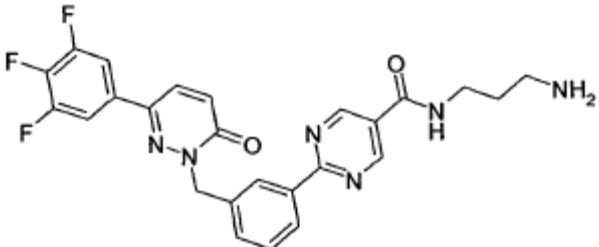
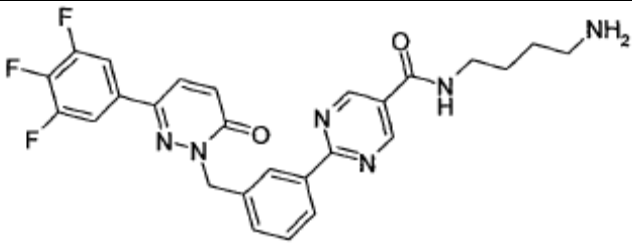
Nr.	Nombre y/o estructura
"A27"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A28"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[6-(3-dimetilamino-propoxi)-piridazin-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A29"	etiléster de ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico
"A30"	<p>etiléster de ácido 2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico</p> 
"A31"	ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico
"A32"	ácido 2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico
"A33"	2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxi(2-dimetilamino-etil)-amida
"A34"	
"A35"	
"A36"	

Nr.	Nombre y/o estructura
"A37"	 <p>Chemical structure of compound A37: A 2,4,6-trifluorophenyl group is attached to the 2-position of a pyridin-4(1H)-one ring. The 4-position of the pyridinone is linked via a methylene bridge to a phenyl ring. This phenyl ring is further linked to the 2-position of a pyridine ring. The 4-position of this pyridine ring is connected to a propyl chain, which is terminated by a tert-butyl carbamate group.</p>
"A38"	 <p>Chemical structure of compound A38: Similar to A37, but the propyl chain is replaced by a pentyl chain, which is terminated by a tert-butyl carbamate group.</p>
"A39"	 <p>Chemical structure of compound A39: Similar to A37, but the propyl chain is replaced by a primary amide group (-NH₂).</p>
"A40"	 <p>Chemical structure of compound A40: Similar to A37, but the propyl chain is replaced by a pentyl chain that is terminated by a pyrrolidine ring.</p>
"A41 "	 <p>Chemical structure of compound A41: Similar to A37, but the propyl chain is replaced by a piperidine ring.</p>

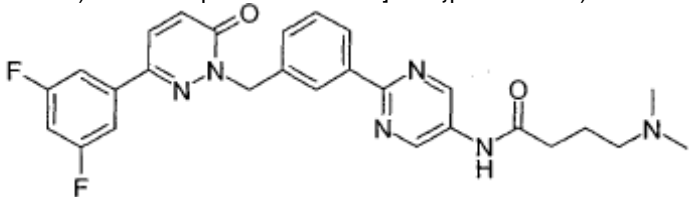
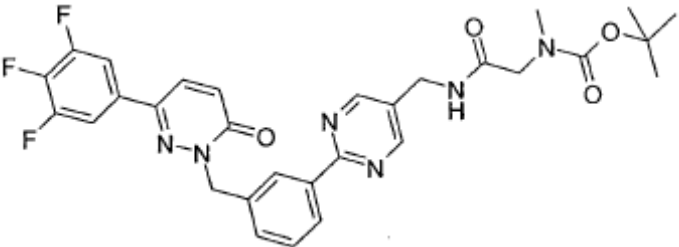
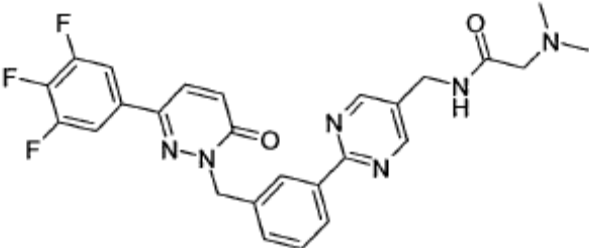
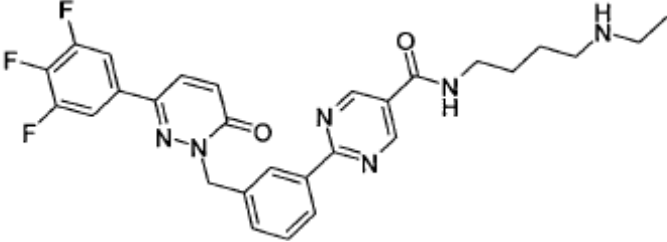
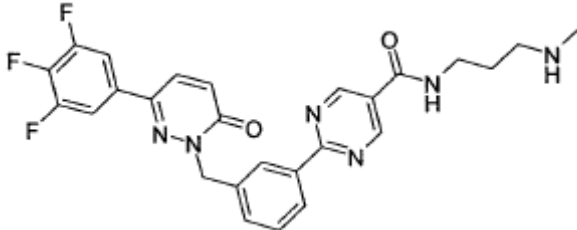
Nr.	Nombre y/o estructura
"A42"	 <p>Chemical structure of compound A42: A 2,3,4,5-tetrafluorophenyl group is attached to the 4-position of a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of the triazole is linked via a methylene group to the 2-position of a benzene ring. The 5-position of the triazole is linked via a methylene group to the 2-position of a pyrimidine ring. The 4-position of the pyrimidine ring is linked via a methylene group to the nitrogen atom of a 4-hydroxybutanamide chain.</p>
"A43"	 <p>Chemical structure of compound A43: A 2,3,4,5-tetrafluorophenyl group is attached to the 4-position of a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of the triazole is linked via a methylene group to the 2-position of a benzene ring. The 5-position of the triazole is linked via a methylene group to the 2-position of a pyrimidine ring. The 4-position of the pyrimidine ring is linked via a methylene group to the nitrogen atom of a piperidine ring. The nitrogen atom of the piperidine ring is also substituted with a tert-butyl carbamate group.</p>
"A44"	 <p>Chemical structure of compound A44: A 2,3,4,5-tetrafluorophenyl group is attached to the 4-position of a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of the triazole is linked via a methylene group to the 2-position of a benzene ring. The 5-position of the triazole is linked via a methylene group to the 2-position of a pyrimidine ring. The 4-position of the pyrimidine ring is linked via a methylene group to the nitrogen atom of a piperidine ring. The nitrogen atom of the piperidine ring is also substituted with a tert-butyl carbamate group.</p>
"A44a"	 <p>Chemical structure of compound A44a: A 2,3,4,5-tetrafluorophenyl group is attached to the 4-position of a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of the triazole is linked via a methylene group to the 2-position of a benzene ring. The 5-position of the triazole is linked via a methylene group to the 2-position of a pyrimidine ring. The 4-position of the pyrimidine ring is linked via a methylene group to the nitrogen atom of a piperidine ring.</p>
"A45"	 <p>Chemical structure of compound A45: A 2,3,4,5-tetrafluorophenyl group is attached to the 4-position of a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of the triazole is linked via a methylene group to the 2-position of a benzene ring. The 5-position of the triazole is linked via a methylene group to the 2-position of a pyrimidine ring. The 4-position of the pyrimidine ring is linked via a methylene group to the nitrogen atom of a pyrrolidine ring.</p>

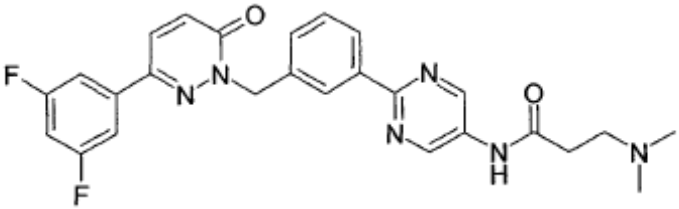
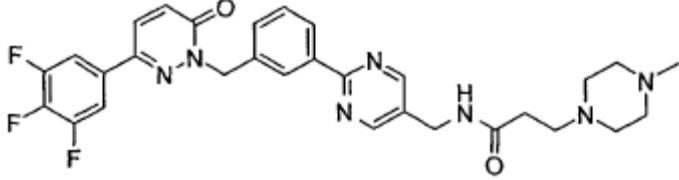
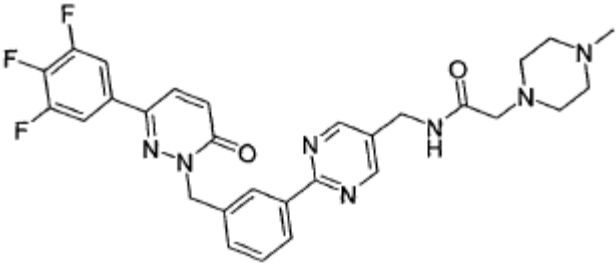
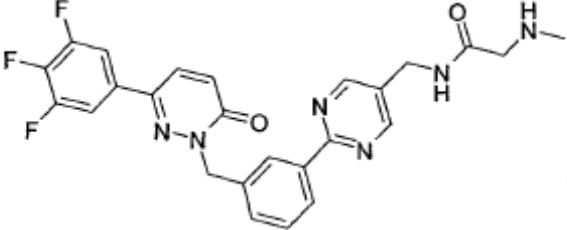
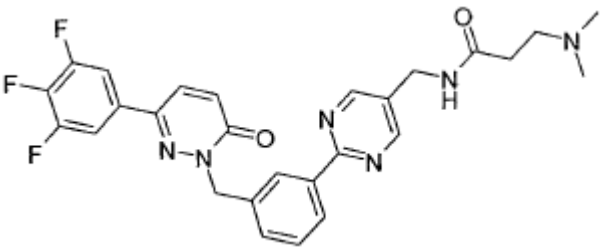
Nr.	Nombre y/o estructura
"A46"	
"A47"	
"A48"	
"A49"	
"A50"	
"A51"	2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxi-[2-(1Himidazol-4-il)-etil]-amida

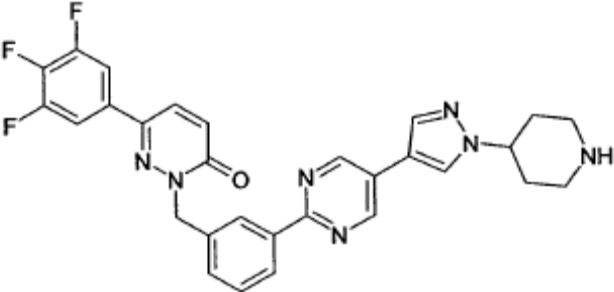
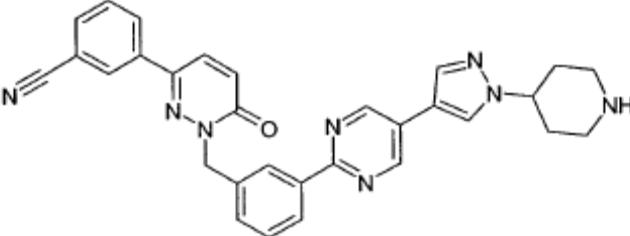
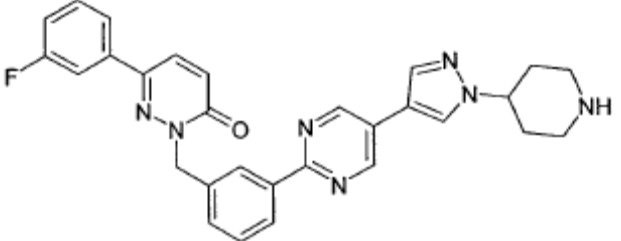
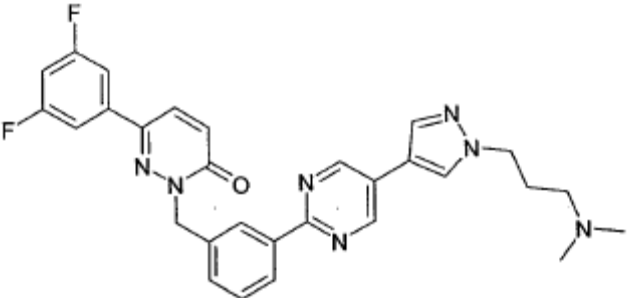
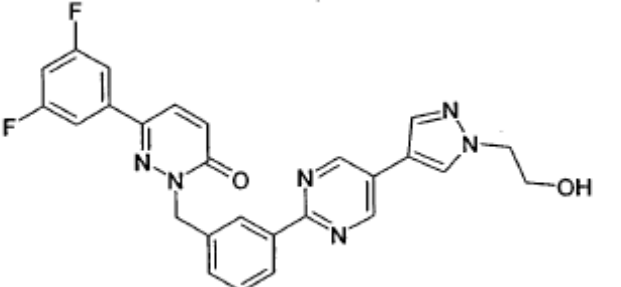
Nr.	Nombre y/o estructura
"A52"	
"A53"	
"A54"	2-[3-(5-cloro-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A55"	4-{1-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-N-(3-piperidin-1-ilpropil)-benzamida
"A56"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A57"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-[5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A58"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(5-dimetilaminometil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A59"	6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-[4-(metil-piperidin-4-il-amino)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona
	
"A60"	2-[3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona

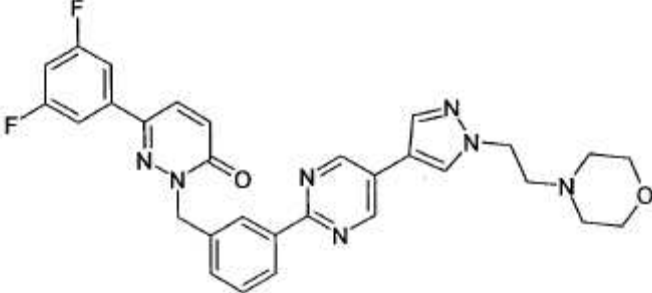
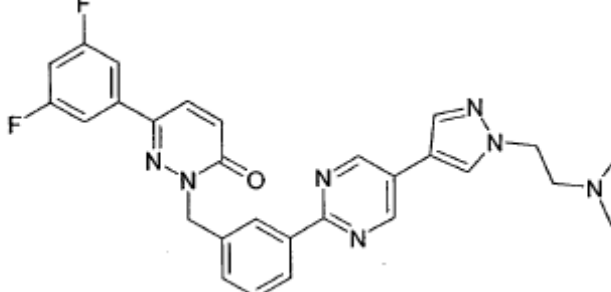
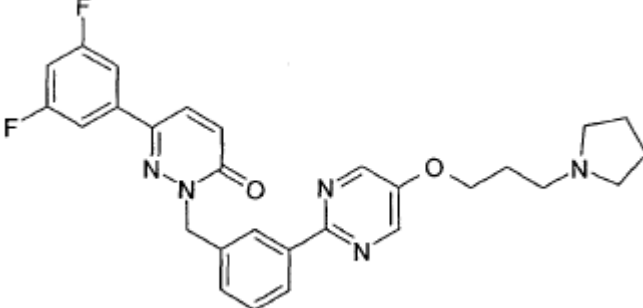
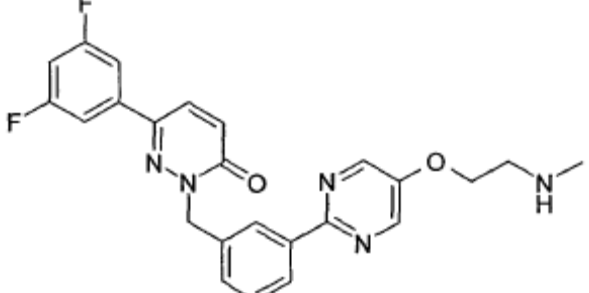
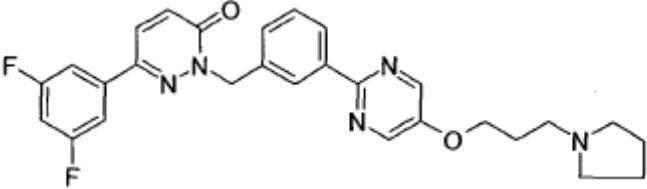
Nr.	Nombre y/o estructura
"A63"	
"A64"	2-{3-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A65"	2-{3-[5-(piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A66"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A67"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[6-(3-dimetilamino-propilamino)-piridazin-3-il]-bencil}-piridazin-3-ona
"A68"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-piridazin-3-il]-bencil}-piridazin-3-ona
"A69"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[6-(4-dimetilamino-butilamino)-piridazin-3-il]-bencil}-piridazin-3-ona
"A70"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridazin-3-il]-bencil}-piridazin-3-ona
"A71"	
"A72"	
"A73"	

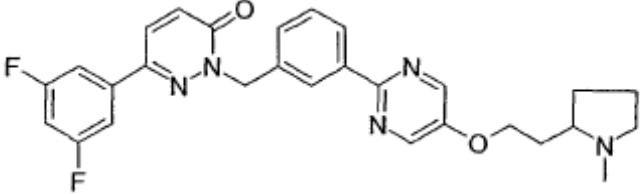
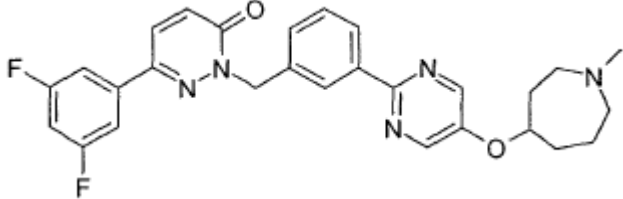
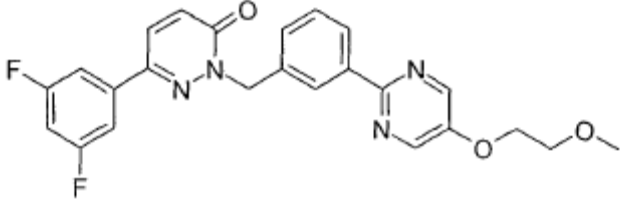
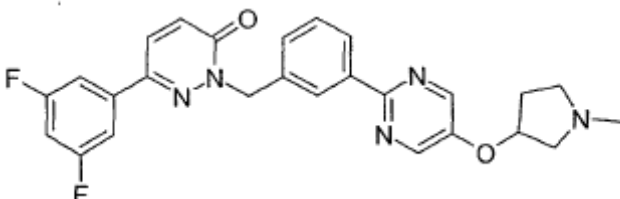
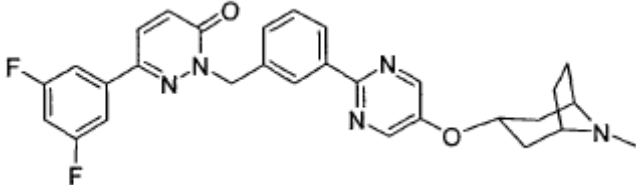
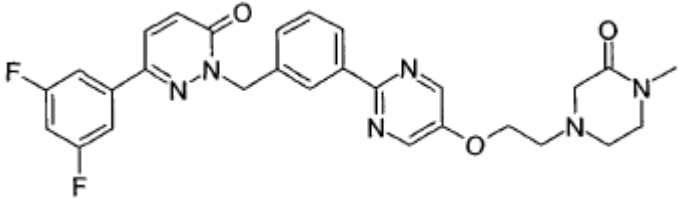
Nr.	Nombre y/o estructura
"A74"	
"A75"	<p data-bbox="384 674 1362 703">4-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-morfolin-3-ona</p>
"A76"	N'-(2-{3-[3-(3,4,5-trifluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-N,N-dimetilformamida
"A77"	2-[3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5-carbonitrilo
"A81"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A82"	2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona
"A84"	
"A85"	<p data-bbox="325 1628 1425 1657">N-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-2-dimetilaminoacetamida</p>

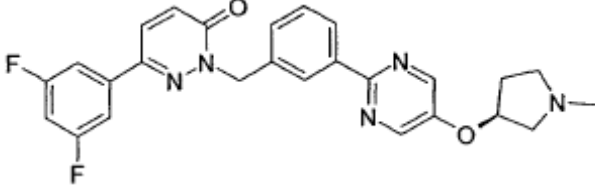
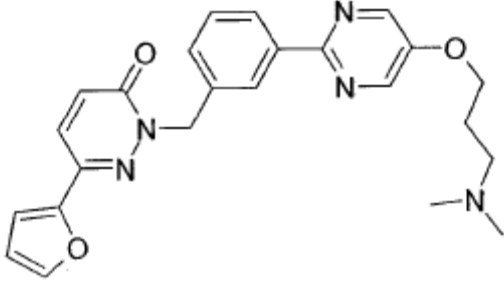
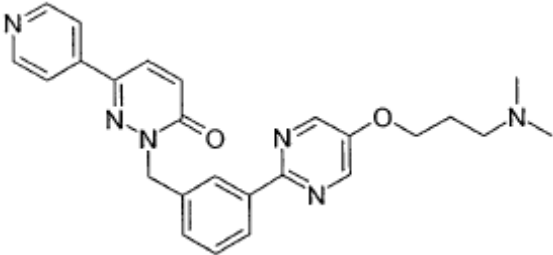
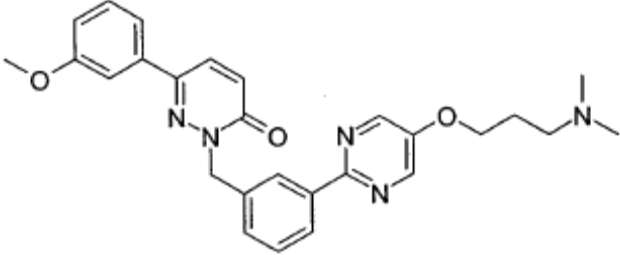
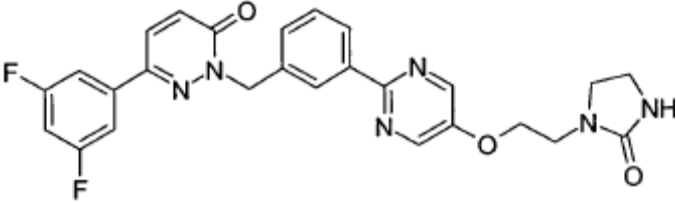
Nr.	Nombre y/o estructura
"A87"	<p>N-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}pirimidin-5-il)-4-dimetilaminobutiramida</p> 
"A88"	
"A89"	
"A90"	
"A92"	
"A93"	2-[3-(5-aminometil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona
"A95"	N-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-3-dimetilaminopropionamida

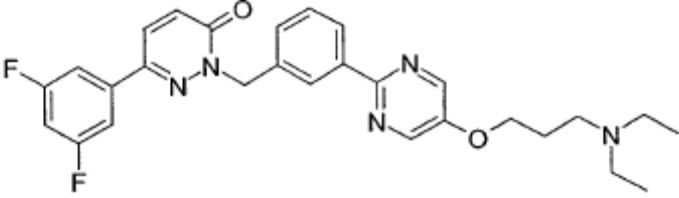
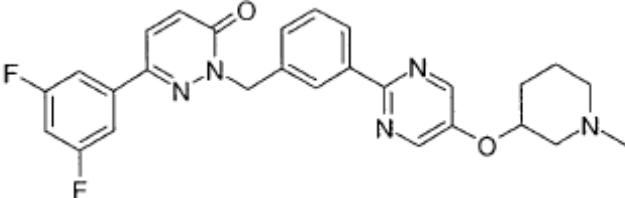
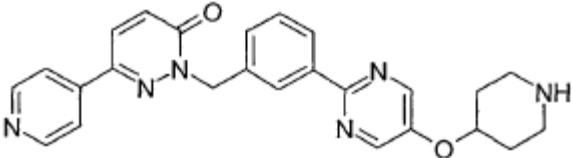
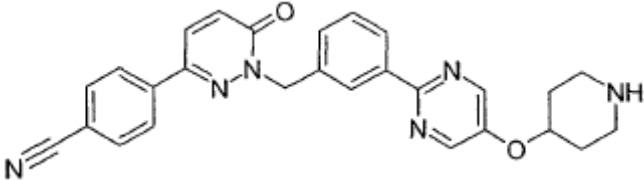
Nr.	Nombre y/o estructura
	
"A96"	<p data-bbox="331 696 1422 757">3-(4-metil-piperazin-1-il)-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-propionamida</p> 
"A97"	<p data-bbox="331 960 1422 1021">2-(4-metil-piperazin-1-il)-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-acetamida</p>
	
"A98"	<p data-bbox="352 1341 1401 1402">2-metilamino-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-acetamida</p> 
"A99"	<p data-bbox="341 1671 1412 1731">3-dimetilamino-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-propionamida</p>
	
"A101"	<p data-bbox="443 2029 1305 2054">6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(5-hidroximetil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona</p>

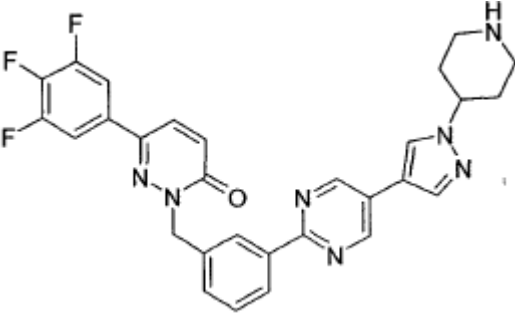
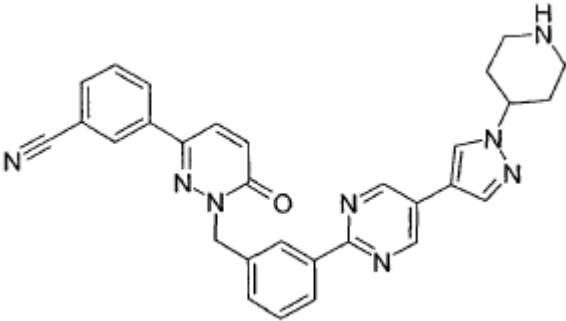
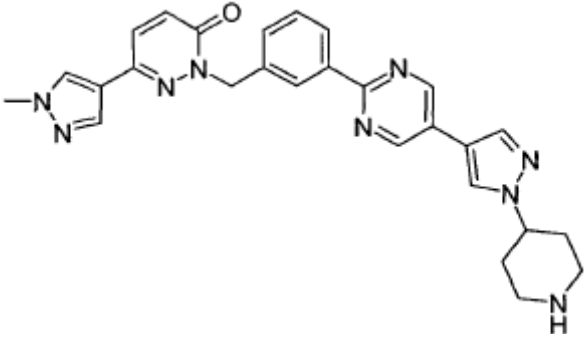
Nr.	Nombre y/o estructura
"A102"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A103"	
"A104"	
"A105"	
"A106"	
"A107"	

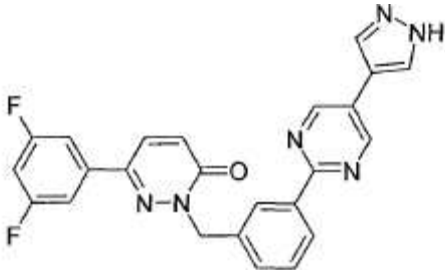
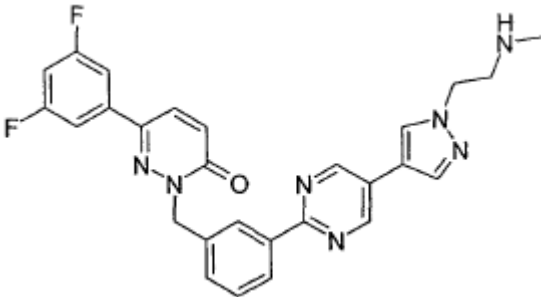
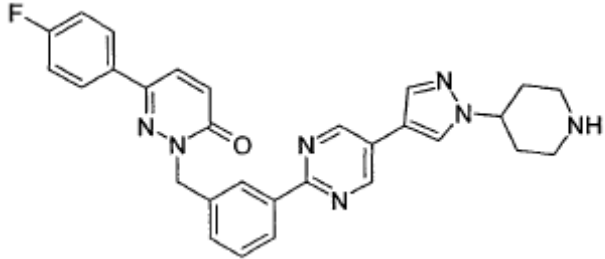
Nr.	Nombre y/o estructura
"A108"	 <chem>O=C1C=CC(=N1Cc2ccccc2)C(=N)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)N5C=CN(C5)CCN6CCOCC6</chem>
"A109"	 <chem>CN(C)CCN1C=CN(C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)N4C(=O)C=CC(=N4)C5=CC=C(C=C5)C6=CC(F)=C(F)C=C6</chem>
"A110"	 <chem>C1CCN1CCOC2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)N4C(=O)C=CC(=N4)C5=CC(F)=C(F)C=C5</chem>
"A111"	 <chem>CNCCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=CC(=N3)C4=CC(F)=C(F)C=C4</chem>
"A114"	 <chem>C1CCN1CCOC2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)N4C(=O)C=CC(=N4)C5=CC(F)=C(F)C=C5</chem>

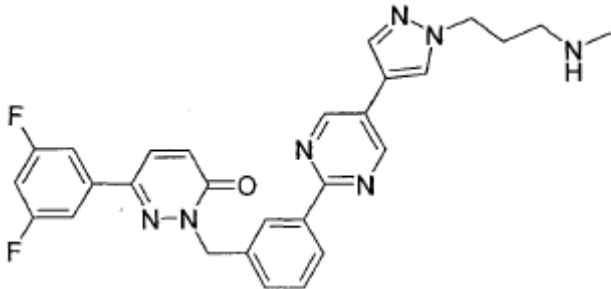
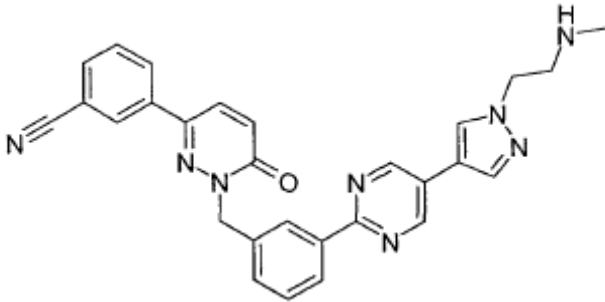
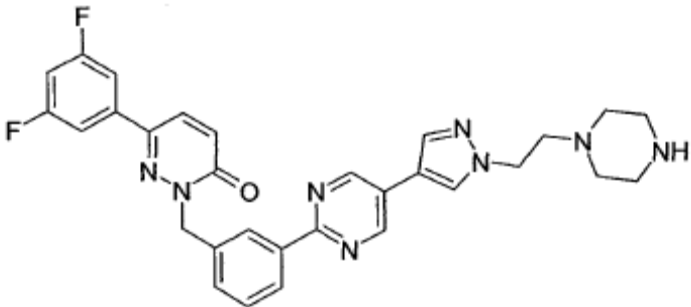
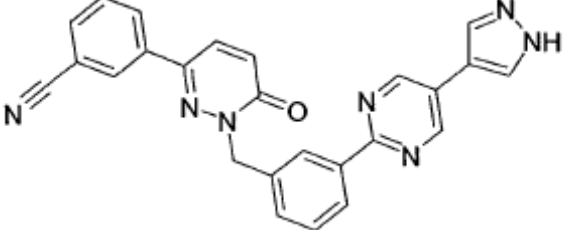
Nr.	Nombre y/o estructura
"A115"	
"A116"	
"A117"	
"A118"	
"A119"	<p data-bbox="328 1462 1422 1518">6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2Hpiridazin-3-ona</p> 
"A120"	

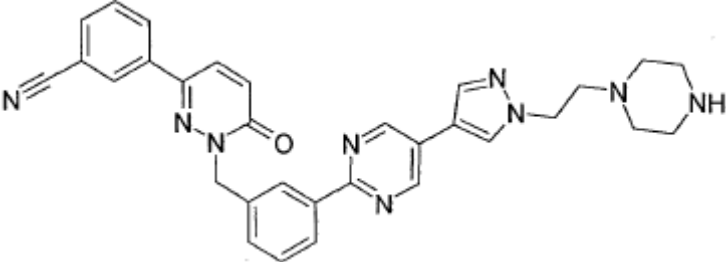
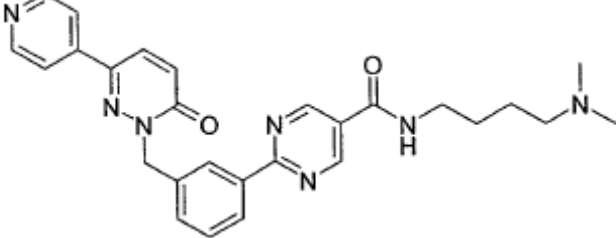
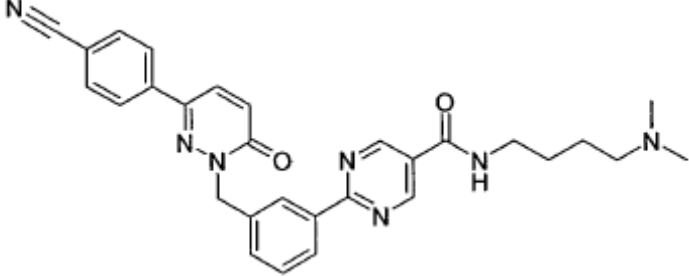
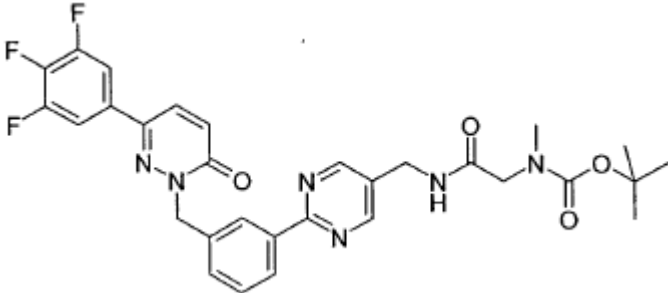
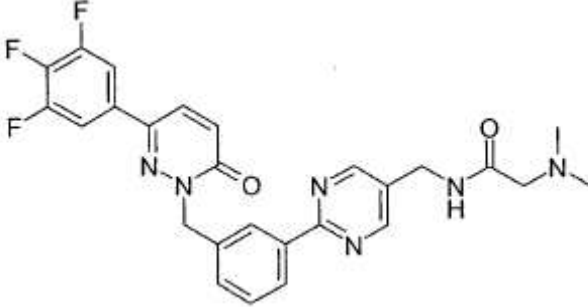
Nr.	Nombre y/o estructura
"A121"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, 
"A122"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona,
"A123"	
"A124"	
"A125"	
"A126"	
"A127"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A128"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona

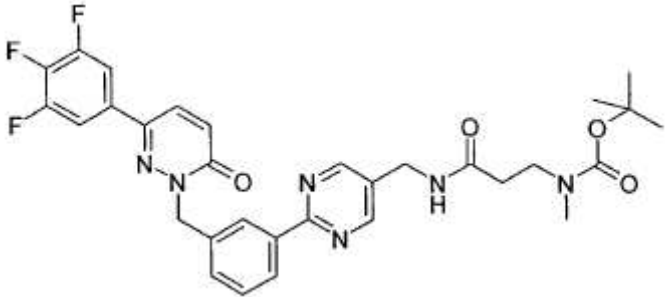
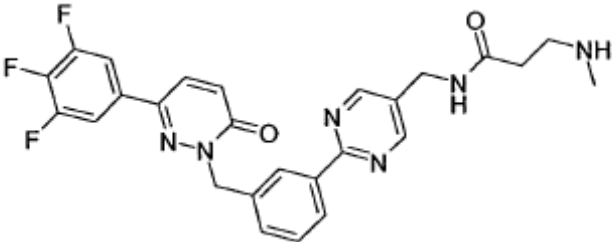
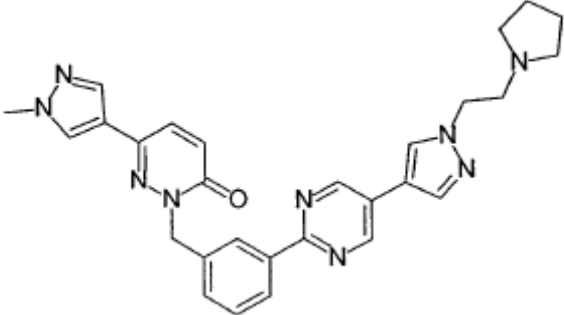
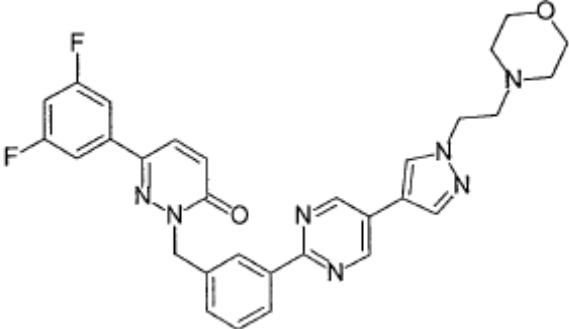
Nr.	Nombre y/o estructura
"A129"	
"A130"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, clorhidrato
"A131"	
"A132"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(4-metilamino-butoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A133"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-metilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A134"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A135"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-etilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A136"	2-{3-[5-(2-amino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A137"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A138"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A139"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A140"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A141"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A142"	<p>2-{3-[5-(Piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona</p> 
"A143"	4-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo
"A144"	
"A144"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo

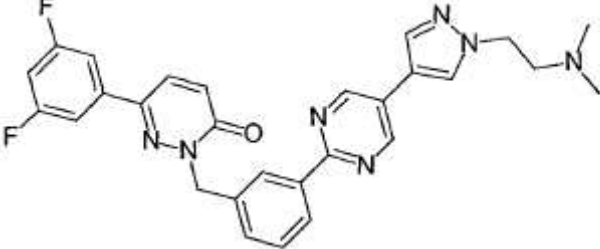
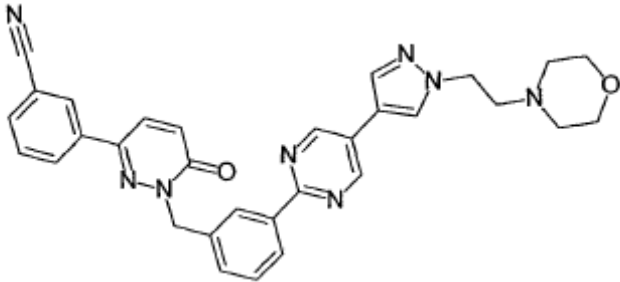
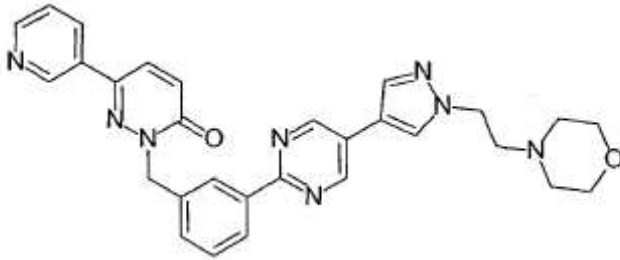
Nr.	Nombre y/o estructura
"A145"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A146"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-il-oxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A147"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo
"A148"	6-(3-Fluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-il-metoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A149"	2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
	
"A150"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo
	
"A151"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
	
"A152"	6-(3-metoxi-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A153"	6-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A154"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona

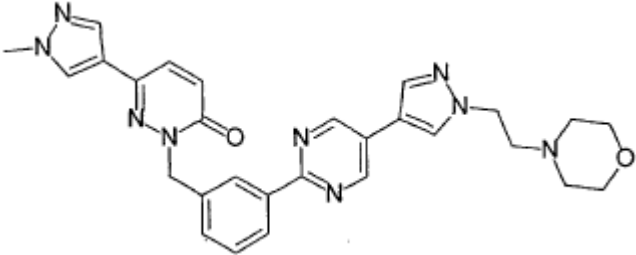
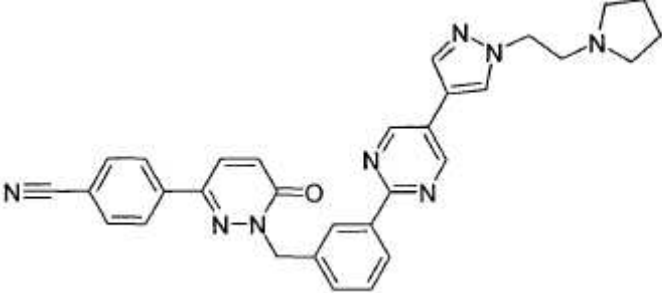
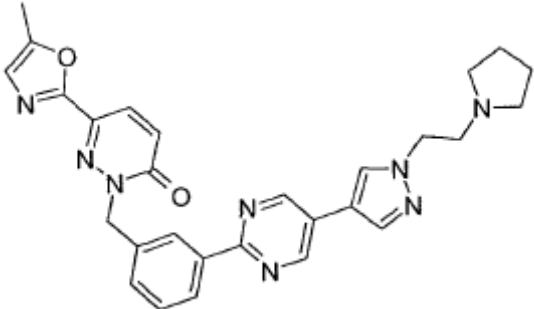
Nr.	Nombre y/o estructura
	
"A155"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-metilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2Hpiridazin-3-ona,
	
"A156"	6-(3-cloro-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A157"	

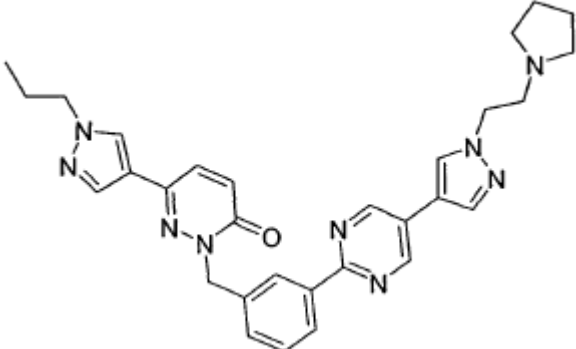
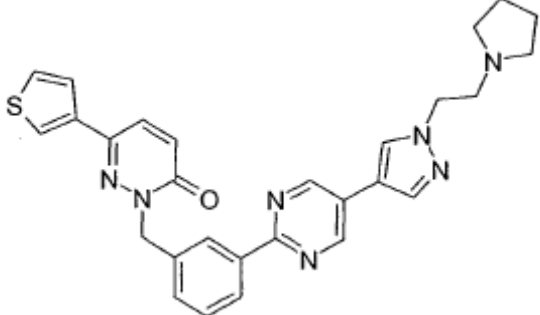
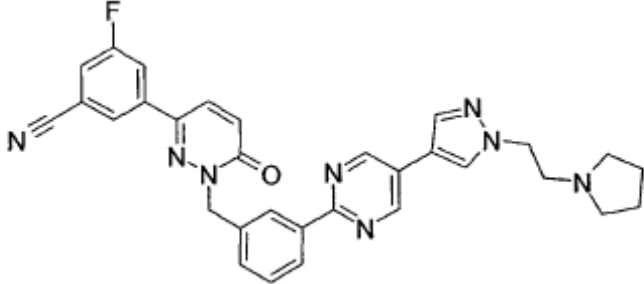
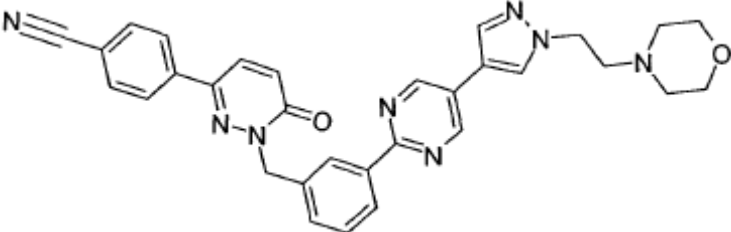
Nr.	Nombre y/o estructura
"A158"	 <p data-bbox="475 835 1377 891">6-(3,5-difluoro-phenil)-2-(3-(5-[1-(3-metilamino-propil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il)-bencil)-2H-piridazin-3-ona</p>
"A159"	3-[1-(3-(5-[1-(2-metilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il)-bencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-benzoniitrilo
	
"A160"	<p data-bbox="325 1350 1426 1406">6-(3,5-difluoro-phenil)-2-(3-(5-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il)-bencil)-2H-piridazin-3-ona</p> 
"A161"	<p data-bbox="386 1749 1362 1778">3-(6-oxo-1-(3-[5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil)-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo</p> 

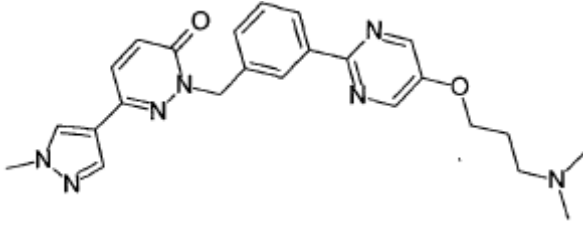
Nr.	Nombre y/o estructura
"A162"	3-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-1,6-dihidropiridazin-3-il]-benzonitrilo
	
"A163"	2-[3-(6-oxo-3-piridin-4-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-carboxi-(4-dimetilaminobutil)-amida
	
"A164"	2-[3-[3-(4-Cyan-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5- carboxi -(4-dimetilamino-butil)- amida
	
"A165"	
"A166"	

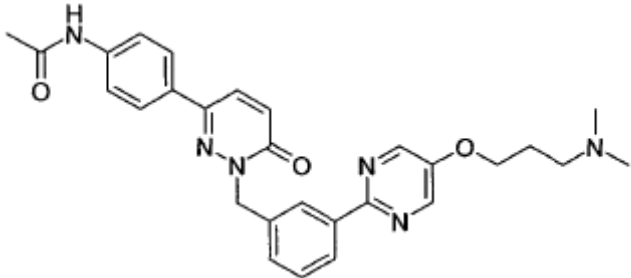
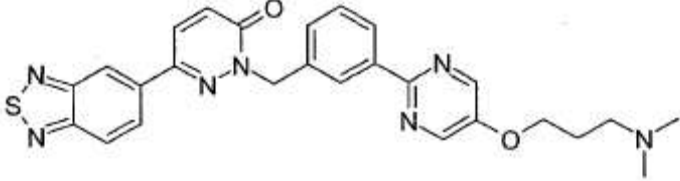
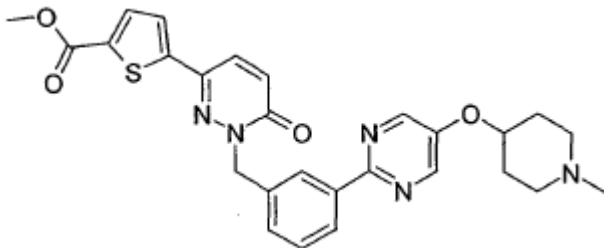
Nr.	Nombre y/o estructura
"A167"	
"A168"	
"A169"	<p data-bbox="355 1021 1394 1077">6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-(5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il)-bencil)-2H-piridazin-3-ona</p> 
"A170"	<p data-bbox="331 1440 1418 1496">6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-(5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il)-bencil)-2Hpiridazin-3-ona</p>
	

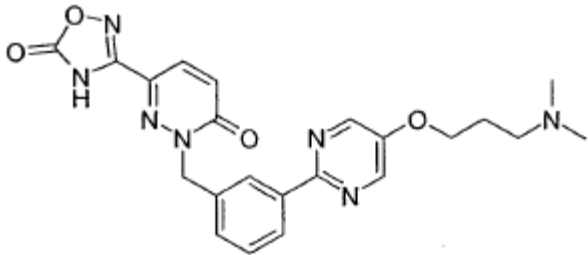
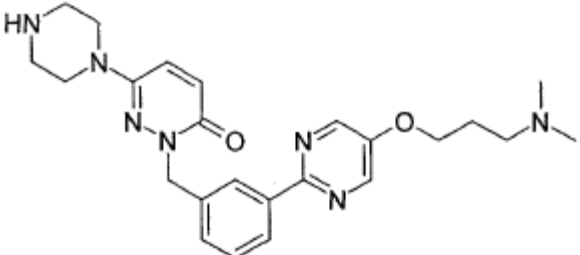
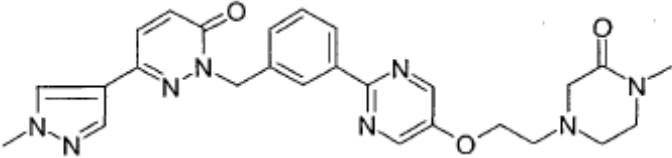
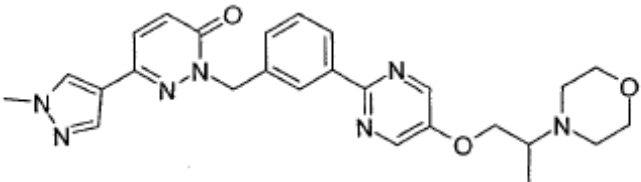
Nr.	Nombre y/o estructura
"A171"	<p>6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2Hpiridazin-3-ona</p> 
"A172"	<p>6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2Hpiridazin-3-ona</p>
"A173"	<p>6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1 H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2Hpiridazin-3-ona</p>
"A174"	<p>3-[1-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-benzonitrilo</p> 
"A175"	<p>2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-piridin-3-il-2H-piridazin-3-ona</p> 
"A176"	<p>6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona</p>

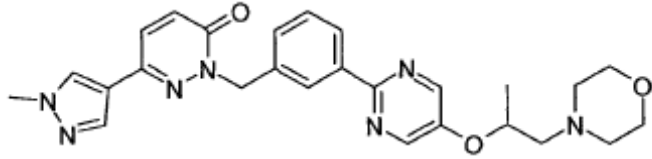
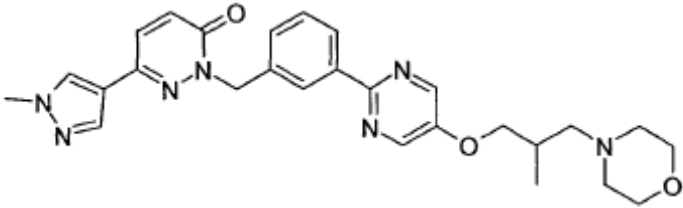
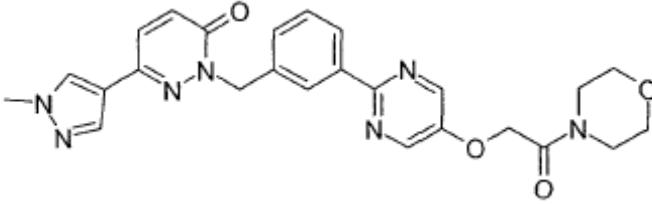
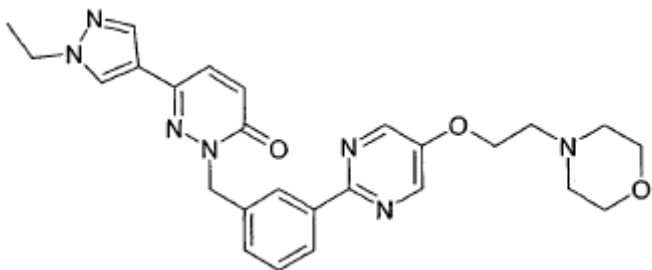
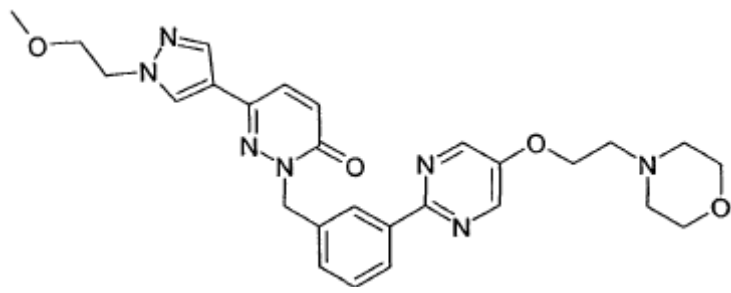
Nr.	Nombre y/o estructura
	
"A177"	2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona
"A178"	6-(4-metanosulfonyl-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A179"	6-piridin-4-il-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A180"	<p>4-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-1,6-dihidropiridazin-3-il]-benzocitrilo</p> 
"A181"	2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona
"A183"	6-(4-metanosulfonyl-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A184"	6-(5-metil-oxazol-2-il)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona
	
"A185"	6-(3-fluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona

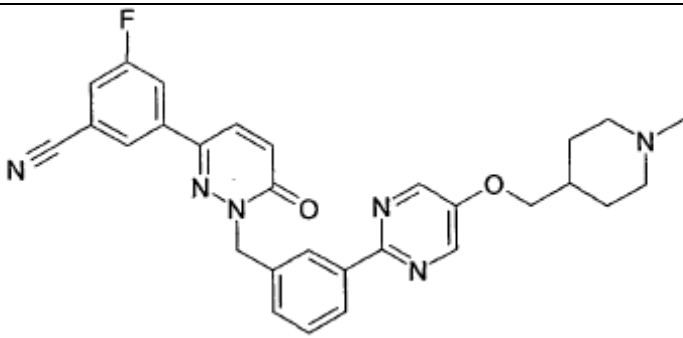
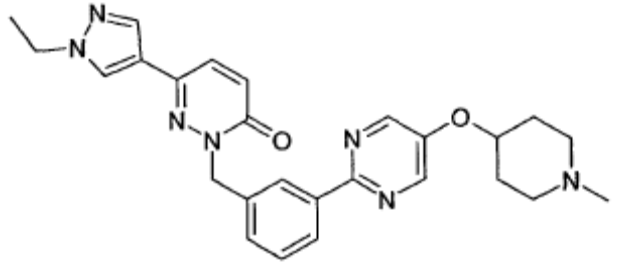
Nr.	Nombre y/o estructura
"A186"	<p>6-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona</p> 
"A187"	<p>2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-tiofeno-3-il-2Hpiridazin-3-ona</p> 
"A188"	
"A188a"	
"A189"	3-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A190"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona

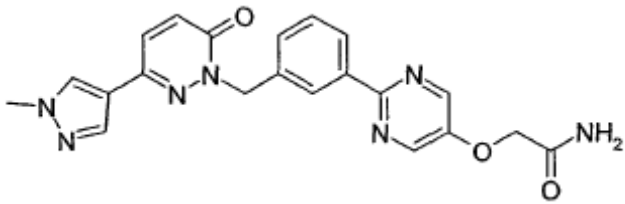
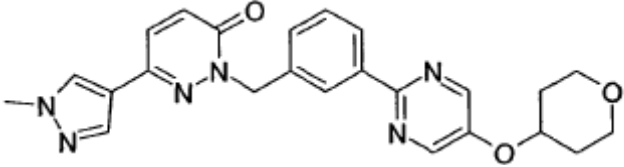
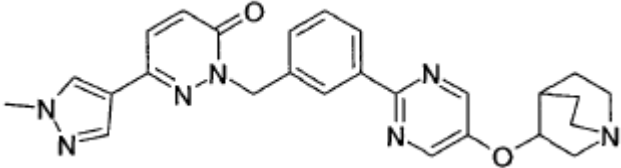
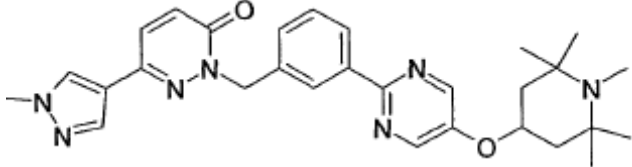
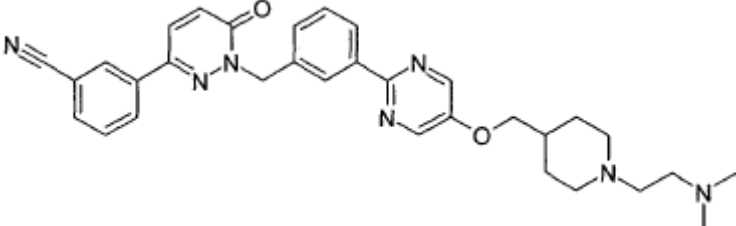
Nr.	Nombre y/o estructura
	
"A191"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3-fluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A192"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-tiazol-2-il-2H-piridazin-3-ona
"A193"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-fenil-2H-piridazin-3-ona
"A194"	4-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonnitrilo
"A195"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-p-tolil-2H-piridazin-3-ona
"A196"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(2H-pirazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona
"A197"	6-(3,4-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A198"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-metanesulfonyl-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A199"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2H-piridazin-3-ona
"A200"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona
"A201"	6-(3-bromo-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A202"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A203"	6-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A204"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A205"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A206"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3-trifluorometil-fenil)-2H-piridazin-3-ona,
"A207"	6-(3-cloro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A208"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piridin-3-il-2H-piridazin-3-ona
"A209"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A210"	6-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A211"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A212"	6-(4-cloro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A213"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-fluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A214"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-tiofen-2-il-2H-piridazin-3-ona
"A215"	N-[4-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil]-acetamida

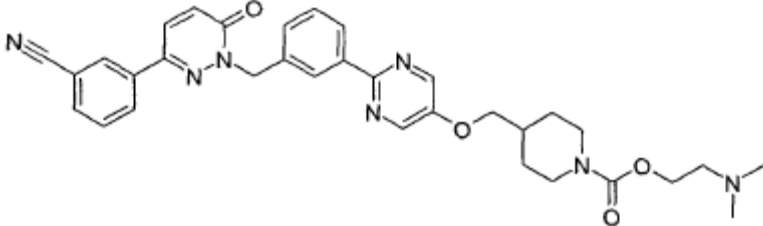
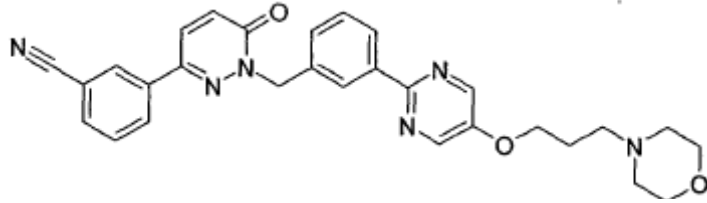
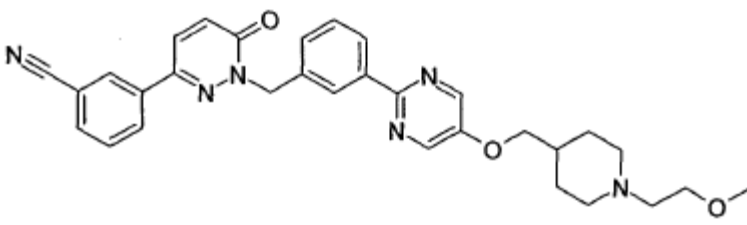
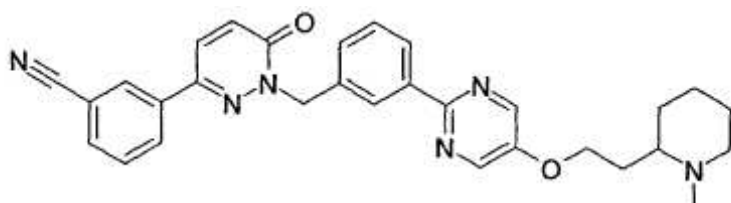
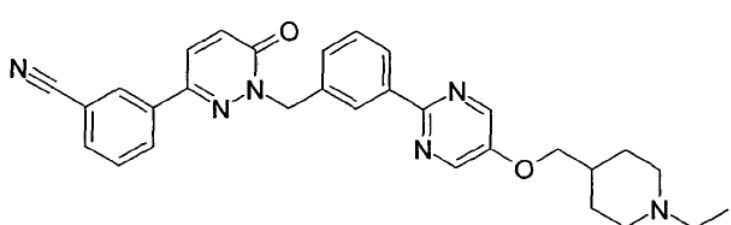
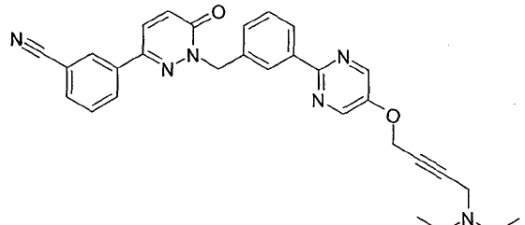
Nr.	Nombre y/o estructura
	
"A216"	6-(3,4-dimethoxy-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A217"	6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A218"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-furan-3-il-2H-piridazin-3-ona
"A219"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona
"A220"	4-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo
"A221"	3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo
"A222"	3-(1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo
"A223"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona
"A224"	6-(4-metansulfonil-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A225"	Metiléster de ácido 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofeno-2-carboxílico 
"A226"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A227"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona
Nr.	Nombre y/o estructura

	
"A228"	2-(3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-6-piperazin-1-il-2H-piridazin-3-ona
	
"A229"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A235"	6-(3-fluoro-fenil)-2-(3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A237"	2-(3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A238"	2-(3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A240"	2-(3-[5-(3-metoxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A241"	2-(3-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A242"	2-(3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-6-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A243"	2-(3-[5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il]-bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A244"	<p>2-(3-[5-[2-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il]-bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona</p> 
"A245"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A246"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-[5-(2-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
	
Nr.	Nombre y/o estructura

"A247"	2-{3-[5-(1-metil-2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona 
"A248"	2-{3-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A249"	2-{3-[5-(2-metil-3-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona 
"A250"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A251"	2-{3-[5-etoxi-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A252"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A253"	6-(3-cloro-fenil)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A254"	
"A255"	
Nr.	Nombre y/o estructura

"A273"	6-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A274"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A275"	6-(3-cloro-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A276"	
"A276a"	
"A277"	ácido 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-carboxílico
"A278"	5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-amida
"A279"	5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-carboxi-metilamida
"A280"	2-{3-[5-amino-pirazin-2-il]-bencil}-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A282"	2-{3-[6-amino-piridazin-3-il]-bencil}-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A283"	metiléster de ácido (E)-3-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-acrílico
"A284"	2-{3-[5-((E)-3-amino-propenil)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A285"	2-{3-[5-(3-amino-propil)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A286"	2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A287"	3-(1-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo
"A288"	3-{6-oxo-1-[3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzoniitrilo
"A289"	6-(4-metansulfonil-fenil)-2-[3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A290"	4-{1-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzoniitrilo
"A291"	3-{1-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzoniitrilo
"A292"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A293"	2-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A294"	2-{3-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A295"	3-(1-{3-[5-(3-hidroxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo
Nr.	Nombre y/o estructura
"A296"	3-(1-{3-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoniitrilo

"A297"	2-{3-[5-(3-hidroxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A298"	3-[1-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo
"A299"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-2H-piridazin-3-ona
"A300"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-((R)-1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-2H-piridazin-3-ona
"A301"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-((S)-1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-2H-piridazin-3-ona
"A302"	3-(1-{3-[5-(1-metil-1-oxi-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A303"	3-(1-{3-[5-(1-Formil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A304"	
"A305"	
"A306"	
"A307"	
"A308"	
Nr.	Nombre y/o estructura

"A309"	
"A310"	
"A311"	
"A312"	
"A313"	
"A314"	

15. Medicamento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-14, en el que está presente 1 mg a 700 mg de un compuesto de la fórmula I.

5 16. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que están presentes 5 mg a 100 mg de un compuesto de la fórmula I.