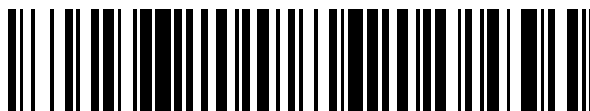


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 352**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01) C07D 451/06	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01) C07D 453/02	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01) A61K 45/06	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01) A61K 31/501	(2006.01)
C07D 413/10	(2006.01) A61K 31/506	(2006.01)
C07D 417/10	(2006.01) A61K 31/55	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01) A61K 31/5355	(2006.01)
C07D 403/10	(2006.01) A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 409/14	(2006.01)	
C07D 417/14	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2008** **E 08758359 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014** **EP 2164843**

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:

09.01.2015

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, ANDRÉE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

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

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).

ES 2 526 352 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridazinona

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

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

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

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

30 El papel del receptor tirosina quinasa Met en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de inhibición de la activación de la Met dependiente del HGF (hepatocyte growth factor) son descritos por S. Berthou y otros en Oncogene, vol. 23, N° 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor SU11274 allí descrito, un compuesto de pirrol-indolina, es potencialmente adecuado para combatir el cáncer.

Otro inhibidor de quinasa Met para la terapia oncológica es descrito por J.G. Christensen y otros en Cancer Res. 2003, 63(21), 7345-55. Otro inhibidor de tirosina quinasa adecuado para combatir el cáncer es descrito por H. Hov y otros en Clinical Cancer Research vol. 10, 6686-6694 (2004). El compuesto PHA-665752, un derivado del indol,
35 actúa contra el receptor HGF c-met. En dicho documento se informa además que el HGF y Met contribuyen de forma considerable en el proceso maligno de diferentes formas de cáncer, por ejemplo en el caso del mieloma múltiple.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET / Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) y polarización por fluorescencia (FP) son de utilidad como métodos de ensayo (Sills y otros, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214)

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

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

ESTADO DEL ARTE

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

Las tiadiazinonas se describen en las solicitudes DE19604388, WO2003/03734, WO2007/057093, así como WO2007/057092.

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

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

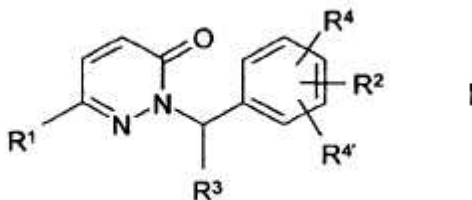
En las solicitudes EP 0 738 716 A2 y EP 0 711 759 B1 se describen otras dihidropiridazinonas y piridazinonas como fungicidas e insecticidas. En la solicitud US 4,397,854 se describen otras piridazinonas como agentes cardiotónicos.

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

La utilización de otros inhibidores de quinasa MET para combatir el cáncer se describen en la solicitud WO 2007/075567.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención hace referencia a los compuestos de la fórmula I



30

en donde

R¹ representa Ar o Het,

R² representa un heterociclo insaturado, saturado o aromático de 6 miembros con 1 a 4 átomos de N-, O- y/o S, que es mono-, di- o tri- sustituido 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]_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, 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,

35

R^3 representa H o A,

R^4, R^4 , respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, Hal, A, OR^3 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$ ó $S(O)_mA$,

5 Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, COHet, Het, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$ y/o COA,

10 Het representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear, binuclear o trinuclear con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser no sustituido o mono- di-, tri-, tetra- o penta- sustituido por Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het¹, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, CO-Het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

15 y donde un nitrógeno anular puede ser oxidado,

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

20 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F, y/o en donde uno o dos grupos CH₂ no contiguos pueden ser reemplazados por O, NH, S, SO, SO₂ y/o por grupos CH=CH,

o

alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 0, 1 ó 2,

25 n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

p representa 1, 2, 3 ó 4,

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

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

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

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

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

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

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

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

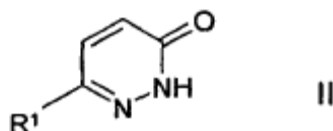
- 5 La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" comprende también las cantidades que son eficaces para mejorar el funcionamiento fisiológico normal.

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

De forma especialmente preferente las mezclas consisten en compuestos estereoisómeros.

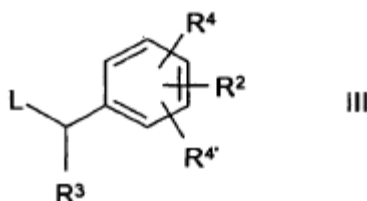
- 10 Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-14, así como sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula II



en donde R¹ representa lo indicado en la reivindicación 1,

- 15 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



en donde R², R³, R⁴ y R^{4'} representan lo indicado en la reivindicación 1 y

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

o

- 20 b) un radical R² se convierte en otro radical R²,
 i) transformando un radical oxadiazol en un radical pirimidinilo,
 ii) acilando o alquilando un grupo amino,
 iii) eterificando un grupo hidroxilo,

o

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

y/o

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

En cuanto a lo mencionado anteriormente y a lo subsiguiente, los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^4 poseen las representaciones indicadas en la fórmula I, a menos que se indique lo contrario de forma explícita.

A representa alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y posee 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C.

5 A, de forma preferente, representa metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo sec. o terc., también pentilo, 1-, 2- ó 3- metilbutilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, 1-etilo- 1-metilpropilo, 1-etil2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo, de forma aún más preferente por ejemplo trifluorometilo.

10 A, de forma especialmente preferente, representa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoretilo ó 1,1,1-trifluoretilo.

Alquilo cíclico (cicloalquilo), de forma preferente, representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

15 Ar representa por ejemplo o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p- acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)- fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p- clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-(morfolin- 4-ilcarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilo, o-, m- o p-(piperidinil-carbonil)-fenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)ethoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino) propoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(3-dietilaminopropil)-ureido]-fenilo, o-, m- o p-(3-dietilamino-propoxicarbonilamino)- fenilo, de forma aún más preferente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitro-fenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino- 6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetil-aminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidrox-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6- dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-bromofenil, 3-bromo-6-metoxipfenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3- cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar, de forma preferente, representa además fenilo, naftilo o bifenilo mono-, di-, o tri- sustituido por A, Hal, CN, $S(O)_m A$, $NR^3 COA$, $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n OR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ y/o $CONR^3[C(R^3)_2]_n Het$.

35 Het, más allá de otras sustituciones, representa por ejemplo 2- ó 3-furilo, 2-ó 3-tienilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo 1-,2,4- ó 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4-ó 5-pirazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo, aún más preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- ó -5-il, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó 5-il, 1- ó 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-il, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-il, 1,3,4-tiadiazol-2- ó -5-il, 1,2,4-tiadiazol-3- ó -5-il, 1,2,3-tiadiazol-4- ó -5-il, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 4- ó 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- ó 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ó 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-ó 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ó 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ó 8-quinazolinilo, 5- ó 6-quinoxalinilo 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, de forma más preferente 1,3-benzodioxol- 5-il, 1,4-benzodioxano6-il, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ó -5-il ó 2,1,3-benzoxadiazol-5-il, aza-biciclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos pueden ser también parcial o completamente hidrogenados.

45 Más allá de otras sustituciones, Het puede representar también por ejemplo 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- ó -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- ó 5-furilo, tetrahidro-2- ó -3-furilo, 1,3-dioxolano-4-il, tetrahidro-2- ó -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- ó -4-imidazolilo, 2,3-dihidro- 1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- ó -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- ó -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ó -6-piridilo, 1-, 2-, 3- ó 4-piperidinilo, 2-, 3- ó 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- ó -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxano-2-, -4- ó -5-il, hexahidro-1-, -3- ó -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- ó -5-pirimidinilo, 1-, 2- ó 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de forma aún más preferente, 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilenodioxifenilo, 3,4-etilenodioxifenilo, 3,4-(difluormetilenodioxo)fenilo, 2,3-dihidrobenzofurano-5- ó 6-il, 2,3-(2-oxo-metilendioxo)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepina-6- ó -7-il, de forma aún más preferente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-

quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo- 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidro-benzimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidro-indol ó 2-oxo-2,3-dihidro- benzimidazolilo.

De manera preferente, Het representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzimidazolilo, 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 mono-, di-, tri-, tetra- o penta- sustituido 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 de carbonilo), y donde un nitrógeno anular puede ser oxidado.

De manera preferente, Het¹ representa pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino no sustituido o mono- o di-sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo).

Preferentemente R¹ representa Ar o benzo[2,1,3]tiadiazolilo.

El heterociclo insaturado, saturado o aromático de 6 miembros con 1 a 4 átomos de N y/u O en la representación de R₂ posee 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.

De manera preferente, R₂ representa pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, [1,3]oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo mono-, di- o tri- sustituido 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=CHCOOR³ y/o CH=CH-N(R³)₂.

R³, de forma preferente, representa H, metilo, etilo o propilo.

De manera preferente, R⁴, R⁴ representan H.

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

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

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

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

en Ia

R² representa un heterociclo insaturado, saturado o aromático de 6 miembros con 1 a 4 átomos de N y/o de O, el cual es mono-, di- o tri- sustituido 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,

en Ib

Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo mono-, di-, o tri- sustituido 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;

en Ic

R⁴, R⁴ representan H;

en Id

Het representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear, binuclear o trinuclear con 1 a 4 átomos de N-, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituido 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 de carbonilo), y donde un nitrógeno anular puede ser oxidado,

5 en le

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

en lf

10 A representa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

en lg

R¹ representa Ar o benzo[2,1,3]tiadiazolilo;

en lh

R³ representa H, metilo, etilo o propilo,

15 en li

R² representa pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, [1,3]oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo mono-, di- o tri-sustituido 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]_nNR³COOA, CONR³[C(R³)₂]_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nHet, COHet, CH=CH-COOR³ y/o CH=CH-N(R³)₂;

20

en lj

Het representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzimidazolilo, 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 mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituido 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 de carbonilo), y donde un nitrógeno anular puede ser oxidado,

25

en lk

Het¹ representa pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino no sustituido o mono- o di- sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

30

en ll

R¹ representa Ar o Het,

R² representa pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, [1,3]oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo, mono-, di- o tri- sustituido 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]_nNR³COOA, CONR³[C(R³)₂]_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nHet, COHet, CH=CH-COOR³ y/o CH=CH-N(R³)₂,

35

R³ representa H, metilo, etilo o propilo

R⁴, R^{4'} representan H,

40

Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo mono-, di-, o tri- sustituido 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,

- Het representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzimidazolilo, 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 mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituido 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 de carbonilo), y donde un nitrógeno anular puede ser oxidado,
- Het¹ representa pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino no sustituido o mono- o di- sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),
- A representa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,
- Hal representa F, Cl, Br o I,
- m representa 0, 1 ó 2,
- n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,
- p representa 1, 2, 3 ó 4,
- así como sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.
- Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias iniciales para su preparación se producen por lo general de acuerdo con métodos conocidos, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo en las publicaciones fundamentales, tal como en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y mediante condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para las conversiones mencionadas. Pueden aplicarse además otras variantes conocidas que no se encuentran descritas aquí de forma detallada.
- Los compuestos iniciales de las fórmulas II y III son por lo general conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.
- Las piridazinonas de la fórmula II utilizadas, sino pueden adquirirse comercialmente, se producen por lo general según W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.
- De forma preferente, los compuestos de la fórmula I se obtienen al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.
- En los compuestos de la fórmula III, de manera preferente, L representa Cl, Br, I o un grupo OH- libre o modificado funcionalmente de forma reaccionable, como por ejemplo un éster activado, una imidazolidina o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferentemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o aril-sulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferentemente fenil- o p- toilsulfonil-oxi).
- Por lo general, la reacción tiene lugar en presencia de un medio fijador de ácido, de forma preferente en presencia de una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilalanina, piridina o quinolina.
- También puede ser conveniente agregar un hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio.
- El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90° y en especial entre unos 0° y unos 70°.
- Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo los hidrocarburos como hexano, petroleter, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil éter o monoetil éter (metilglícol o etilglícol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobenzoceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

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

Preferentemente, la reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III, en donde L representa OH, tiene lugar en una reacción de Mitsunobu, a través de la adición de por ejemplo trifenilfosfina y de un dialquil azodicarboxilato.

- 5 Como disolvente se considera preferente el THF.

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

- 10 Es posible además, de forma convencional, alquilar grupos aminos libres con un cloruro o un anhídrido de ácido o con un halogenuro de alquilo insustituido o sustituido, de forma adecuada en un disolvente inerte como diclorometano o THF y/o, actualmente, en una base como trietilamina o piridina a una temperatura de entre -60 y +30°.

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

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

- 20 Asimismo, se consideran como sustancias iniciales preferentes aquellas que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxil portan un grupo de protección hidroxil, por ejemplo aquellas que corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo hidroxifenilo contienen un grupo fenilo R"O- (en donde R" representa un grupo protector de hidroxil). En la molécula de la sustancia inicial pueden encontrarse presentes también varios grupos amino y/o hidroxil protegidos - iguales o diferentes. En caso de que los grupos protectores existentes sean diferentes entre sí, en muchos casos, pueden ser disociados de forma selectiva.

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

- El término "grupo protector de hidroxil" por lo general es igualmente conocido y hace referencia a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxil frente a reacciones químicas, pero los cuales pueden separarse con facilidad después de que haya tenido lugar la reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Se consideran como grupos típicos de esta clase los grupos arriba mencionados arilo, aralquilo o acilo, así como también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxil no son críticos puesto que son separados nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacción deseada; se consideran preferentes los grupos con 1-20, en especial con 1-10 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos protectores de hidroxil, entre otros, terc.-butoxycarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenolsulfonilo, terc.-butilo y acetilo, donde bencilo y terc.- butilo se consideran especialmente preferentes. Los grupos COOH en ácido asparagínico y ácido glutámico son protegidos preferentemente en forma de su terc.-butil éster (por ejemplo Asp(OBut)).

La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra - según el grupo protector utilizado- por ejemplo con ácidos fuertes, de forma conveniente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloro acético o ácidos sulfónicos como benceno o ácido p-toluenosulfónico. Es posible que se encuentre presente

un disolvente inerte adicional, pero no siempre es necesario. Como disolventes inertes son adecuados, preferentemente, ácidos carboxílicos orgánicos como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Se consideran además las mezclas de los disolventes arriba mencionados. Preferentemente el TFA se utiliza de modo que exceda la cantidad necesaria para la reacción sin agregar otro disolvente, el ácido perclórico se utiliza en forma de una mezcla de ácido acético y 70 % en peso de ácido perclórico en una proporción de 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación, de manera conveniente, se ubican entre 0 y unos 50°, preferentemente se trabaja a una temperatura de entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr, preferentemente, pueden ser disociados por ejemplo con TFA en diclorometano o con unos 3 a 5n HCl en dioxano a 15-30°, y el grupo FMOC- con una solución del 5 al 50% en peso de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

El grupo tritilo se utiliza para la protección de los aminoácidos histidina, aspargina, glutamina y cisteína. Según el producto final deseado, la disociación se efectúa con TFA /10% tiofenol, donde el grupo tritilo es disociado de todos los aminoácidos mencionados; al utilizar TFA / anisol o TFA / tioanisol se disocia sólo el grupo tritilo de His, Asn y Gln, mientras que la cadena lateral Cys permanece. El grupo Pbf (pentametilbenzofuranilo)- se utiliza para la protección de Arg. La disociación tiene lugar por ejemplo con TFA en diclorometano.

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

Salas farmacéuticas y otras formas

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

Asimismo, entre las sales base de los compuestos acordes a la invención figuran las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio-, manganeso(III)-, manganeso(II), potasio, sodio y cinc, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva. Con relación a las sales mencionadas arriba, se consideran preferentes las sales de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales de tierra alcalina calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I, derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, figuran sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas

sustituídas, entre éstas también aminoras sustituídas de forma natural, aminoras cíclicas, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

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

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

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

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

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

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

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

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

Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente vehículos y/o adyuvantes.

- Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad determinada de sustancia activa por unidad de dosis. A modo de ejemplo, una unidad de esta clase puede contener de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, y de forma especialmente preferente de 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, según el estado de la enfermedad tratada, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente; o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contengan una cantidad predeterminada de sustancia activa por unidad de dosis. Se consideran formulaciones de unidades de dosis preferentes aquellas que, tal como se indicó anteriormente, contienen una dosis diaria o una dosis fraccionada, o una fracción correspondiente, de una sustancia activa. Las formulaciones farmacéuticas de este tipo, asimismo, pueden ser producidas mediante un procedimiento conocido de forma general en el área farmacéutica.
- 10 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, local (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de esta clase pueden producirse mediante todos los procedimientos conocidos en el área farmacéutica, por ejemplo reuniendo la sustancia activa con el o los vehículos o adyuvantes.
- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía oral pueden presentarse como unidades separadas, por ejemplo como cápsulas o comprimidos; polvo o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.
- 20 De este modo, en el caso de una administración por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o una cápsula, los componentes de la sustancia activa pueden combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta lograr un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo triturado farmacéuticamente de forma similar, por ejemplo con un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo almidón o manitol. Eventualmente pueden agregarse también aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.
- 25 Las cápsulas se preparan realizando una mezcla en polvo tal como se describió más arriba y llenando con ella cápsulas de gelatina moldeada. Antes del proceso de llenado, a la mezcla en polvo se pueden agregar deslizantes y lubricantes, como por ejemplo ácido silícico, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. En caso necesario, puede añadirse también un agente disgregante o un agente solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después
- 30 de ingerir la cápsula.
- Además, en caso de que sea necesario o si así se desee, pueden incorporarse a la mezcla también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes o colorantes. Entre los aglutinantes adecuados figuran el almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta lactosa, edulcorantes a base de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo goma arábiga, goma tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol,
- 35 ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosis figuran el oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, entre otros. Entre los agentes disgregantes, de forma no restrictiva, figuran el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o comprimiendo en seco una mezcla en polvo, añadiendo un lubricante y un agente disgregante y comprimiendo todo. Una mezcla en polvo se prepara mezclando
- 40 de forma adecuada un compuesto triturado con un diluyente o con una base, tal como se describió anteriormente y, eventualmente, con un aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, con un alginato, gelatina o polivinil pirrolidón, con un retardador de disolución, como por ejemplo parafina, con un acelerador de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolinita o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser granulada por ejemplo humedeciendo un aglutinante, como por ejemplo jarabe, pasta de
- 45 almidón, mucílago de acacia o soluciones a base de celulosa o materiales de polímeros, y prensándola a través de un tamiz. De forma alternativa con respecto a la granulación, la mezcla en polvo puede ser procesada por una pastilladora, donde se producen grumos conformados de forma irregular que se rompen en gránulos. Los granulados pueden ser lubricados agregando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir que se adhieran a los moldes de los comprimidos. La mezcla lubricada es entonces prensada para formar los comprimidos.
- 50 Los compuestos acordes a la invención pueden ser combinados también con un excipiente inerte de flujo libre y ser entonces prensados directamente para formar comprimidos sin la realización del paso de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca, compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o de material de polímeros y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos se les puede agregar colorantes para poder diferenciar entre unidades de dosis diferentes.
- 55 Los líquidos orales, como por ejemplo soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de manera que una cantidad indicada comprenda una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo (excipiente) alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Eventualmente pueden agregarse

agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, entre otros, alcoholes isoestearílicos etoxilados y sorbitoléter de polioxietileno, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.

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

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

- 15 Los compuestos de la fórmula I, así como las sales, solvatos y los derivados de éstos fisiológicamente funcionales pueden administrarse también utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que pueden acoplarse las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos dirigidos a una diana determinada. Los polímeros de este tipo pueden comprender polivinil pirrolidón, copolímero de pirano, polihidroxi propil metacrilamida fenol, polihidroxi etil aspartamida fenol o polietilenglicol polilisina, sustituido con radicales de palmitoil. Asimismo, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biológicamente degradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de una sustancia medicinal, por ejemplo ácidos polilácticos, poli epsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poli-orto-éster, poliacetal, poli dihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.
- 20

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

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

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

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

- 35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en la boca comprenden pastillas, comprimidos para chupar y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de lavativas.

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

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

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

- 50 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía parenteral figuran las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que contienen antioxidantes, tampones químicos, bacteriostatos y

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

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

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

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

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

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

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

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

UTILIZACIÓN

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

La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer. Los carcinomas considerados especialmente para el tratamiento pertenecen al grupo del carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma pulmonar. Otro grupo de formas de cáncer consideradas es el constituido por leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pancreático, glioblastoma y carcinoma de pecho. Asimismo se encuentra comprendida la utilización de los compuestos acordes a la invención según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a la angiogénesis.

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

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

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

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

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

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

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

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

A este respecto se considera preferente la quinasa Met.

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

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

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

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

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

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

10 El tratamiento anticancerígeno aquí definido puede aplicarse como una terapia exclusiva o, de forma adicional con respecto al compuesto acorde a la invención, puede comprender una operación convencional, terapia de radiación o quimioterapia. Una quimioterapia de esta clase puede comprender una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

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

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

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

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

40 (v) agentes antiangiogénicos, como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos como los descritos en las solicitudes de patente internacionales publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta_3$ y angiostatina);

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

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

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

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

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

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalán Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucil Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazina Altretamina Fosfato de Estramustina Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxiftalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-fluoruracilo Floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexate Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcidina (Taiho)

(continuación)

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

(continuación)

Tabla 1		
Agentes antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colquicina 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 (hormona Teikoku)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalichondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS)
	BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de síntesis de timidilato	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albumina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)

(continuación)

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

(continuación)

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

(continuación)

Tabla 1		
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cefalona) CEP-751 (Cefalona) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Diferentes agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A-, Sanofi-Synthelabo) BCX-1777 Tocladesina (agonista cíclico de AMP, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2; Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys) G17DT-inmunógeno (inhibidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmilifen (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (receptor H2 de histamina- agonista, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de RNA, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (NF-inhibidor de kappaB, Encore) 3CPA (NF-inhibidor de kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (receptor-agonista de vitamina-D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)

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

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

5 ENSAYOS

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

Medición de la actividad de la quinasa Met

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

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

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

- 15 Procedimiento FlashPlate (quinasa Met):

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

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

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

Condiciones de reacción de quinasa por pocillo (well):

30 µl de búfer de ensayo (tampón químico)

- 30 10 µl de la sustancia a probarse en búfer de ensayo con 10 % de DMSO

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

50 µl de mezcla de sustrato de quinasa Met en búfer de ensayo; (10 ng de enzima/pocillo, 50 ng de pAGLT/pocillo)

Soluciones utilizadas:

- Búfer de ensayo:

- 35 50 mM de HEPES

cloruro de magnesio 3 mM

ortovanadato de sodio 3 µM

cloruro de manganeso (II) 3mM

ditiotreitol (DTT) 1 mM

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

- Solución de interrupción:

Titriplex III (EDTA) 60 mM

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

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

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

5 Pruebas in vivo (FIG. 1/1)

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

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

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

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

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

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

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

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

30 APCI- MS (atmospheric pressure chemical ionization- mass spectrometry / ionización química a presión atmosférica - espectrometría de masas) $(\text{M}+\text{H})^+$.

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

Análisis HPLC/MS

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

35 Análisis HPLC (Método A)

Columna: Chromolith RP18e 100*3 mm

Flujo: 2 ml/min

Solvente A: H_2O + 0,1 % ácido trifluoroacético

Solvente B: acetonitrilo + 0,1 % ácido trifluoroacético

40 Gradiente 5 min

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

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

Análisis HPLC (Método B)

Columna: Chromolith RP18e 100*3 mm

5 Flujo: 4 ml/min

Solvente A: H₂O + 0,05 % HCOOH

Solvente B: acetonitrilo + 10 % solvente A

Gradiente 8 min

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

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

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

Análisis HPLC (Método C)

Tasa de flujo: 2 ml/min

99:01 - 0:100 agua + 0.1%(Vol.) TFA: Acetonitrilo + 0,1%(Vol.) TFA

15 0.0 a 0.2 min: 99:01

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

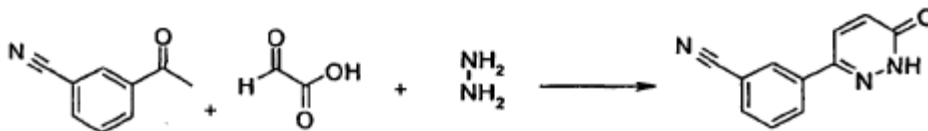
3.8 a 4.2 min: 0:100

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

Tiempo de retención Rt. en minutos [min].

20 **Ejemplos para producir compuestos iniciales de piridazinona**

Por lo general las piridazinonas son producidas según el procedimiento de W. H. Coates, A. McKillop, Synthesis 1993, S. 334. A modo de ejemplo se considera la síntesis de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo:



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

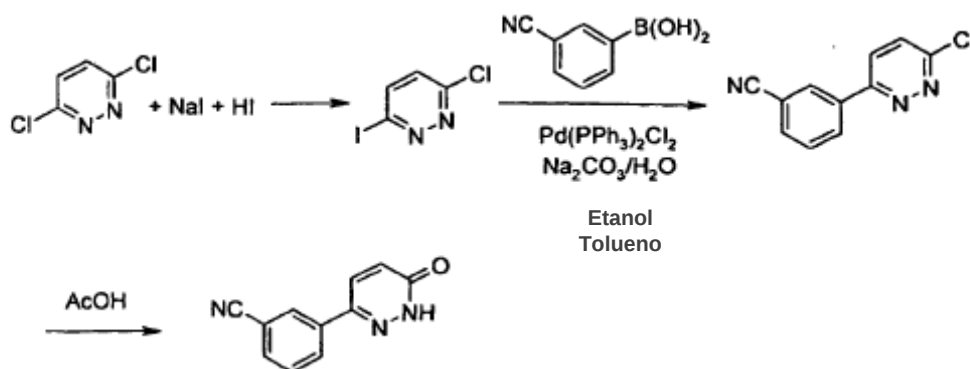
25 FAB (bombardeo con átomos rápidos) (M+H)+

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

30 En una solución de 1278 g (8.80 mol) de 3-acetilbenzonitrilo en 1.5 l de ácido acético se introducen a modo de porciones 927 g (10.6 mol) de monohidrato de ácido glioxílico. La solución producida se calienta durante 18 horas a 95° C. Se deja enfriar hasta alcanzar 30° C y de forma sucesiva se agregan 7 l de agua y 899 ml (18.5 mol) de hidróxido de hidracinio. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a 95 °C. Se deja enfriar hasta alcanzar 60°C, el precipitado producido se succiona y se lava con 5 l de agua y 2 l de acetona. El residuo se calienta en 5 l de acetona hasta el punto de ebullición y se succiona en caliente. El residuo se mezcla con 5 l de ácido acético y se calienta 2 horas mediante agitación hasta alcanzar los 90 °C. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se succiona y

se lava con acetona. El residuo se calienta nuevamente con 5 l de ácido acético hasta alcanzar los 90° C, se enfría a temperatura ambiente, se succiona, y el residuo se lava con acetona. El residuo se seca en vacío: 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo como cristales de color beige; ESI 198.

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

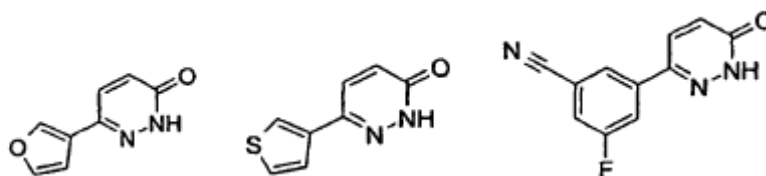


A una mezcla de 5.0 l de agua y 11.3 l de ácido de hidrógeno y yodo acuoso al 57 % en peso (75.2 mol) se agregan a modo de porciones 2.70 kg (18.0 mol) de yoduro de sodio a temperatura ambiente. A continuación, a la solución mantenida a una temperatura de 20 °C se agregan a modo de porciones 2.00 kg (13.4 mol) de 3,6-dicloropiridazina. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 20 °C. La mezcla de reacción se mezcla con 10 l de terc.-butil.metil-éter y 4 l de agua. La fase orgánica se separa, se lava con agua y con una solución acuosa de sulfito de sodio. La fase orgánica se concentra, se mezcla con heptano, la sustancia sólida producida se succiona y se lava con heptano. El residuo se seca en vacío: 3-cloro-6-yodo-piridazina como cristales incoloros en forma de hojas; ESI 241.

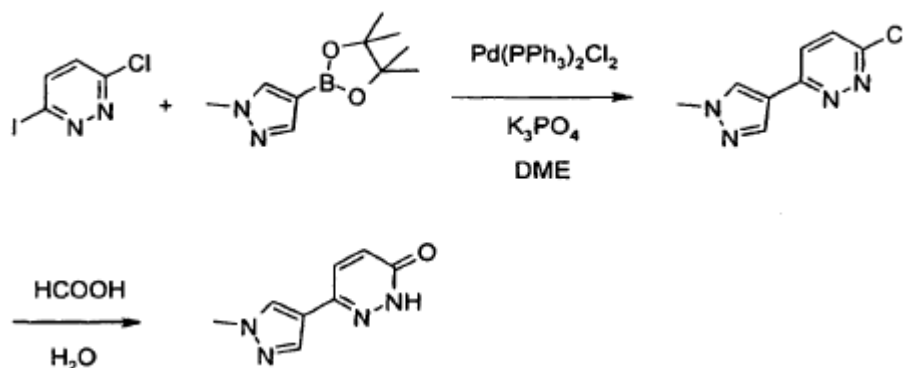
Una solución de 240 mg (1.00 mmol) de 3-cloro-6-yodo-piridazina en 1 ml de tolueno, mantenida bajo nitrógeno, se mezcla con una solución de 212 mg (2.0 mmol) de carbonato de sodio en 1 ml de agua y la mezcla se calienta hasta alcanzar 80° C. Se agregan a modo de goteo 7.0 mg (0.010 mmol) de bis(trifenilfosfina)-paladio(II)-cloruro y a continuación una solución de 147 mg (1.00 mmol) de 3-ciano-ácido fenilborónico. La mezcla de la reacción se agita durante 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se mezcla con agua, se succiona y se lava con agua. El residuo se seca en vacío: 3-(6-cloropiridazin-3-il)-benzonitrilo como cristales incoloros; ESI 216.

Una suspensión de 85 mg (0.396 mol) de 3-(6-cloropiridazin-3-il)-benzonitrilo en 0.5 ml de ácido acético se calienta hasta alcanzar 80° C y se agita 24 horas a esa temperatura. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se mezcla con agua y se succiona. El residuo se lava con agua y se seca en vacío: 3-(6-oxo -1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo como cristales incoloros.

De manera preferente, las siguientes piridazinonas se producen según este procedimiento:



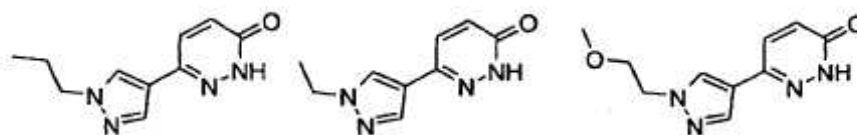
Algunas piridazinonas se producen según el siguiente procedimiento: A modo de ejemplo se considera la síntesis de 6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona:



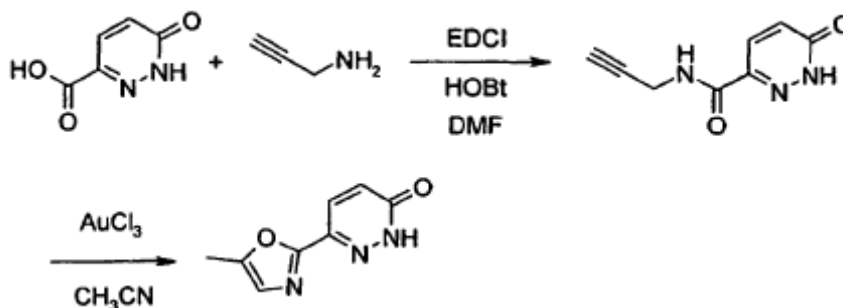
Una solución de 815 g (3.39 mol) de 3-cloro-6-yodo-piridazina en 3.8 l de 1,2-dimetoxietano se mezcla con 705 g (3.39 mol) de 1-metil-1H-pirazol-4-ácido borónico-pinacol éster y 1.44 kg de fosfato de tripotasio- trihidrato. La suspensión producida se calienta bajo nitrógeno y mediante agitación a 80 ° C y se agregan 59.5 g (85 mmol) de bis(trifenolfosfina)-paladio(II)-cloruro. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 80°C. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se agregan 9 l de agua. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío: 3-cloro-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-piridazina como cristales de color marrón; ESI 195.

Una suspensión de 615 g (2.90 mol) de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazina en una mezcla de 1.86 l de ácido fórmico y 2.61 l de agua se calienta mediante agitación a 80° C y se agita durante 28 horas a esa temperatura. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se mezcla con un poco de carbón activo y se succiona. El filtrado se lleva a un valor pH de 7 bajo refrigeración con hielo con sosa cáustica acuosa al 40 % en peso y se deja 16 horas a 6 ° C. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío: 6-(1- metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros; ESI 177.

De manera preferente, las siguientes piridazinonas se producen según este procedimiento:



Producción de 6-(5-metiloxazol-2-il)-2H-piridazin-3-ona:

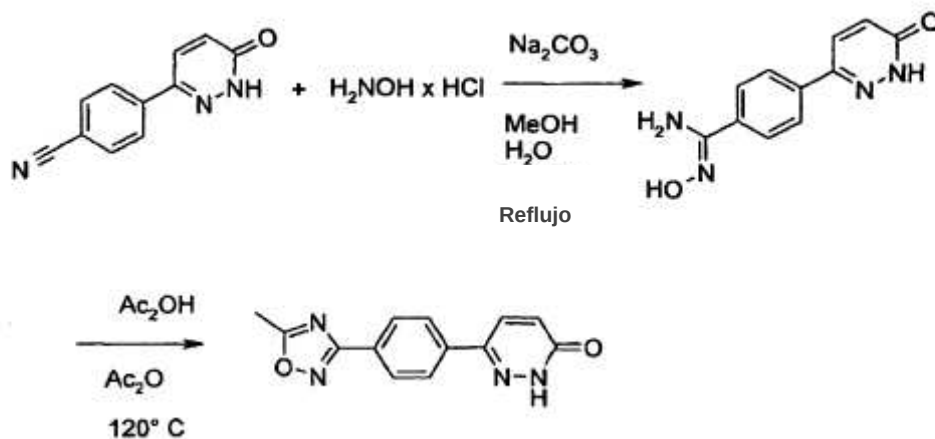


Una solución de 10.0 g (69.2 mmol) de 6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-ácido carboxílico-monohidrato y 3.85 g (69.2 mmol) de propargilamina en 200 ml de DMF se mezcla con 10.6 g (69.2 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol-hidrato y 17.3 g de N-(3-dimetilaminopropil)- N'-etilcarbodiimida-hidrocloreto y la solución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

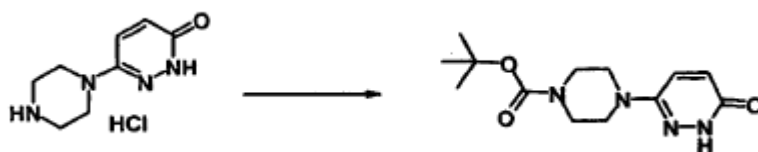
Una solución de 3.69 g (20.5 mmol) de 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-ácido carboxílico-prop-2-inilamida en 41 ml de acetonitrilo se mezcla con 622 mg (2.05 mmol) de cloruro de oro(III) y se agita 3 días a temperatura ambiente. Se agregan otros 622 mg (2.05 mmol) de cloruro de oro (III) y se agita durante 7 días a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción se evapora y se cromatografía en una columna de sílica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 6-(5-metiloxazol-2-il)-2H-piridazin-3-ona como cristales amarillentos; ESI 178.

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

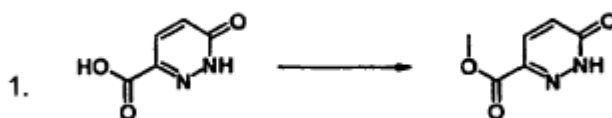


5 Producción de 4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-piperazina-1-ácido carboxílico- terc.- butil-éster:

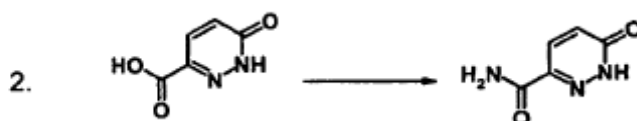


10 1 g (4.62 mmol) de 6-piperazin-1-il-2H-piridazin-3-ona hidrocloreuro (Eur. J. Med. Chem. 1992, 27, 545-549) se suspenden en 10 ml de THF y se mezclan con 1.34 ml (9.69 mmol) de trietilamina y 1.09 ml (5.08 mmol) de di-terc.-butildicarbonato. Se agita durante 15 horas a temperatura ambiente y se retira el disolvente. El residuo se mezcla con acetato de etilo y agua. Una sustancia sólida de color blanco no se disuelve. El residuo se succiona, se lava con agua y acetato de etilo y se seca en vacío: Rendimiento 0.9 g; HPLC: Rt. = 2.27 min (Método B); HPLC-MS: 281 (M+H).

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

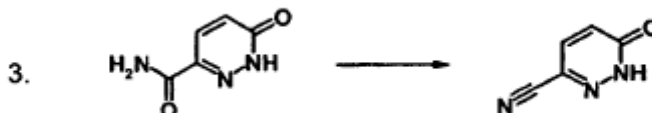


15 20 g (125 mmol) de 6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-ácido carboxílico hidrato se suspenden en 400 ml de metanol y bajo refrigeración con hielo se mezclan lentamente con 10.7 ml (147 mmol) de cloruro de tionilo. La suspensión se agita durante 15 horas a 70°C, donde se disuelve todo. La mezcla de reacción se concentra a aproximadamente 100 ml, donde se produce un precipitado de color blanco. El precipitado se succiona, se lava con metanol y se seca en vacío. Rendimiento 19,2 g; HPLC: Rt. = 1.27 min (Método B); HPLC-MS: 155 (M+H).

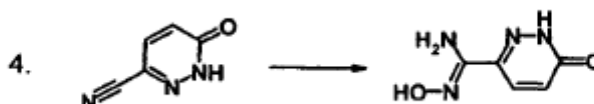


20

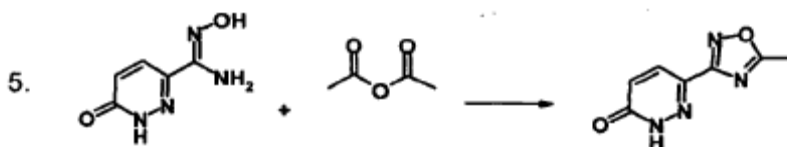
19.27 g (125 mmol) de 6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-ácido carboxílico-metil éster se disuelven en 300 ml de metanol amoniacal y se agita durante 16 horas a temperatura. El disolvente se retira y el residuo se utiliza en la siguiente reacción sin purificarse de forma adicional; rendimiento 16.5 g.



- 5 15 g (108 mmol) de 6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-ácido carboxílico-amida se suspenden en 200 ml de diclorometano. La suspensión se enfría hasta alcanzar 0° C y a continuación 45 ml de piridina, así como 18 ml (129 mmol) de anhídrido de ácido trifluoroacético, se agregan a modo de goteo. La mezcla se agita durante 5 días a temperatura ambiente. La suspensión se mezcla con 400 ml de agua y se extrae 3 veces con 300 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan mediante sulfato de sodio y se concentran formando un residuo. En el filtrado se forma un precipitado. Ese precipitado se succiona, se lava con agua y se seca en vacío. La fase acuosa se satura con cloruro de sodio y se extrae tres veces con 300 ml de acetato de etilo. La fase orgánica es secada y concentrada. Se combina cada 3 fracciones y se utiliza en la siguiente reacción sin purificarse de forma adicional; rendimiento 14.3 g; GC-MS: 121 (M+).



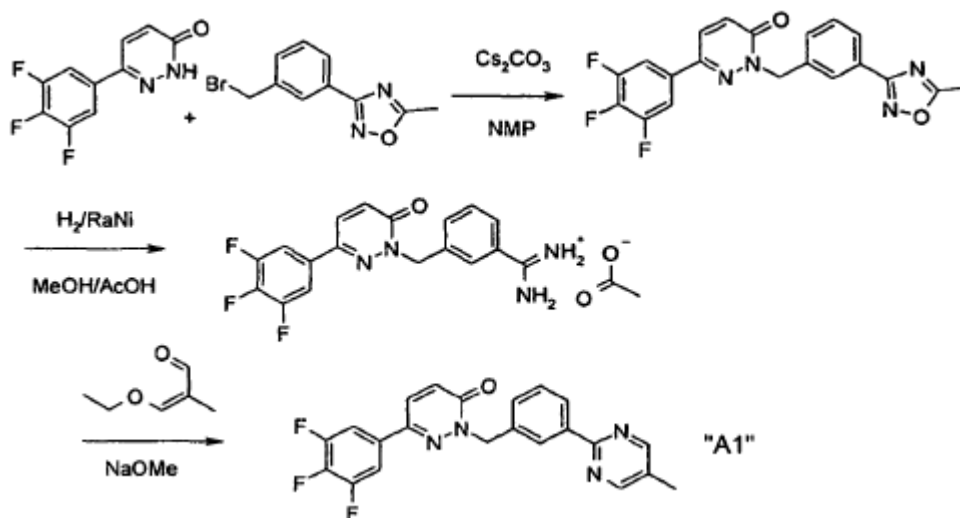
- 15 1 g (8.26 mmol) de 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carbonitrilo y 2.87 g (41.3 mmol) de cloruro de hidroxilamonio se suspenden en 200 ml de etanol y se mezclan con 5.7 ml (41.3 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 5 días a temperatura ambiente. El disolvente se retira y el residuo se agita con agua, se filtra y se seca; rendimiento: 754 mg, sustancia sólida de color pardo rojizo; LC-MS: 155 (M+H).



- 20 375 mg (2.43 mmol) de N-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxamida se mezclan con 2.8 µl de ácido acético glacial, 2.3 ml de anhídrido de ácido acético y 200 ml de piridina, y se agita durante 15 horas a 90 °C. Al enfriarse la mezcla de reacción se forma un precipitado que es succionado, lavado con agua y secado en vacío; rendimiento 253 mg, sustancia sólida de color amarillo; HPLC: Rt. = 1.51 min; LC-MS: 179 (M+H).

Ejemplo 1 (comparación)

- 25 La producción de 2-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A1") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



1.1 Una solución de 4,52 g (20 mmol) de 6-(3,4,5-trifluorfenil)-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 y otros, Tetrahedron 55, 1999, 12757-12770) en 40 ml de 1-metilpirrolidinona (NMP) se mezcla con 6,52 g (20 mmol) de carbonato de cesio y la suspensión producida se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua, el precipitado producido se filtra, se lava con agua y se seca. El producto crudo se recrystaliza desde 2-propanol: 6-(3,4,5-trifluorfenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona como cristales levemente amarillentos; ESI 399.

1.2 Una solución de 6,00 g (14,9 mmol) de 6-(3,4,5-trifluorfenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]- 2H-piridazin-3-ona en 60 ml de metanol se mezcla con 2 ml de ácido acético, 2 ml de agua y 6 g de níquel Raney y se hidrogena 44 horas a temperatura ambiente y presión normal. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora. El residuo cristalino se hace hervir con terc.-butil.metil-éter. Se deja enfriar, se succiona y se lava con terc.-butil.metil-éter. El residuo se seca en vacío y se deja enfriar. 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorfenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio-acetato como cristales incoloros; ESI 359.

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

1.3 Una suspensión de 4,18 g (10,0 mmol) de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorfenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio-acetato en 40 ml de metanol se mezcla con 1,31 ml (11,0 mmol) de 3-etoximetacroleína y 2,04 ml (11,0 mmol) de una solución al 30 % en peso de metanolato de sodio en metanol y se calienta 18 horas hasta alcanzar 50° C. Se deja enfriar, se succiona el precipitado producido, se lo lava con metanol y se lo seca en vacío: 2-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A1") como cristales incoloros; ESI 409; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ[ppm] = 2.32 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 7.16 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.52 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.13 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 8.30 (dt, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 2H).

A través de la reacción análoga del benzamidinio-acetato con 4-trimetilsilil-3-butin-1-ona con carbonato de potasio / acetonitrilo a 120°C en el microondas se obtienen los siguientes compuestos

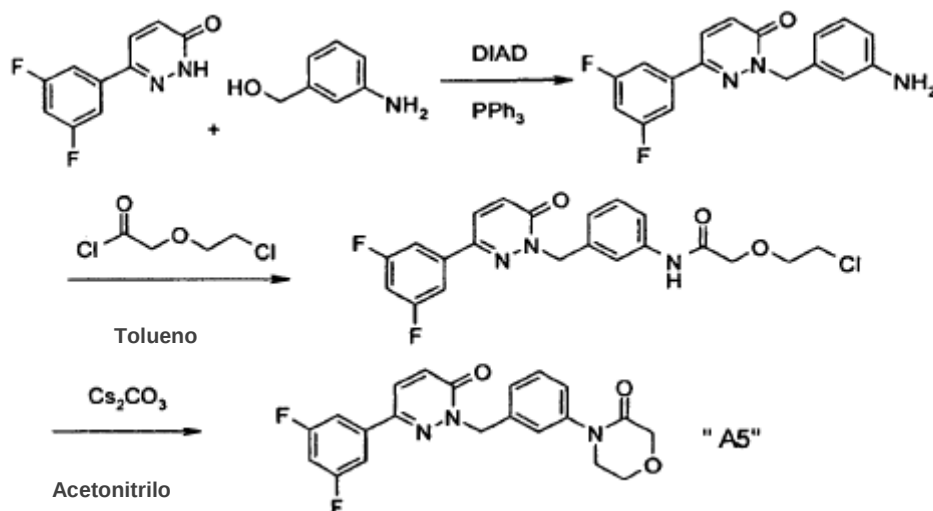
6-((3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A2"), ESI 391;

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

A través del calentamiento del benzamidinio-acetato con malón dialdehído - bis dimetil acetato hasta alcanzar 175° C se obtiene de forma análoga el compuesto 2-(3-pirimidin-2-il-bencil)-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A4"), ESI 395.

Ejemplo 2 (comparación)

La producción de 4-[3-[3-(3,5-difluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-morfolin-3-ona ("A5") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



2.1 Una suspensión de 3.12 g (15.0 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona en 80 ml de THF, mantenida bajo nitrógeno, se mezcla con 2.83 g (22.5 mmol) de 3-aminobencilalcohol y 5.96 g (22.5 mmol) de trifenilfosfina y se agita 30 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se enfría hasta alcanzar 0° C y se agregan a modo de goteo 4.65 ml (22.5 mmol) de diisopropilazodicarboxilato (DIAD). La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se calienta en 50 ml de isopropanol y se deja enfriar. El precipitado producido se succiona, se lava con isopropanol y terc.-butil.metil-éter y se seca en vacío:

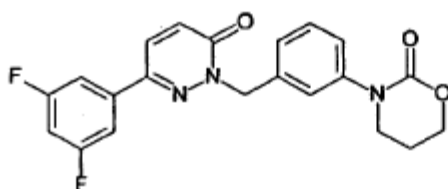
2-(3-amino-bencil)-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros; ESI 314.

2.2 Una suspensión de 313 mg (1.00 mmol) de 2-(3-aminobencil)-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona en 2 ml de tolueno se mezcla con 235 mg (1.5 mmol) de (2-cloroetoxi)-acetilcloruro y se calienta 18 horas hasta el punto de ebullición. Se deja enfriar, se succiona el precipitado producido, se lo lava con terc.-butil.metil-éter y se lo seca en vacío: 2-(2-cloroetoxi)-N-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida como cristales incoloros; ESI 434.

2.3 Una solución de 339 mg (0.78 mmol) de 2-(2-cloroetoxi)-N-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida en 2 ml de acetonitrilo se mezcla con 509 mg (1.56 mmol) de carbonato de cesio y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se absorbe en terc.-butil.metil-éter, se succiona y se lava con terc.-butil.metil-éter: 4-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-morfolin-3-ona ("A5") como cristales incoloros; ESI 398.

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

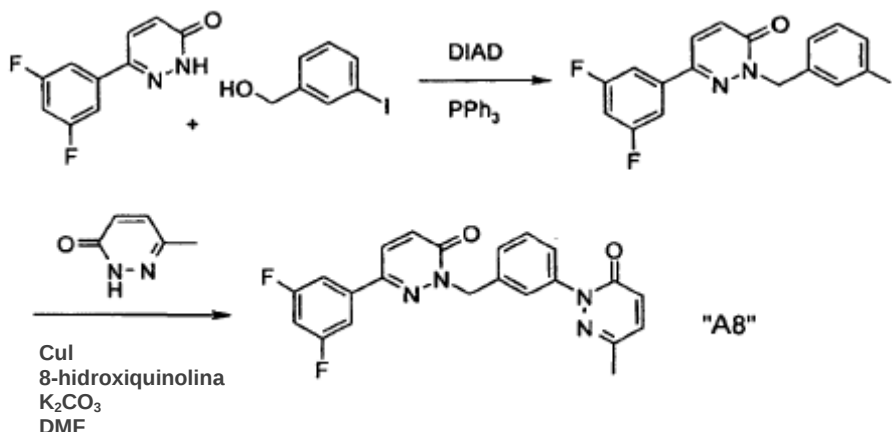
3-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-[1,3]oxazinan-2-ona ("A7"), ESI 416.



("A6"), ESI 398;

Ejemplo 3 (comparación)

La producción de 1-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-metil-6H-piridazin-6-ona ("A8") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema

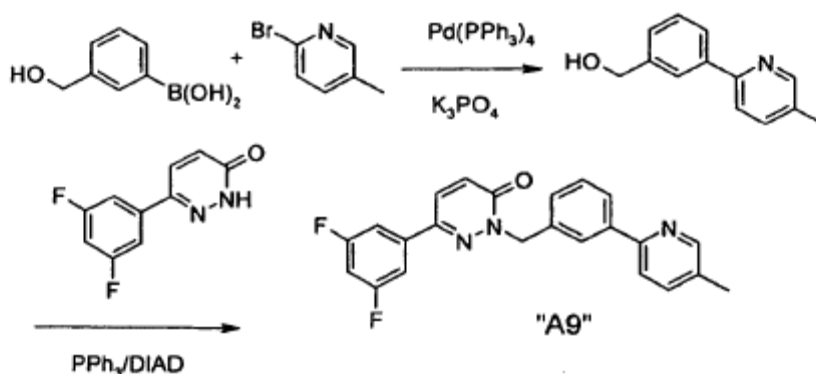


3.1 Una suspensión de 2,92 g (14,0 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona en 100 ml de THF, mantenida bajo nitrógeno, se mezcla con 5,03 g (21,1 mmol) de 3-yodo bencilalcohol y 5,55 g (20,9 mmol) de trifenilfosfina y se agita 30 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se enfría hasta alcanzar 0° C y se agregan a modo de goteo 4,33 ml (20,9 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se calienta en 50 ml de isopropanol y se deja enfriar. El precipitado producido se succiona, se lava con isopropanol y petroleter y se seca en vacío: 6-(3,5-difluorfenil)-2-(3-yodo bencil)-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros; ESI 425.

3.2 Una solución de 212 mg (0.50 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2-(3-yodo bencil)-2H-piridazin-3-ona y 55.1 mg (0.5 mmol) de 6-metilpiridazin-3(2H)-ona en 2 ml de DMF se mezcla con 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 24 horas hasta alcanzar 120° C. La mezcla de reacción se deja enfriar, se mezcla con una solución acuosa de amoníaco al 10 % en peso y acetato de etilo. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca. El residuo se hace hervir en acetato de etilo, se succiona y se lava con acetato de etilo. El residuo se seca en vacío: 1-[3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-3-metil-6H-piridazin-6-ona ("A8") como cristales amarronados; ESI 407.

Ejemplo 4 (comparación)

La producción de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-metilpiridin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A9") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



4.1 A una suspensión 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 3-hidroximetil ácido fenilborónico en 12 ml de dioxano y 1 ml de agua, mantenida bajo nitrógeno, se agregan 92 mg (0.08 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio y la mezcla se calienta mediante agitación hasta el punto de ebullición durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se distribuye entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se evapora, y el residuo es cromatografiado en una columna de sílica gel con diclorometano/metanol como eluyente: [3-(5-metilpiridin-2-il)-fenil]-metanol como aceite amarillento; ESI 200.

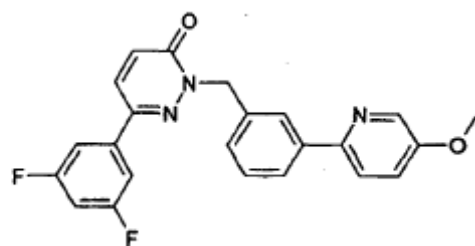
4.2 Una solución de 88 mg (0.44 mmol) de [3-(5-metil-piridin-2-il)-fenil]-metanol, 138 mg (0.66 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona y 174 mg (0.66 mmol) de trifenilfosfina en 3.5 ml de THF se mezcla con 134 mg (0.66

mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora y el residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente:

6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-metilpiridin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A9") como cristales incoloros; ESI 390.

De forma análoga se obtienen los compuestos

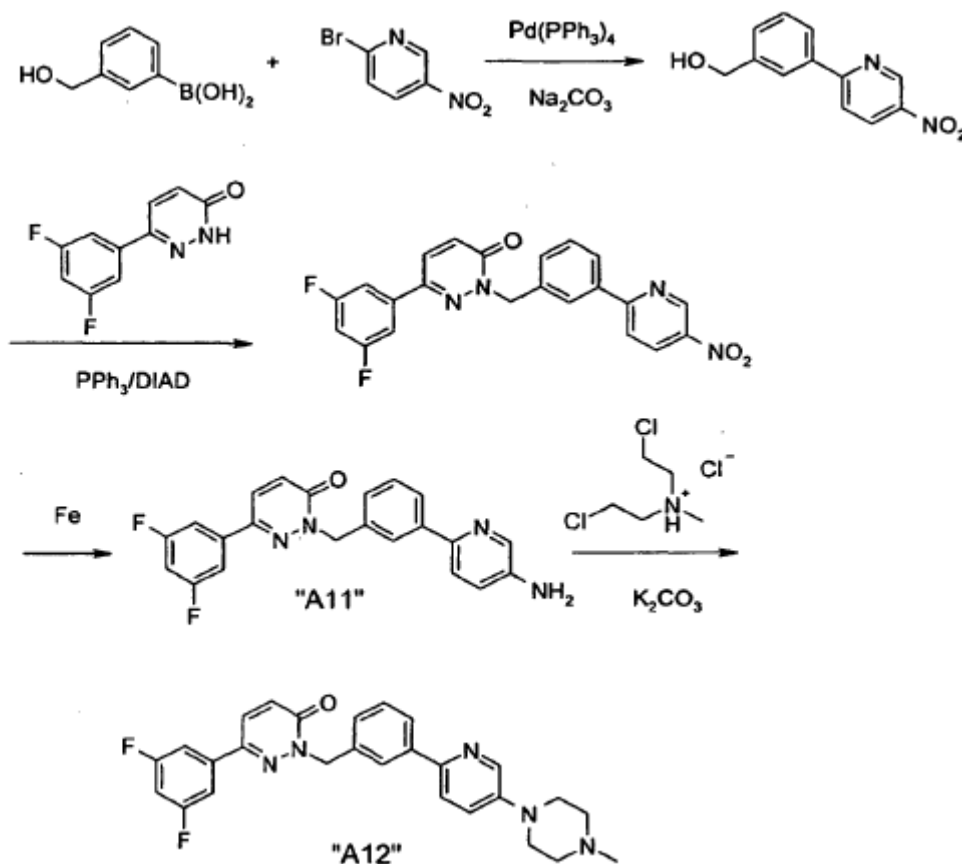
5 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-metoxi-piridin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona



("A10"), ESI 406.

Ejemplo 5

La producción de 2-[3-(5-aminopiridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A11") y de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A12") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



5.1 Una suspensión de 3.69 g (18.2 mmol) de 2-bromo-5-nitropiridina, 840 mg (0.73 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio y 3.55 g (33.4 mmol) de carbonato de sodio en 133 ml de tolueno, mantenida bajo nitrógeno, es calentada hasta el punto de ebullición. A continuación se agrega a modo de goteo una solución de 5.07 g (32.7 mmol) de 3-(hidroximetil)-ácido fenilborónico en 133 ml de tolueno y la mezcla de reacción se calienta 18 horas hasta el punto de

ebullición. La mezcla de reacción se mezcla con agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae varias veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se secan mediante sulfato de sodio y se evaporan. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol: [3-(5-nitropiridin-2-il)-fenil]-metanol como cristales amarillos; ESI 231.

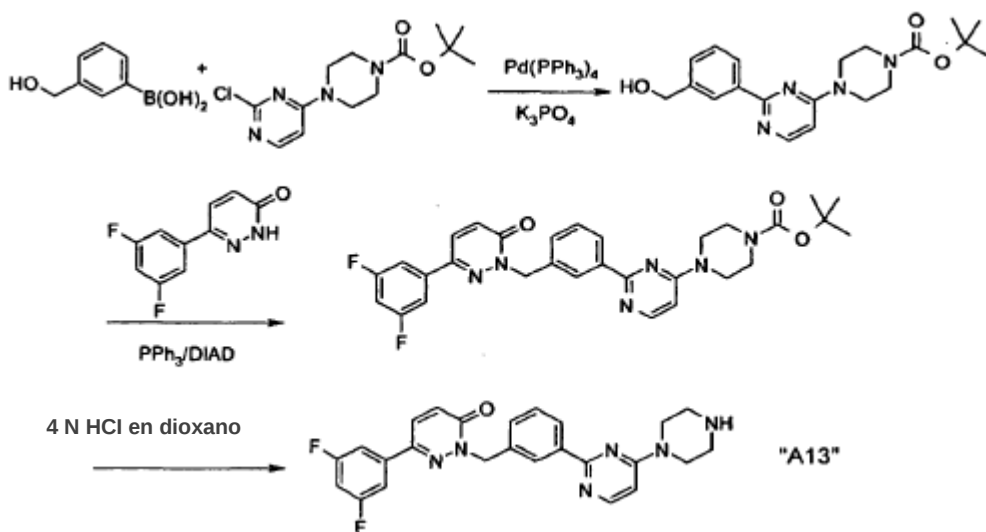
5.2 A una solución de 3.37 g (14.7 mmol) de [3-(5-nitropiridin-2-il)-fenil]-metanol, 4.58 g (22.0 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona y 5.77 g (22.0 mmol) de trifenilfosfina en 120 ml de THF se agregan a modo de goteo 4.46 g (22.0 mmol) de diisopropilazodicarboxilato y la mezcla de reacción se agita 18 horas a temperatura ambiente. El precipitado producido se succiona, se lava con THF y se seca en vacío: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-nitropiridin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona como cristales amarillentos; ESI 421.

5.3 Una suspensión de 420 mg (1.00 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-nitropiridin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona en 4 ml de etanol se mezcla con 220 µl de 2N ácido clorhídrico, se calienta a 95° C y se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregan 402 mg (7.2 mmol) de polvo de hierro y la mezcla de reacción se agita 1 hora a 85° C y 17 horas a 60° C. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se distribuye entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución de bicarbonato de sodio, una solución de carbonato de sodio y una solución de cloruro de sodio, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora: 2-[3-(5-aminopiridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A11") como espuma de tono amarillado; ESI 391.

5.4 La última etapa se realiza de forma análoga al ejemplo 9.3. Se obtiene 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A12").

Ejemplo 6

La producción de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A13") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



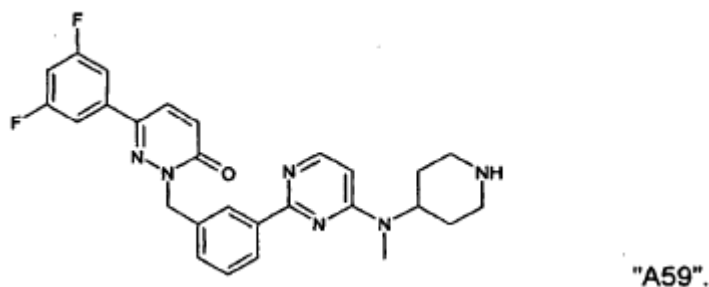
6.1 A una suspensión de 849 mg (4.0 mmol) de fosfato de tripotasio, 598 mg (2.0 mmol) de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-piperazin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster (producido según la solicitud WO03/104225) y 304 mg (2.0 mmol) de 3-hidroximetil ácido fenilborónico en 12 ml de dioxano y 1 ml de agua, mantenida bajo nitrógeno, se agrega una solución de catalizador que fue producida haciendo reaccionar 56 mg (0.08 mmol) de bis(trifenilfosfina)-paladio(II)-cloruro y 3.0 mg (0.08 mmol) de borohidruro de sodio en 0.4 ml de THF a 55° C. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 97° C. La mezcla de la reacción se enfría y se distribuye entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se evapora, y el residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 4-[2-(3-hidroximetilfenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster como sustancia sólida de tono amarillento; ESI 371.

6.2 Una solución de 144 mg (0.388 mmol) de 4-[2-(3-hidroximetilfenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster, 122 mg (0.582 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona y 153 mg (0.582 mmol) de trifenilfosfina en 3 ml de THF se mezcla con 118 mg (0.582 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora y el residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 4-(2-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil)-pirimidin-4-il)-piperazin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster como aceite de tono amarillento; ESI 561.

6.3 Una solución de 81 mg (0.14 mmol) de 4-(2-[3-[3-(3,5-difluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-4-il)-piperazin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster en 1 ml de dioxano se mezcla con 1.3 ml de 4 N HCl en dioxano y se deja 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se distribuye entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa es llevada a un valor pH de 14 con 1 N NaOH y es extraída con acetato de etilo. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A13") hidrocloreto como sustancia sólida amorfa incolora; ESI 461.

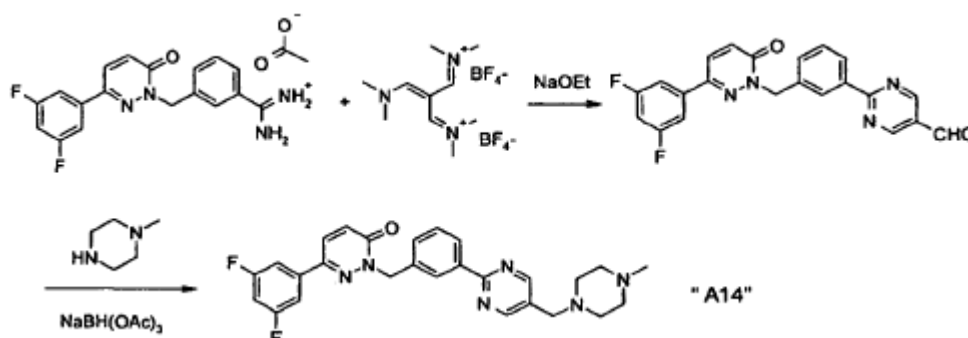
El siguiente compuesto se obtiene de forma análoga

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



10 Ejemplo 7

La producción de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-pirimidin-2-il]-bencil]-2Hpiridazin-3-ona ("A14") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



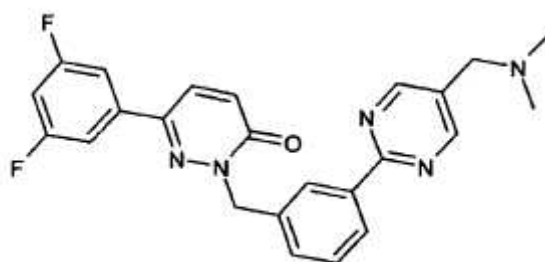
7.1 A una suspensión de 4.00 g (10.0 mmol) de 3-[6-oxo-3-(3,5-difluorfenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio-acetato y 4.64 g (13.0 mmol) de 2-dimetilaminometilen-1,3-bis-(dimetilamonio)-propano-bistetrafluoroborato (producido según P. J. Coleman y otros, J. Med. Chem. 2004, 47, 4829-4837) en 280 ml de etanol, mantenida bajo nitrógeno, se agregan 12.0 ml (31.5 mmol) de una solución al 20 % en peso de metanolato de sodio en etanol y se calienta 2 horas hasta el punto de ebullición. La mezcla de reacción se enfría, se evapora en vacío y se digiere con agua. El precipitado producido se succiona y se lava con agua. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol: 2-[3-[3-(3,5-difluorfenil)-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) 2-[3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5-carbaldehído en 5 ml de diclorometano se agregan de forma sucesiva 166 µl de 1-metilpiperazina, 495 mg (2.34 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y 67 µl de ácido acético y la mezcla de reacción se agita 42 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuye entre diclorometano y 1 N NaOH. La fase orgánica se separa, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A14") como cristales incoloros; ESI 489;

¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 2.29 (s, 3H), 2.48 (m, 8H), 3.54 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.86 (tt, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.34 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 8.38 (dt, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 1 Hz, 1 H), 8.74 (s, 2H).

De forma análoga se obtiene el siguiente compuesto

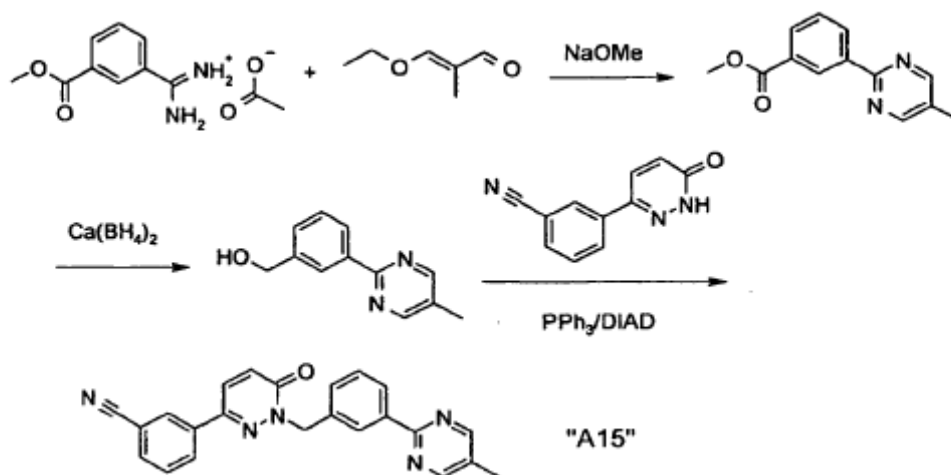
6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-dimetilaminometil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona



"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") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



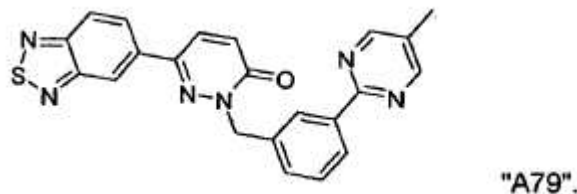
8.1 Una suspensión de 2.41 g (10.0 mmol) 3-carbamimidoyl- metil benzoato-acetato (para la producción véase el ejemplo 37) en 40 ml de metanol se mezcla con 1.31 ml (11.0 mmol) de 3-etoximetacroleína y 2.04 ml (11.0 mmol) de una solución al 30 % en peso de metanolato de sodio en metanol y la solución resultante se agita 18 horas a 50° C. La mezcla de reacción se concentra en vacío y se mezcla con agua. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío: 3-(5-metilpirimidin-2-il)-metil benzoato como cristales incoloros; ESI 229.

8.2 A una suspensión de 400 mg (10.6 mmol) de borohidruro de sodio en 20 ml de THF se agregan 600 mg (5.41 mmol) de cloruro de calcio en polvo y la mezcla se agita 1.5 horas a temperatura ambiente. Mediante agitación, a esta suspensión se agrega a modo de goteo una solución de 751 mg (3.29 mmol) de 3-(5-metilpirimidin-2-il)-metil benzoato en 10 ml de THF y se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con 10 ml de 1N NaOH, agua y diclorometano y se filtra. La fase orgánica del filtrado se separa, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente: [3-(5-metilpirimidin-2-il)-fenil]-metanol como sustancia sólida incolora; ESI 201.

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 trifenilfosfina en 3 ml de THF se agregan a modo de goteo 147 µl (0.75 mmol) de diisopropildiazodicarboxilato y la solución resultante se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora en vacío y el residuo se mezcla con 2-propanol. El precipitado producido es succionado y cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 3-[1-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo ("A15") como sustancia sólida de tono amarillento; ESI 380; ¹H-NMR (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, 1H), 7.93 (dt, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 1 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.25 (dt, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 1 Hz, 1 H), 8.30 (dt, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.46 (bs, 1 H), 8.75 (s, 2H).

De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

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



Ejemplo 9

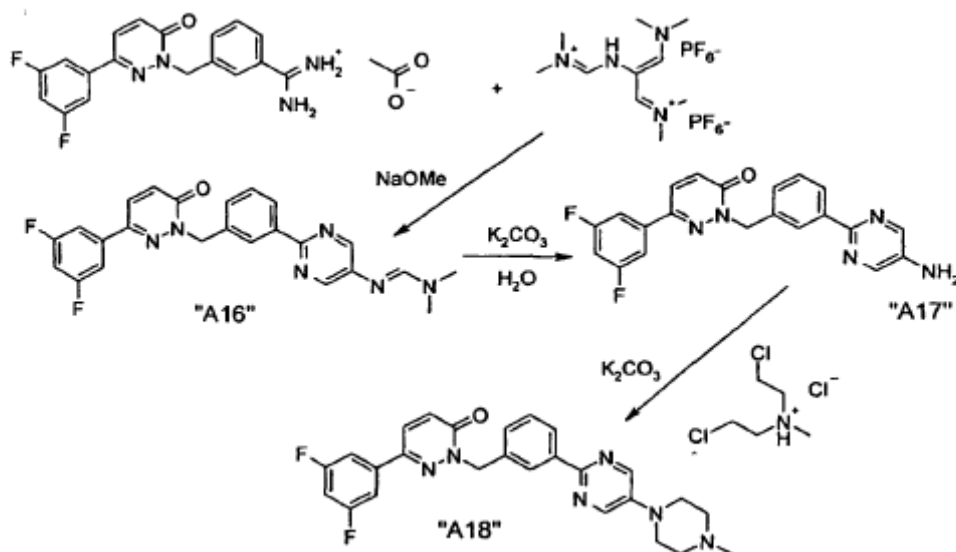
5 La producción de

N'-(2-[3-[3-(3,5-difluorfenil)-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-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A17") y

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

se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



10

9.1 A una suspensión de 20.0 g (50.0 mmol) de 3-[6-oxo-3-(3,5-difluorfenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio-acetato y 24.4 g (50.0 mmol) de ((2-dimetilamino-1-[dimetilamoniometil]-vinilamino)-metileno)-dimetil-amonio-di-hexafluorofosfato en 20 ml de metanol, mantenida bajo nitrógeno, se agrega a modo de goteo una solución de metanolato de sodio, la cual fue producida disolviendo 3.45 g (150 mmol) de sodio en 35 ml de metanol. La mezcla de reacción se calienta lentamente hasta alcanzar 60° C y se agita 20 minutos a esa temperatura. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se distribuye entre agua y diclorometano. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada. El residuo se absorbe en metanol, se succiona; el residuo se lava con éter y se seca en vacío: N'-(2-[3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5-il)-N,N-dimetil-formamidina ("A16") como cristales incoloros; ESI 447.

15

20

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-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5-il)-N,N-dimetilformamidina. La mezcla de reacción se calienta 3 días hasta el punto de ebullición y a continuación se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío: 2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A17") como cristales incoloros; ESI 392.

9.3 Una solución de 587 mg (1.5 mmol) de 2-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5- difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona en 2 ml de 1-metilpirrolidona, mantenida bajo nitrógeno, se mezcla con 501 mg (2.55 mmol) de bis-(2-cloroetil)-metilamonio- cloruro y la mezcla de reacción se calienta 32 horas hasta alcanzar 130° C. La mezcla de reacción se enfría, se mezcla con diclorometano y se filtra. El filtrado se evapora en vacío y el residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol. Las fracciones que contienen el producto son combinadas y evaporadas; el residuo se recrystaliza desde metanol. Este material se suspende en metanol, con cloruro de hidrógeno en éter dietílico se transforma en hidrocioruro, y el hidrocioruro precipita con éter dietílico: 6-(3,5-difluorfenil)- 2-[3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A18") hidrocioruro como cristales incoloros; ESI 475;

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}] = 2.81$ (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, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.3$ 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).

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

15 6-((3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A19") hidrocioruro, ESI 461, $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta[\text{ppm}] = 3.25$ (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 5.44 (s, 2H), 7.16 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.37 (tt, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1 H), 7.47 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 8.16 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 8.22 (m, 1 H), 8.35 (bs, 1 H), 8.65 (s, 2H), 9.38 (bs, 2H);

2-[3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A20"), hidrocioruro, ESI 493;

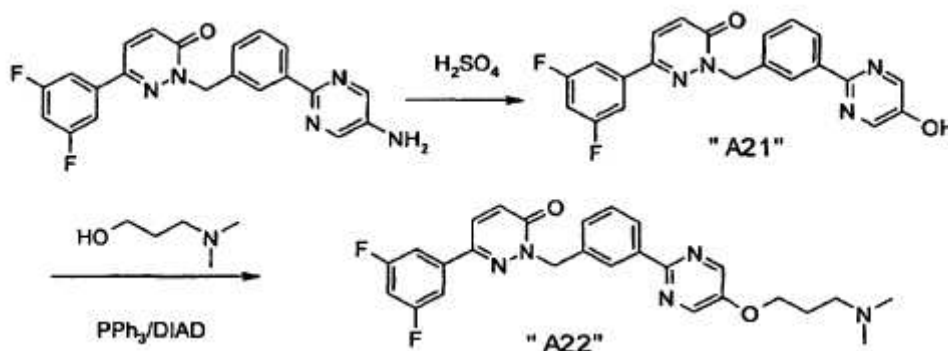
20 2-[3-[5-(piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A65");

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

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

Ejemplo 10

25 La producción de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A21") y 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A22") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



30 10.1 Una suspensión de 4.76 g (12.2 mmol) de 2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)-2Hpiridazin- 3-ona en una mezcla de 5.40 ml de ácido sulfúrico concentrado y 44 ml de agua es calentada hasta el punto de ebullición durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua helada y se alcaliniza con amoníaco acuoso concentrado. El precipitado se succiona, se lava con agua y se seca. El producto crudo se recrystaliza desde metanol: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A21") como cristales incoloros; ESI 393.

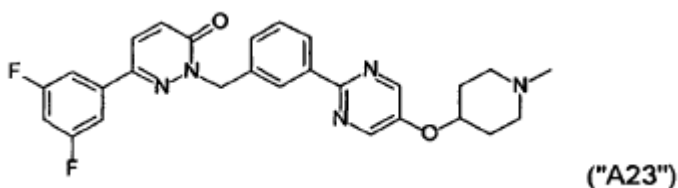
35 10.2 Una suspensión de 215 mg (0.55 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-hidroxipirimidin- 2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona en 5 ml de THF, mantenida bajo nitrógeno, se mezcla con 98.3 μl (0.82 mmol) de 3-(dimetilamino)-1-propanol, 218 mg (0.82 mmol) de trifenilfosfina y se enfría en baño de hielo. Se agregan a modo de goteo 170 μl (0.82 mmol) de diisopropilazodicarboxilato y la mezcla de reacción se agita 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora en vacío y el residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con

diclorometano/metanol como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se evaporan. Ese material se disuelve en acetona, con cloruro de hidrógeno en éter dietílico se transforma en hidrocloreto, y el hidrocloreto precipita con éter dietílico: 6-(3,5- difluorfenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A22") hidrocloreto como cristales incoloros; ESI 478;

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}] = 2.21$ (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, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 8.15 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.24 (m, 1H) 8.38 (bs, 1H), 8.65 (s, 2H), 10.7 (bs, 1H).

Los siguientes compuestos se producen de forma análoga,

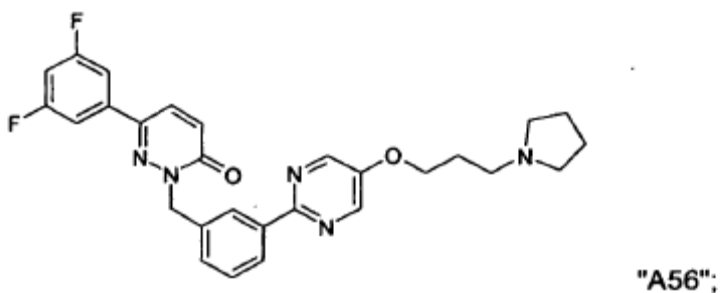
6-((3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona



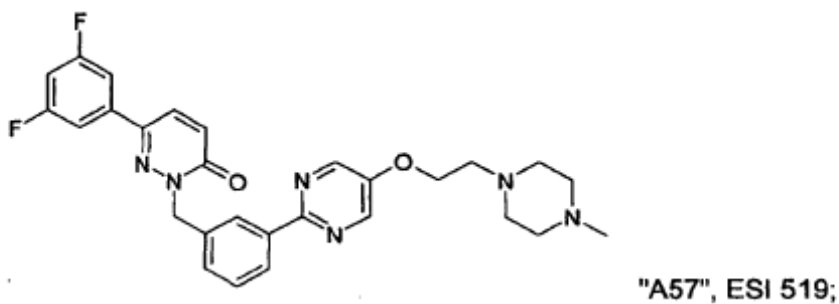
10

Hidrocloreto, ESI 490;

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

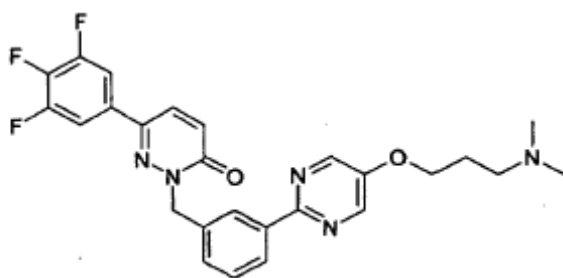


6-((3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, Hidrocloreto,



15

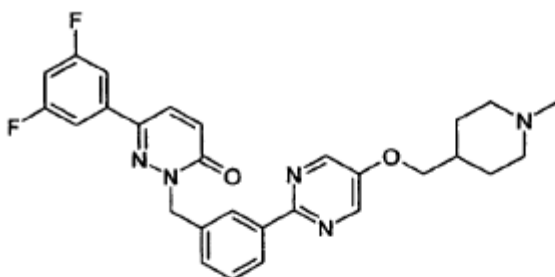
2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona



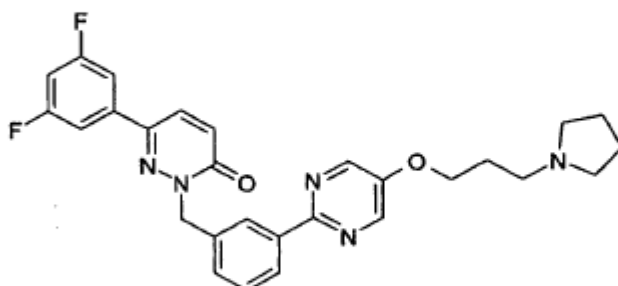
"A60";

2-{3-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,5-difluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A64") hidrocioruro, ESI 464;

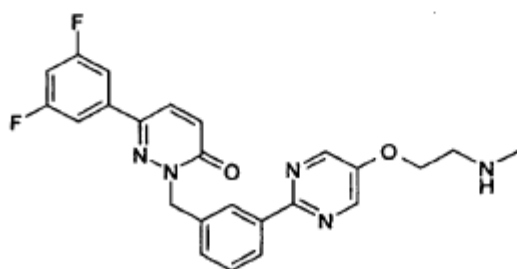
6-((3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, ESI 504,



"A66";



"A110";

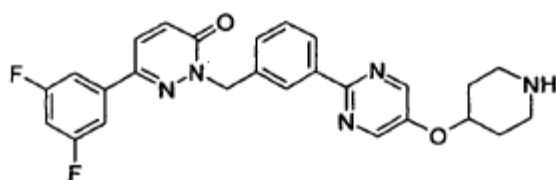


"A111";

5

Hidrocioruro, ESI 450 (precursor, compuesto protegido por BOC);

6-((3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona hidrocioruro, ESI 476



"A102"

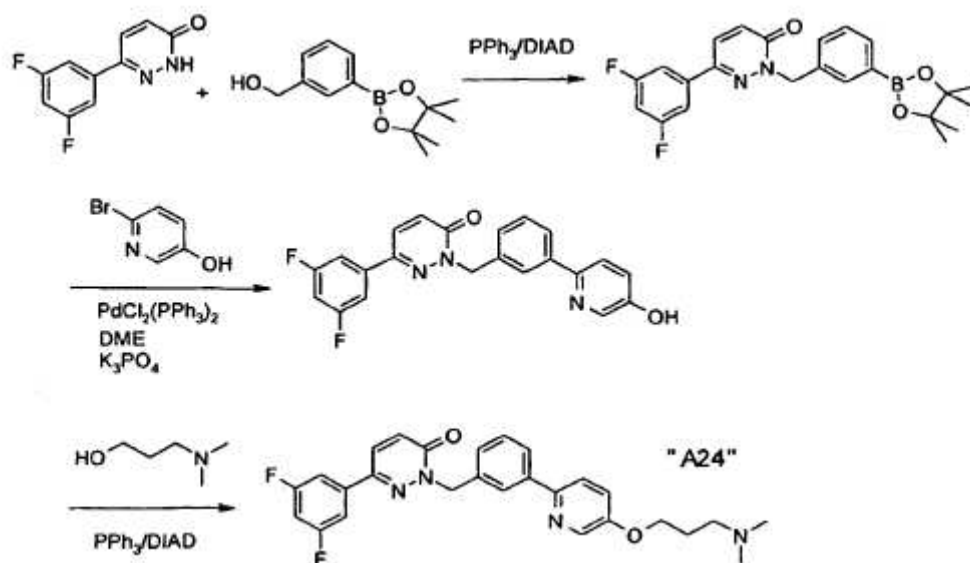
(Precursor, compuesto protegido por BOC),

Espectro $^1\text{H-NMR}$ de "A102" hidrocloreto:

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta[\text{ppm}] = 1.94$ (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, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.11 (bs, 1H), 9.19 (bs, 1H).

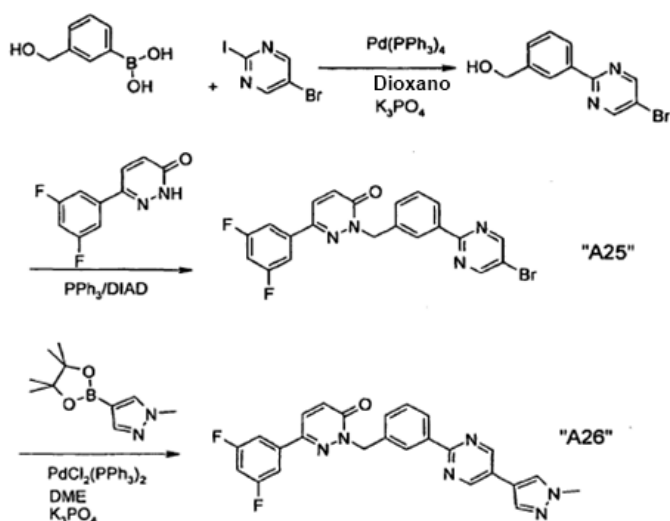
Ejemplo 11

La producción de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A24"), ESI 477, se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



10 Ejemplo 12

La producción de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A25") y 6-(3,5-difluorfenil)-2-{3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A26") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



15 12.1 Una solución de 6.11 g (21.5 mmol) de 5-bromo-2-yodopirimidina, 3.91 g (25.7 mmol) de 3-(hidroximetil)-ácido fenilborónico y 9.11 g (42.9 mmol) de fosfato de tripotasio-trihidrato en 120 ml de dioxano y 14 ml de agua,

mantenida bajo nitrógeno, se mezcla con 750 mg (0.65 mmol) de tetrakis(trifenil-fosfina)-paladio y se agita 18 horas a 90° C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se mezcla con terc.-butil.metil-éter y agua y se filtra mediante diatomita. La fase orgánica del filtrado se separa, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente: [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol como cristales de color amarillo claro; ESI 265,267.

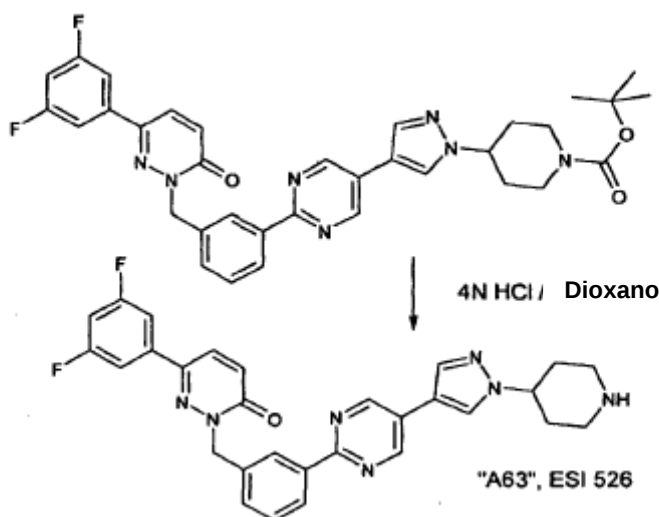
12.2 A una suspensión de 2.76 g (13.2 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona, 2.49 g (8.83 mmol) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol, y 3.47 g (13.2 mmol) de trifenilfosfina en 30 ml de THF se agregan a modo de goteo 2.60 ml (13.2 mmol) de diisopropilazodicarboxilato y la mezcla de reacción se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora en vacío, se absorbe en 2-propanol, se calienta hasta el punto de ebullición y se deja enfriar. El precipitado producido se succiona, se lava con 2-propanol y se recristaliza nuevamente desde 2-propanol: 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A25") como cristales incoloros; ESI 455,457;

¹H-NMR (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, 1 H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.66 (m, 2H), 8.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.29 (m, 1 H), 8.38 (bs,1H), 9.06 (s, 2H) .

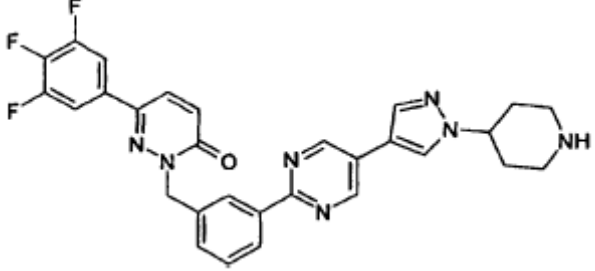
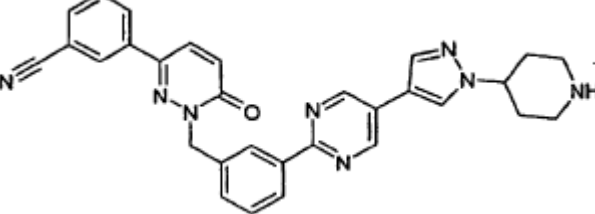
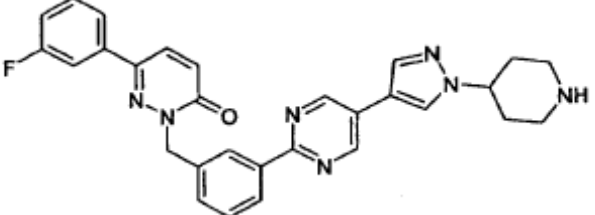
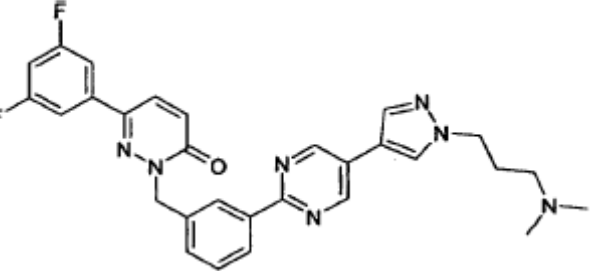
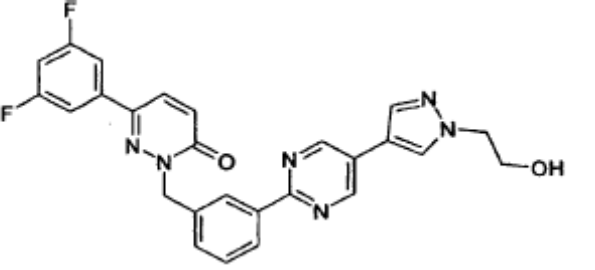
12.3 Una solución de 455 mg (1.00 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5- difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona y 229 mg (1.10 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1 H-pirazol en 10 ml de 1,2-dimetoxietano, mantenida bajo nitrógeno, se mezcla con 425 mg (2.0 mmol) de fosfato de tripotasio-trihidrato y 56.2 mg (0.08 mmol) de bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio y se agita 18 horas a 80° C, donde se forma un precipitado de color gris. La mezcla de reacción se diluye con agua y se filtra. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 6-(3,5-difluorfenil)-2-{3-[5-(1-metil-1H-pirazol- 4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A26") como cristales incoloros; ESI 457;

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

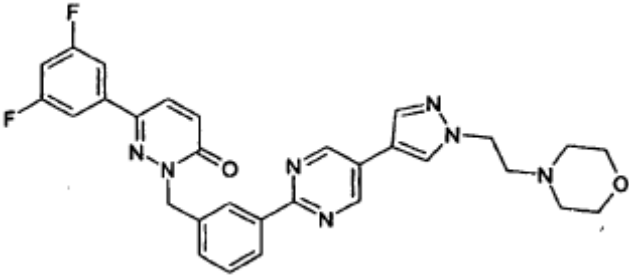
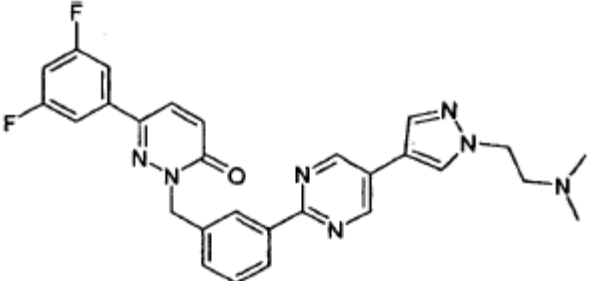
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga:



"A63": ¹H-NMR (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, 1 H), 8.16 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 8.33 (m, 1 H), 8.46 (bs,1 H), 8.48 (s, 1 H), 9.14 (s, 2H);

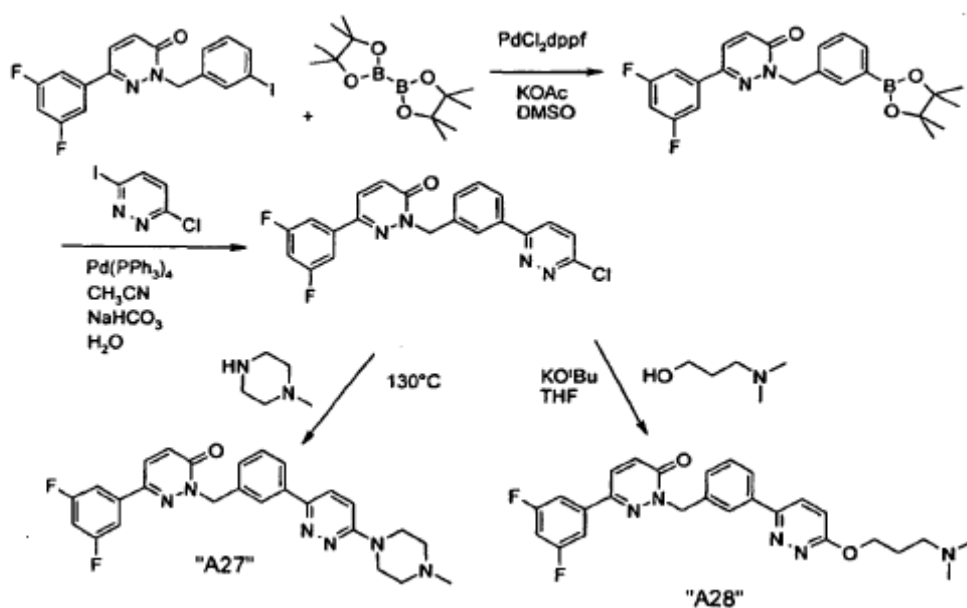
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A103"			
"A104"			
"A105"			
"A106"			
"A107"			

(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A108"			
"A109"			

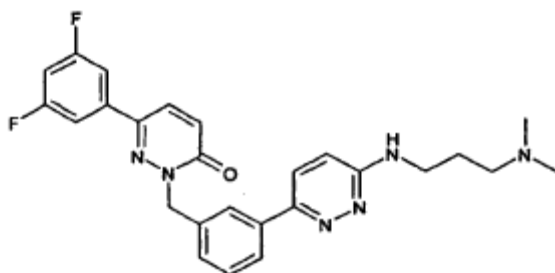
Ejemplo 13

5 La producción de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-il]-bencil}-2H-piridazin- 3-ona ("A27") y 6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[6-(3-dimetil-amino-propoxi)-piridazin-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3- ona ("A28") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

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

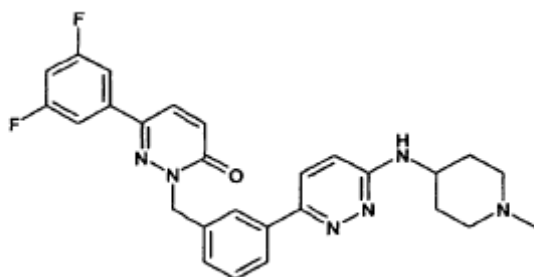


"A67";

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

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

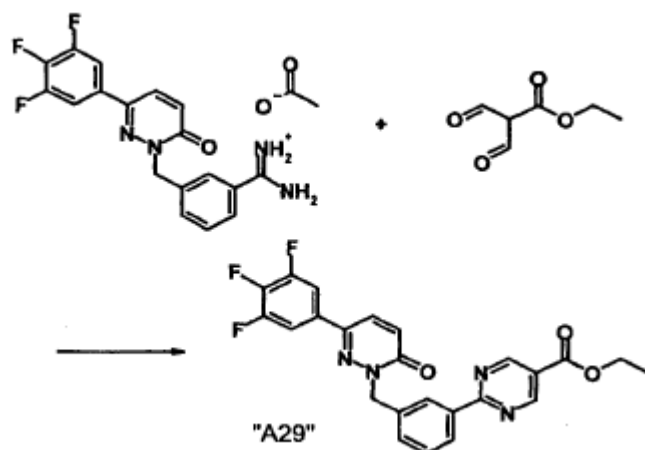
6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridazin-3-il]-bencil}-piridazin-3-ona



"A70".

Ejemplo 14

10 La producción de 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5- éster etílico de ácido carboxílico ("A29") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema

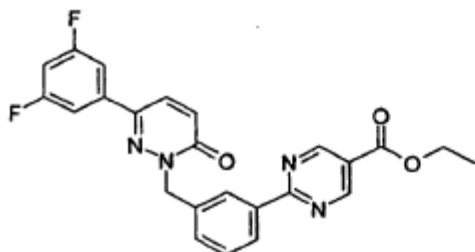


15 4.7 g (11.23 mmol) de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio-acetato se suspenden en 40 ml de piridina y se mezclan con 2.4 g (16.85 mmol) de 2-formil-3-oxo-éster etílico de ácido propiónico (producido según S.H. Berz y otros, Journal of Organic Chemistry 1982, 47, 2216) y se agita 4 horas a 80°C. A continuación se agregan nuevamente 500 mg (3.47 mmol) de 2-formil-3-oxo-éster etílico de ácido propiónico y se agita 1 hora a 80°C. La mezcla de reacción se mezcla mediante agitación con 400 ml de agua, el precipitado producido se

succiona, se lava varias veces con agua y se seca en el armario de secado. Rendimiento: 4.43 g "A29" (76 %), Rt. = 3.58 min (Método B), ESI 467.

De forma análoga se obtienen los compuestos

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



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

5

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

1 g (2.43 mmol) de 2-{3-[3-(3,5-difluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carbaldehído [producción según el ejemplo 7] se suspende en 15 ml de etanol y 15 ml de THF. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar los 5°C, se agregan 374 mg (9.89 mmol) de borohidruro de sodio y se lleva hasta alcanzar la temperatura dentro de un período de 30 minutos.

10

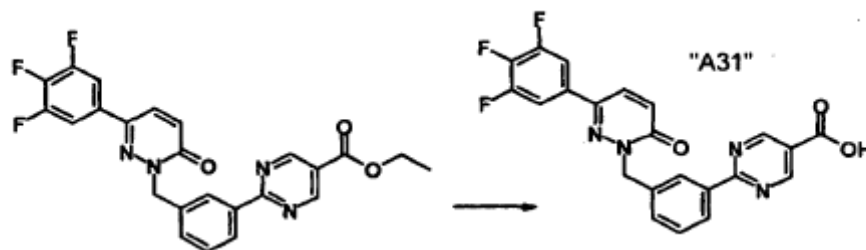
La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de hielo/agua/1 N HCl (1:1:1). El producto precipitado se succiona y se seca en el armario de secado.

Rendimiento: 960 mg, sustancia sólida de color blanco "A101", ESI 407.

Ejemplo 15

La producción de 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-éster etílico de ácido carboxílico ("A31") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema

15



20

3.4 g (7.29 mmol) de 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-éster etílico de ácido carboxílico se disuelven en 300 ml de THF y 30 ml de agua, y se mezclan con 713 mg (29.2 mmol) de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas, se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente y el disolvente orgánico se destila en el evaporador rotativo. El residuo se mezcla con 300 ml de agua y 30 ml de THF y a esta solución se agrega agitando lentamente, a modo de goteo, HCl concentrado hasta una reacción intensamente ácida. El precipitado producido se succiona, se lava con gran cantidad de agua y se seca en el armario de secado en vacío.

25

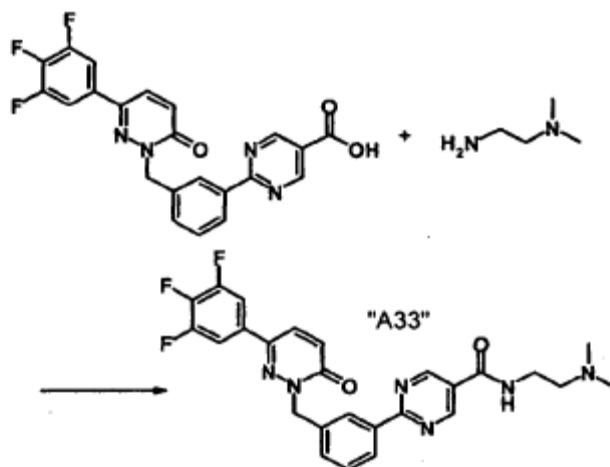
Rendimiento: 2.87 g "A31", Rt. = 3.06 min (Método B), ESI 439.

De forma análoga se obtiene el compuesto

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

Ejemplo 16

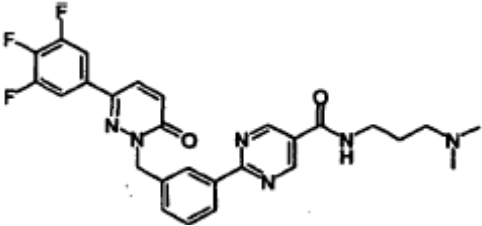
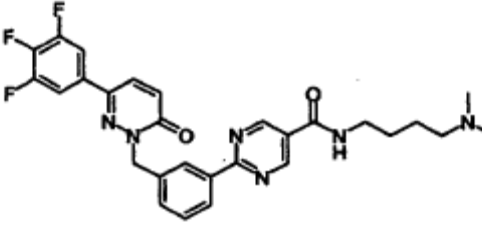
La producción de 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-éster etílico de ácido carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida ("A33") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



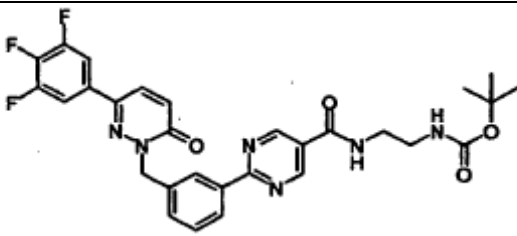
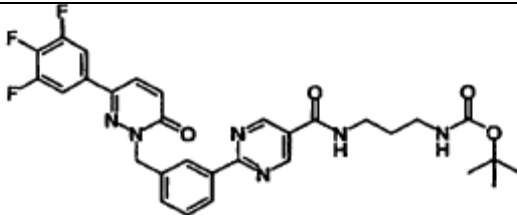
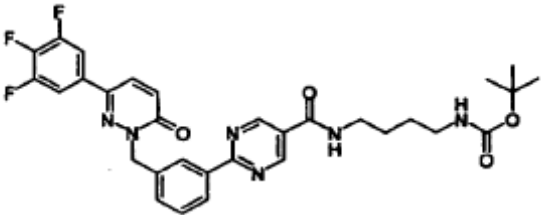
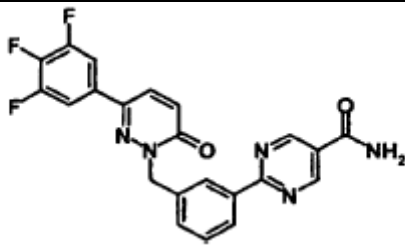
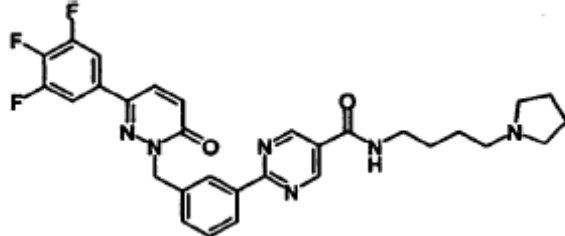
- 5 150 mg (0.334 mmol) de 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ácido carboxílico se disuelven en 2 ml de DMF y se mezclan con 75 μ l (0.67 mmol) de 4-metilmorfolina, 97 mg (0.50 mmol) de EDCI y 60 mg (0.43 mmol) de HOBt. Se agregan 47 μ l (0.43 mmol) de N,N-dimetilaminoetilendiamina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

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

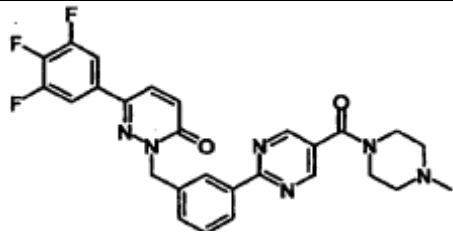
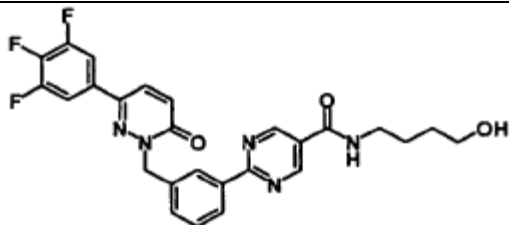
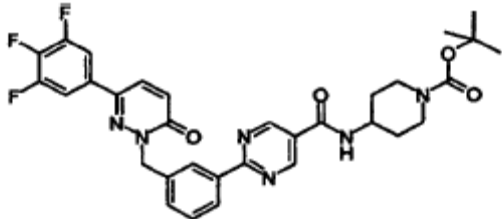
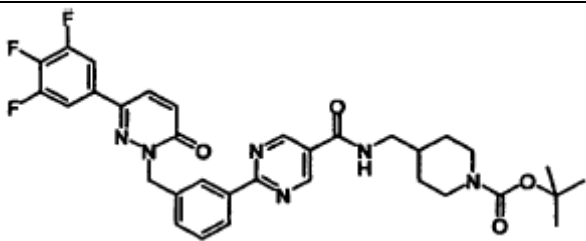
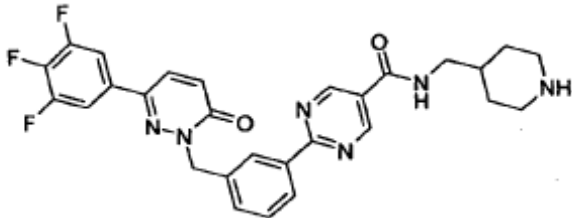
- 10 Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A34"	 Trifluoracetato	523	2.64 B
"A35"	 Trifluoracetato	537	2.66 B

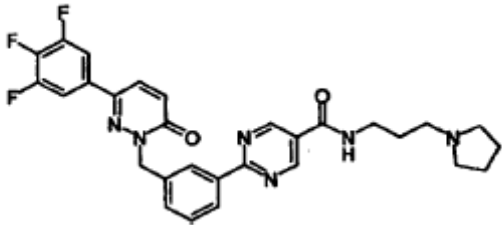
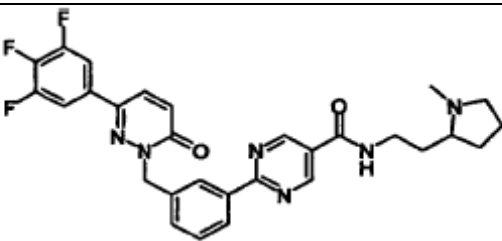
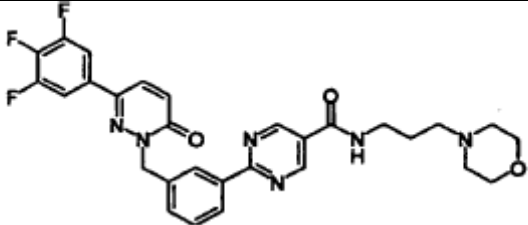
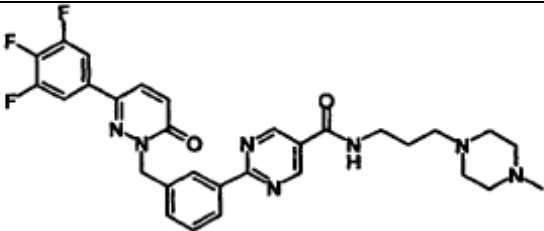
(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A36"		581	3.38 B
"A37"		595	3.34 B
"A38"		609	3.36 B
"A39"		438	2.90 B
"A40"	 Trifluoracetato	562	2.72 B

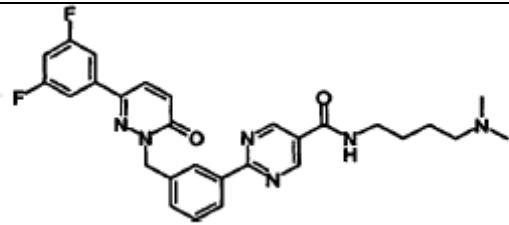
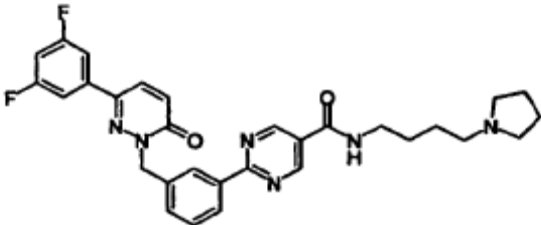
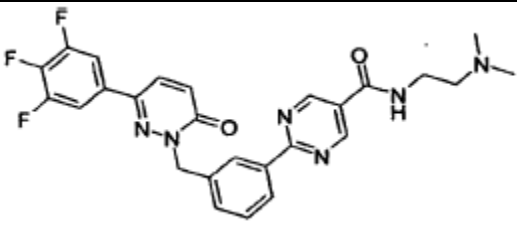
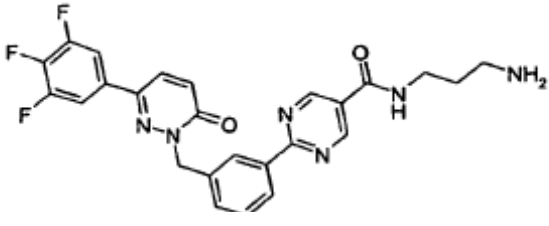
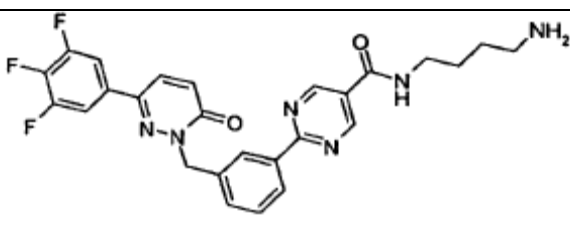
(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A41"	 Trifluoracetato	521	2.63 B
"A42"		510	2.91 B
"A43"		621	3.48 B
"A44"		657 (M + Na)	3.51 B
"A44a"	a partir de "A44" con TFA/dioxano  Trifluoracetato	535	

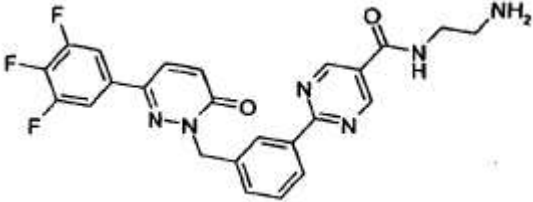
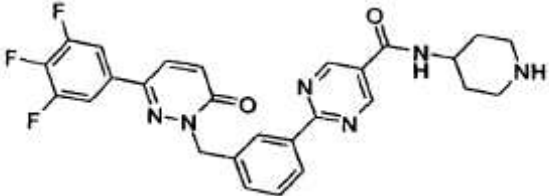
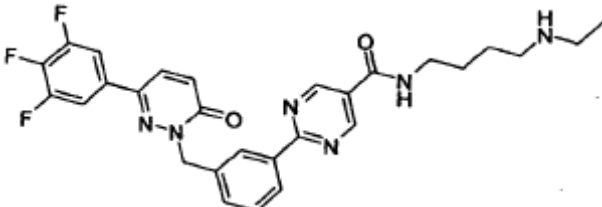
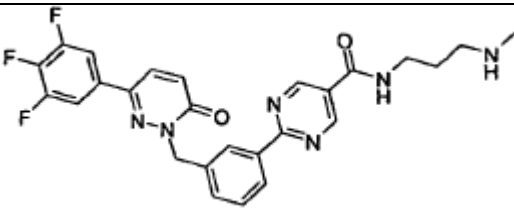
(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A45"	 Trifluoracetato	549	2.68 B
"A46"	 Trifluoracetato	549	2.68 B
"A47"	 Trifluoracetato	565	2.65 B
"A48"	 Trifluoracetato	578	2.50 B

(continuación)

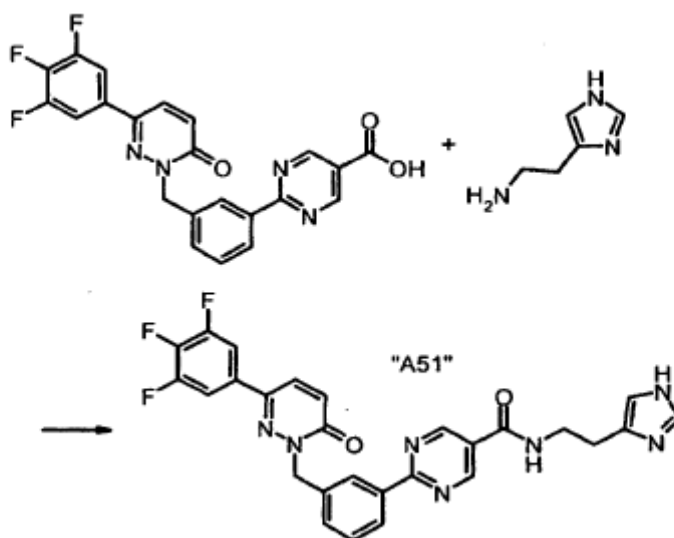
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A49"	 Trifluoracetato	519	2.60 B
"A50"	 Trifluoracetato	544	2.64 B
"A71"	 Trifluoracetato	509	
"A72"	 Trifluoracetato (obtenible a partir del precursor protegido con Boc)	495	
"A73"	 Trifluoracetato (obtenible a partir del precursor protegido con Boc)	509	

(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A74"	 Trifluoracetato (obtenible a partir del precursor protegido con Boc)	481	
"A84"	 Trifluoracetato (obtenible a partir del precursor protegido con Boc)	521	
"A90"	 Trifluoracetato (obtenible a partir del precursor protegido con Boc)	537	
"A92"	 Trifluoracetato (obtenible a partir del precursor protegido con Boc)	509	

Ejemplo 17

5 La producción de 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ácido carboxílico[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida ("A33") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



5

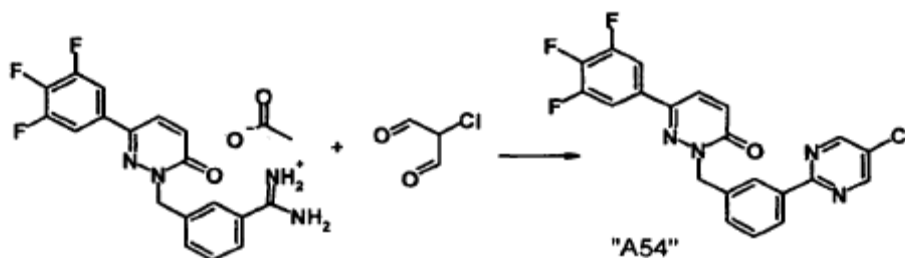
150 mg (0.334 mmol) de 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ácido carboxílico se disuelven en 2 ml de DMF y se mezclan con 75 μ l (0.67 mmol) de 4-metilmorfolina, 97 mg (0.50 mmol) de EDCI y 60 mg (0.43 mmol) de HOBt. Se agregan 51 mg (0.43 mmol) de histamina y la mezcla de reacción se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y el precipitado producido se succiona. El residuo se mezcla con acetonitrilo, se succiona nuevamente y el residuo se seca en vacío.

Rendimiento: 127 mg "A51", Rt. = 2.63 min (Método B), ESI 532.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A52"		547	2.85 B
"A53"		563	2.99 B

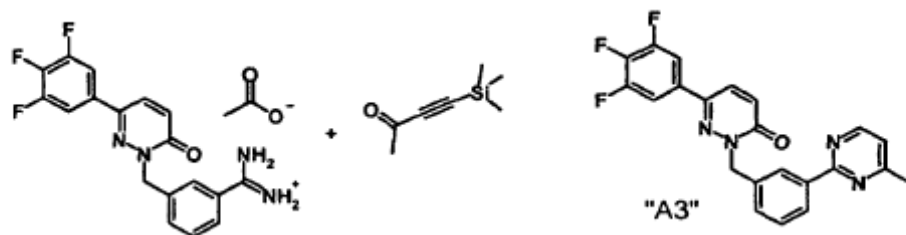
La producción de 2-[3-(5-cloro-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A54") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



- 5 250 mg (0.60 mmol) de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorfenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio-acetato se suspenden en 3 ml de piridina, se mezclan con 74 mg (0.66 mmol) de 2-cloromalonaldehído y se agitan 15 horas a 90°C. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se purifica mediante HPLC preparativo. Se obtiene "A54".

Ejemplo 19 (comparación)

La producción de 2-[3-(4-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A3") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema

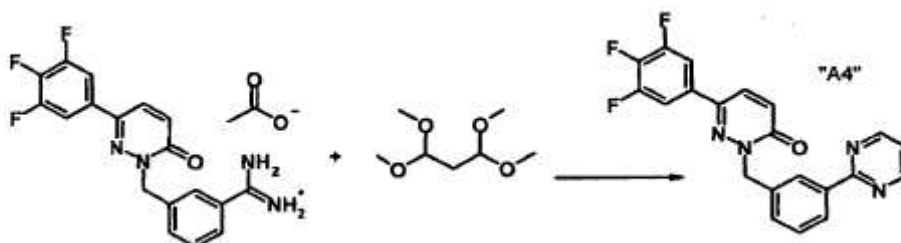


- 10 150 mg (0.36 mmol) de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorfenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio-acetato y 99.5 mg (0.72 mmol) de carbonato de potasio se suspenden en 5 ml de acetonitrilo, se mezclan con 42 mg (0.3 mmol) de 4-trimetilsilil-3-buten-2-ona y se calientan 45 minutos a 120°C en un reactor de microondas (Emrys Optimizer). La mezcla de reacción se filtra, se evapora y el residuo se purifica mediante HPLC preparativo.

- 15 Rendimiento: 16 mg "A3", sustancia sólida de color blanco, Rt. = 3.38 min (Método B), ESI-MS: 408.

Ejemplo 20 (comparación)

La producción de 2-(3-pirimidin-2-il-bencil)-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A4") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema

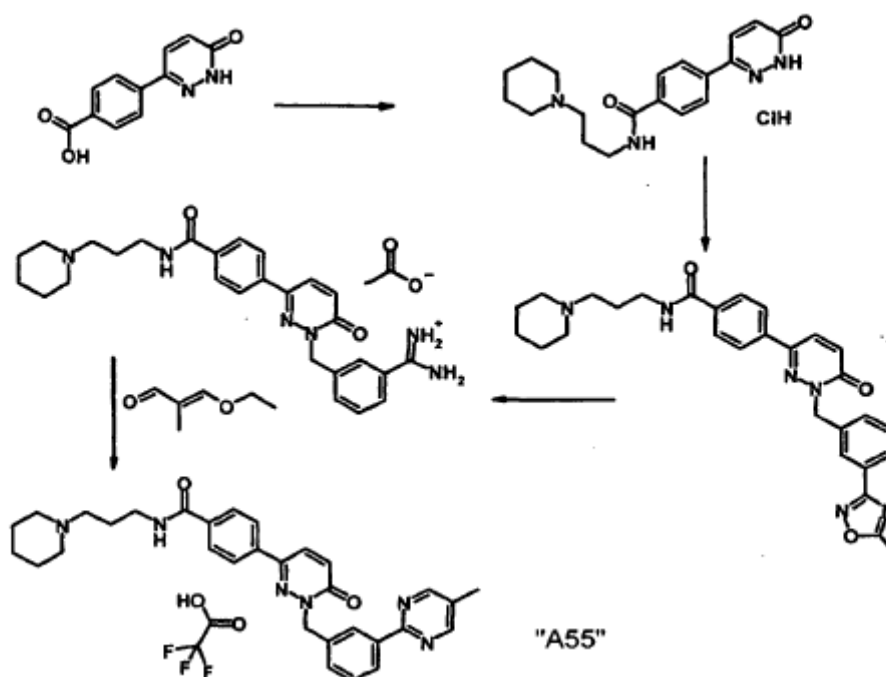


- 20 150 mg (0.36 mmol) de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorfenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio-acetato y 1.1 ml (6.6 mmol) de 1,1,3,3-tetrametoxi-propano se agitan 1 hora a 175°C. La mezcla de reacción se purifica directamente mediante HPLC preparativo.

Rendimiento: 23 mg de "A4", sustancia sólida de color blanco, Rt. = 3.28 min (Método B); ESI-MS: 395.

Ejemplo 21

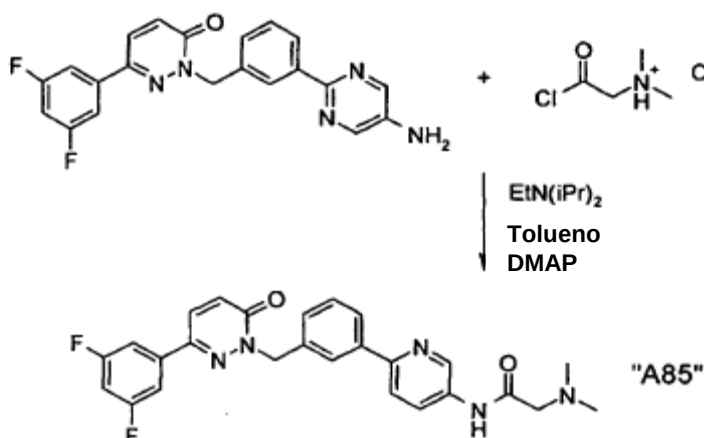
La producción de 4-{1-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-N-(3-piperidin1-ilpropil)-benzamida ("A55") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



- 5 1.5 g (6.94 mmol) de 4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-ácido benzoico (producción según la solicitud DE 10010422) se disuelven en 20 ml de DMF, se mezclan con 1.18 g (8.33 mmol) de 3-piperidino-propilamina, 1.56 ml (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 durante 18 horas a temperatura ambiente. La DMF se destila; el residuo se mezcla con 2 M NaOH. La mezcla se evapora y se mezcla con 100 ml de THF, se agita 1 hora, se filtra, se mezcla con 50 ml de éter y se mezcla con 10 ml de 4N HCl en dioxano. Se forma de este modo un aceite, el líquido sobrenadante se decanta, se mezcla una vez más con éter y se decanta nuevamente. El residuo oleoso se mezcla con 30 ml de isopropanol. Después de 3 días se forma un cristalizado que es succionado, lavado con isopropanol y secado. Rendimiento: 500 mg "A55", Rt. = 1.70 min, ESI 341.

Ejemplo 22

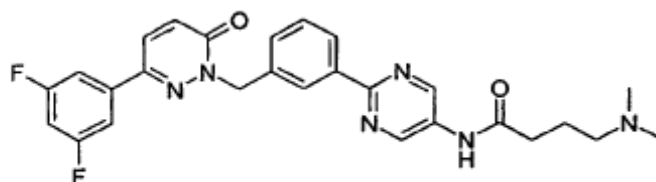
- 15 La producción de N-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-2-dimetilamino-acetamida ("A85") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



Trifluoracetato, ESI 477.

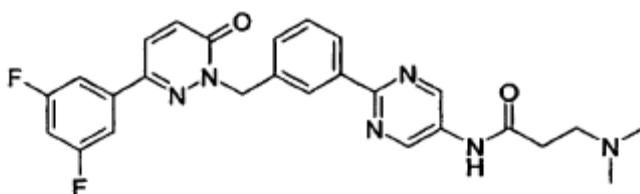
De forma análoga se obtienen los compuestos

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



"A87", ESI 505;

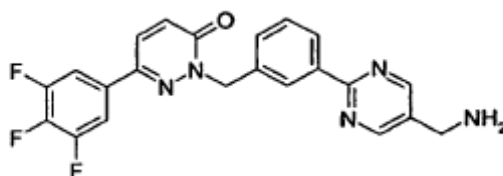
5 N-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-3-dimetilamino-propionamida



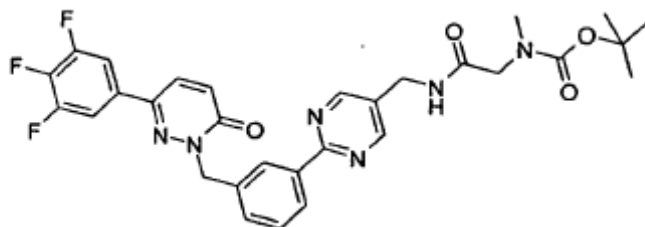
"A95", ESI 491.

Ejemplo 23

A través de la reacción de

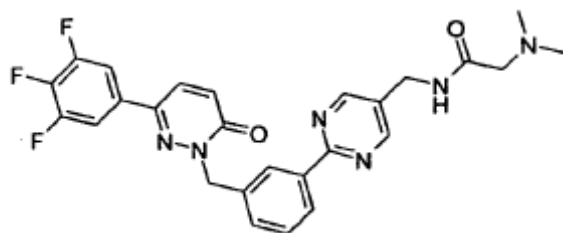


10 con Cl-CO-CH₂-N(CH₃)COO-terc.-butil, bajo condiciones estándar, después del procesamiento habitual, se obtiene



"A88", ESI 595.

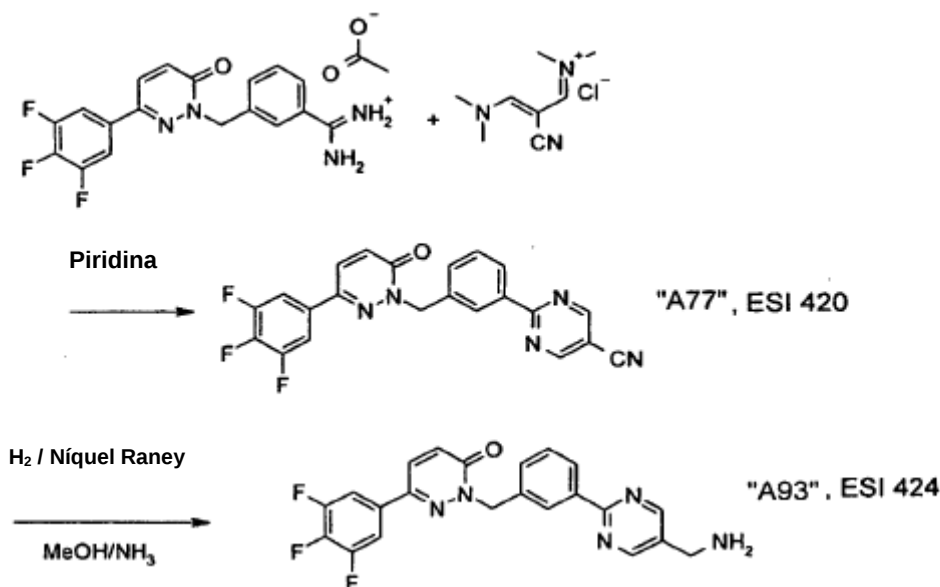
De forma análoga se obtiene el compuesto



"A89", ESI 509.

Ejemplo 24

La producción de 2-[3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5-carbonitrilo ("A77") y de 2-[3-(5-aminometil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A93") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



24.1 3.5 g (18.6 mmol) de 3-dimetilamino-2-ciano-2-propen-1-ilideno)-cloruro de dimetilamonio (producido de forma análoga a lo indicado en la solicitud US 3853946) se suspenden en 60 ml de piridina y se mezclan con 7,8 g (18.6 mmol) de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidoacetato. La suspensión se agita durante 4 horas a 100°C. Después de enfriarse hasta alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla se agita en 300 ml de agua, se succionan los cristales y se lava con agua. El residuo se seca en el armario de secado en vacío;

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

HPLC: Rt. = 3.34 min (Método C); LC-MS: 420 (M+H).

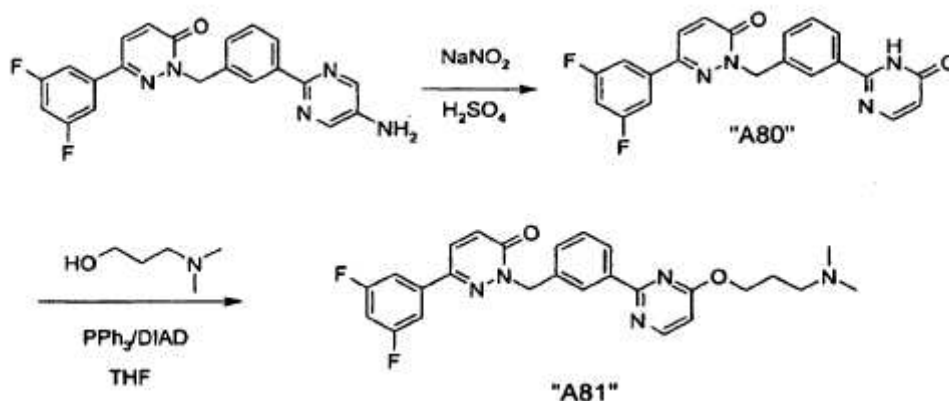
24.2 2.9 g (6.9 mmol) de 2-[3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidina-5-carbonitrilo ("A77") se disuelven en 60 ml de THF y 60 ml de metanol y se mezclan con 2 g de níquel Raney. A continuación se hidrogena 6 horas a presión normal bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se succiona, se lava con THF y el filtrado se concentra.

Rendimiento: 2.9 g de "A93", sustancia sólida de color amarillo claro; HPLC: 2.53 min (Método C)

LC-MS: 424 (M+H).

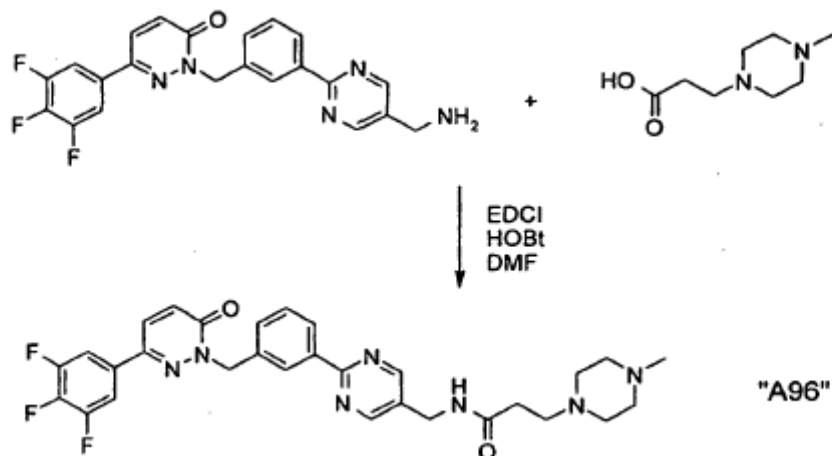
Ejemplo 25

La producción de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A80"), ESI 393, y de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A81") hidrocloreto, ESI 478, se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



Ejemplo 27

La producción de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-propionamida ("A96"), ESI 578, se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



5

169 mg (0.4 mmol) de 2-[3-(5-aminometil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorfenil)-2H-piridazin-3-ona y 83 mg (0.48 mmol) de 3-(4-metilpiperazin-1-il)ácido propanoico se suspenden en 2 ml de DMF y se mezclan con 90 µl (0.8 mmol) de N-metilmorfolina, 116 mg (0.60 mmol) de EDCI y 72 mg (0.52 mmol) de HOBT y se agitan durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con 10 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. El producto crudo se cristaliza con éter.

10

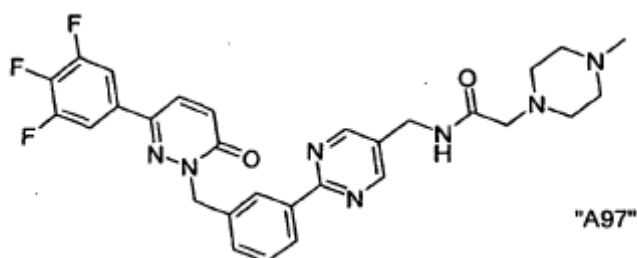
Rendimiento: 104 mg de "A96", sustancia sólida de color beige; HPLC: Rt. = 2.49 min

LC-MS: 578 (M+H).

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

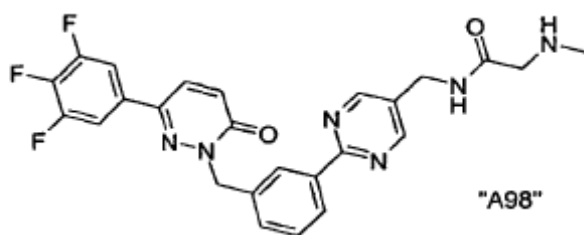
2-((4-metil-piperazin-1-il)-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-acetamida, ESI 564,

15



2-metilamino-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-trifluoracetato, ESI 495

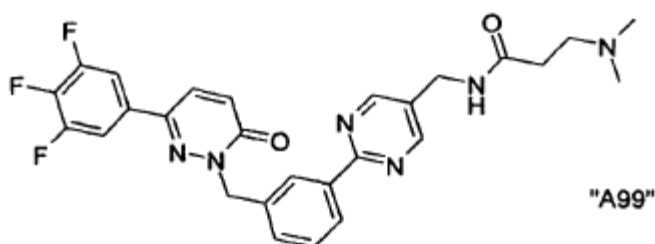
acetamida,



:

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

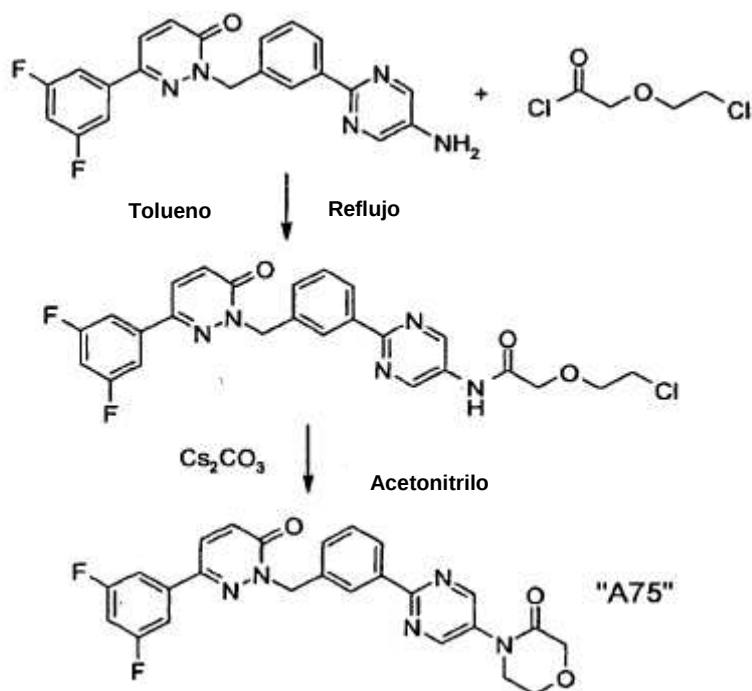
ilmetil)-propionamida



Ejemplo 28

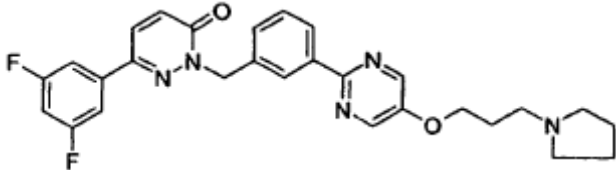
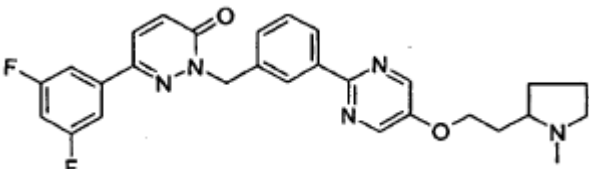
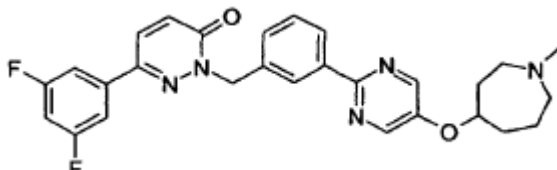
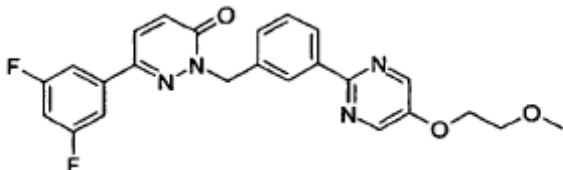
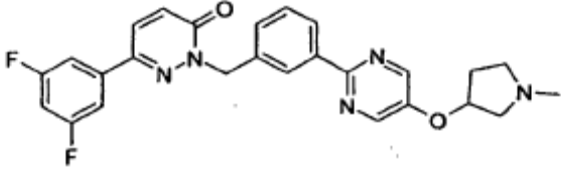
La producción de

10 4-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-morfolin-3-ona ("A75") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema

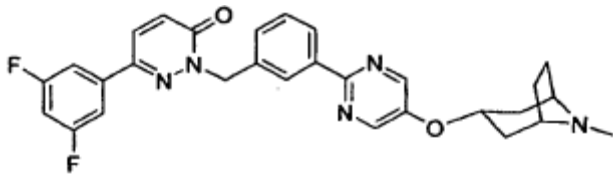
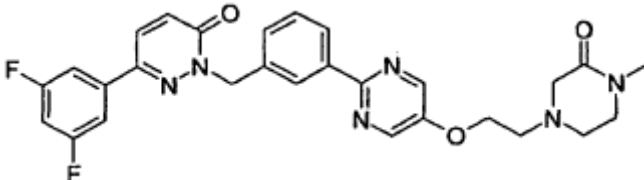
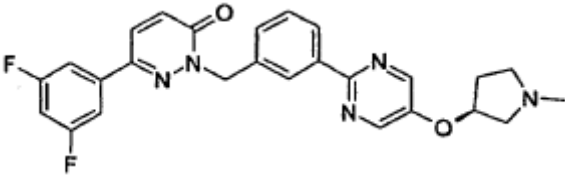
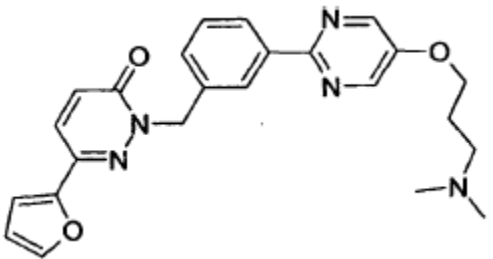


Ejemplo 31

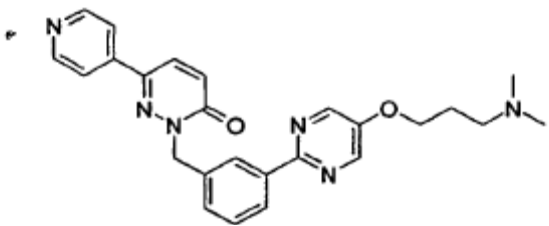
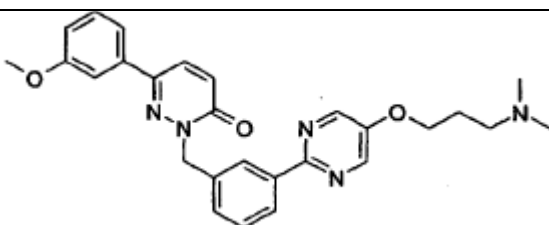
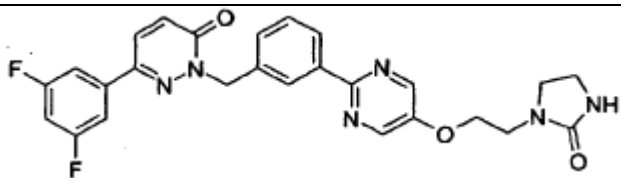
De forma análoga al ejemplo 10 se obtienen los siguientes compuestos

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A114"		504	
"A115"		504	
"A116"		504	
"A117"		451	
"A118"	 Trifluoracetato	476	

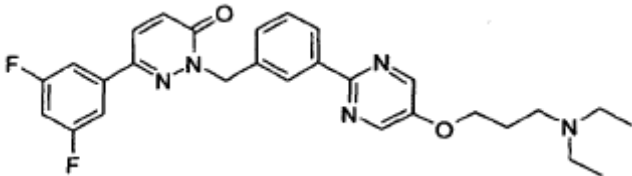
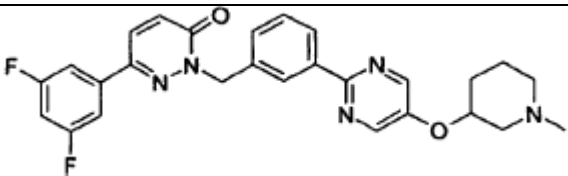
(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A119"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato 	516	
"A120"		533	
"A121"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato 	476	
"A122"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato	476	
"A123"		432	

(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A124"		443	
"A125"	 Trifluoracetato	472	
"A126"		505	
"A127"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreuro	490	
"A128"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	520	

(continuación)

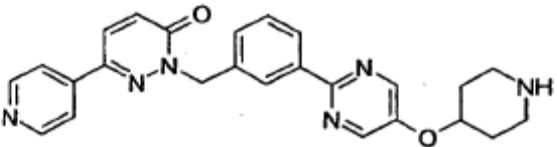
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A129"	 Trifluoroacetato	506	
"A130"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, Hidrocloruro	506	
"A131"		490	

Ejemplo 32

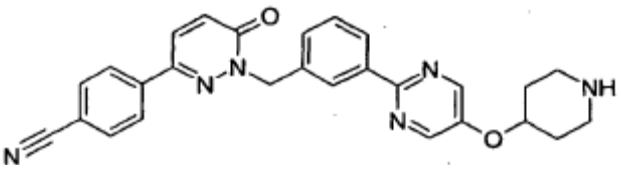
- 5 De forma análoga al ejemplo 10, con una disociación subsiguiente de Boc, se obtienen los siguientes compuestos

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A132"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(4-metilamino-butoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreuro	478	
"A133"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(3-metilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreuro	464	
"A134"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreuro	476	

(continuación)

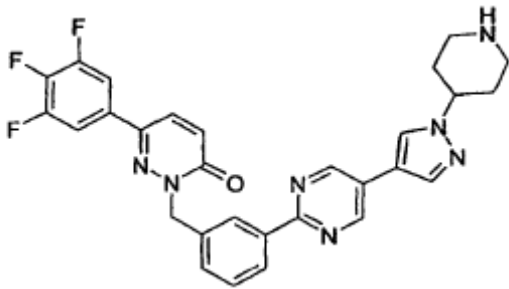
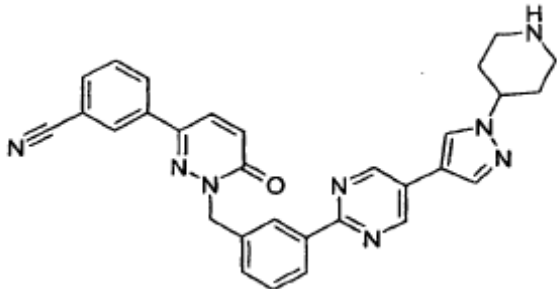
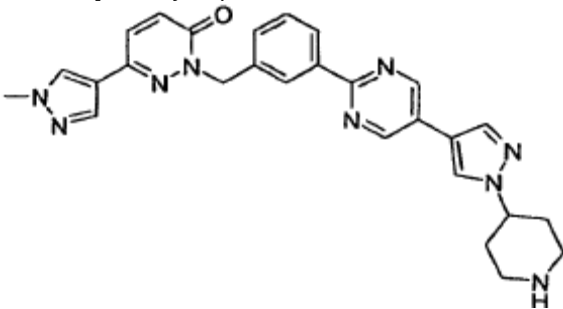
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A135"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(3-etilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreto	478	
"A136"	2-{3-[5-(2-amino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,5-difluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreto	436	
"A137"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreto	476	
"A138"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreto	490	
"A139"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	462	
"A140"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	462	
"A141"	6-(3,5-difluor-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	

(continuación)

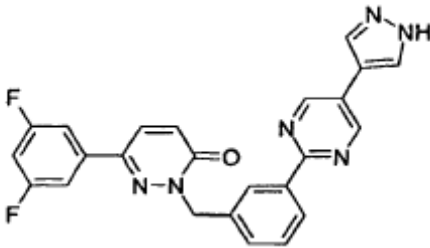
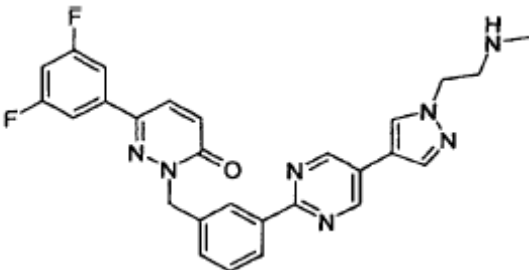
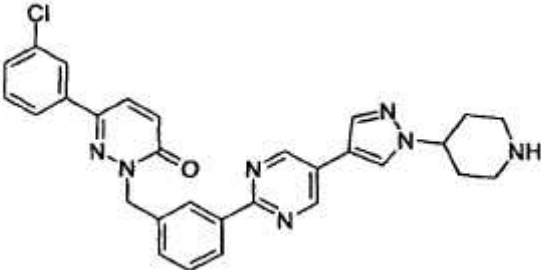
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A143"	4-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo 	465	
"A144"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo	465	
"A145"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato	505	
"A146"	6-(3,5-difluor-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)-benzonitrilo	494	
"A148"	6-(3-fluor-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	472	

Ejemplo 33

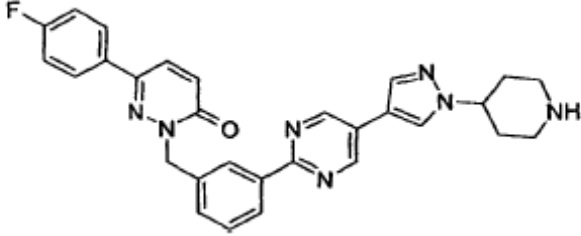
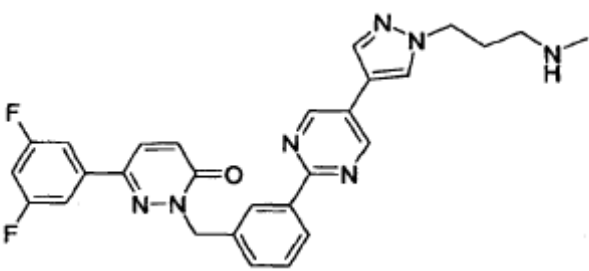
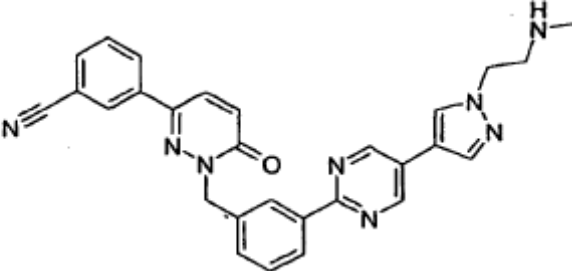
- 5 De forma análoga al ejemplo 12, con una disociación subsiguiente de Boc, se obtienen los siguientes compuestos

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A149"	2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona 	544	
"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)-benzonitrilo 	515	
"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,  Trifluoracetato	494	
"A152"	6-(3-metoxi-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato	520	

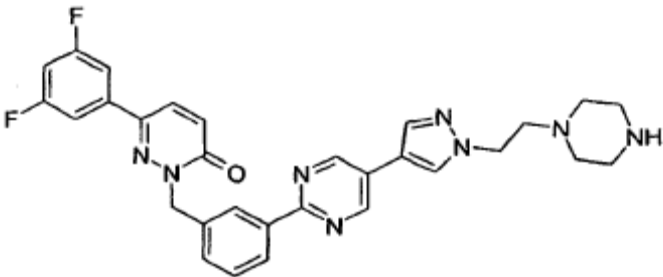
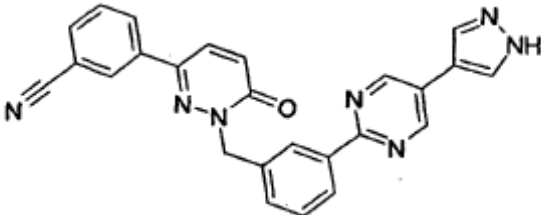
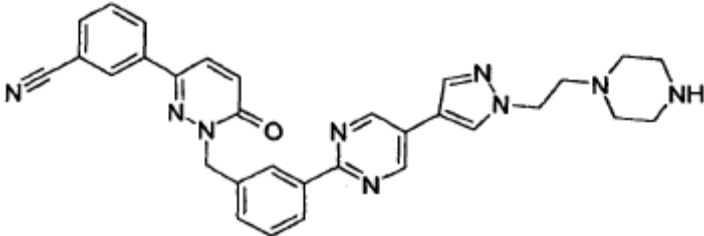
(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A153"	6-(3-fluor-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	508	
"A154"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 	443	
"A155"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-[1-(2-metilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreuro 	500	
"A156"	6-(3-cloro-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona,  Hidrocloreuro	524	

(continuación)

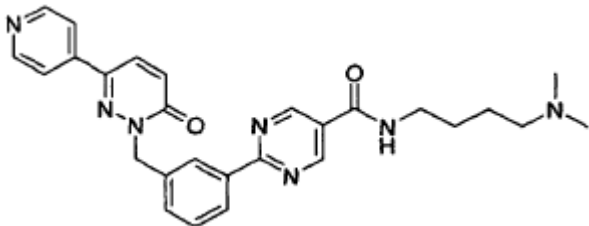
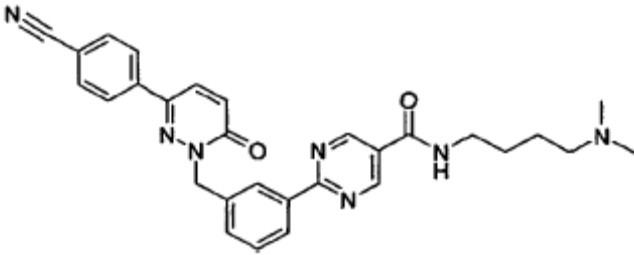
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A157"	 Hidrocloruro	508	
"A158"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[1-(3-metilamino-propil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2Hpiridazin-3-ona, hidrocloruro 	514	
"A159"	3-[1-(3-{5-[1-(2-metilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-benzonitrilo  benzonitrilo	489	
¹ H- NMR (d ₆ - 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, 1H), 7.58 (m, 2 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (dt, J ₁ = 7.5 Hz, J ₂ = 1.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.32 (dt, J ₁ = 7.5 Hz, J ₂ = 1.2 Hz, 1H), 8.38 (dt, J ₁ = 6.5 Hz, J ₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.53 (bs, 1H), 9.20 (s, 2H)			

(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A160"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2Hpiridazin-3-ona 	555	
"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- NMR (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, 1H), 8.33 (dt, J ₁ = 6.5 Hz, J ₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.44 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 9.18 (s, 2H), 13.2 (bs, 1H)			
"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	

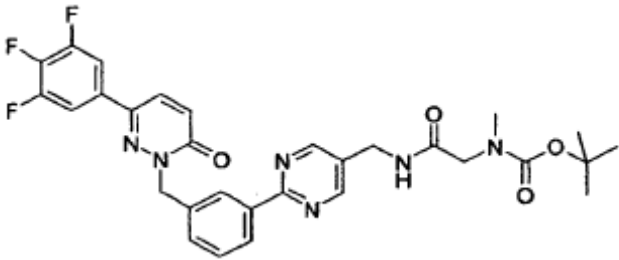
Ejemplo 34

5 De forma análoga al ejemplo 16 se obtienen los siguientes compuestos

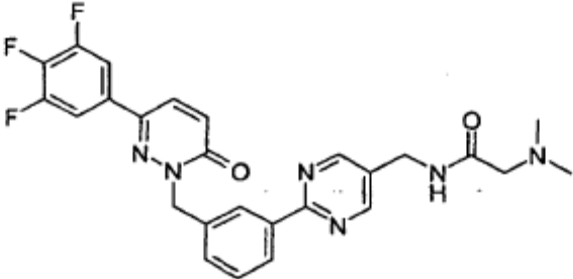
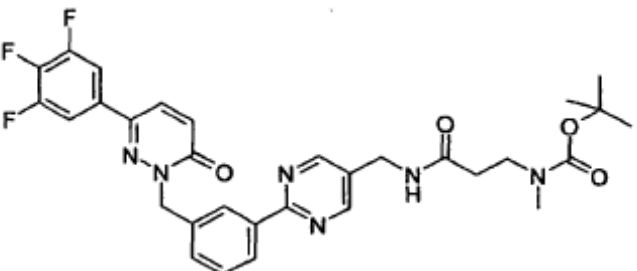
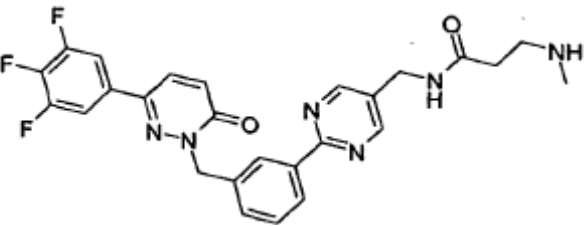
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
"A163"	2-[3-(6-oxo-3-piridin-4-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-ácido carboxílico-(4-dimetilamino-butil)- amida, trifluoracetato 	484	
"A164"	2-{3-[3-(4-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ácido carboxílico-(4- dimetilamino-butil)-amida, trifluoracetato 	508	

Ejemplo 35

De forma análoga al ejemplo 27 se obtienen los siguientes compuestos

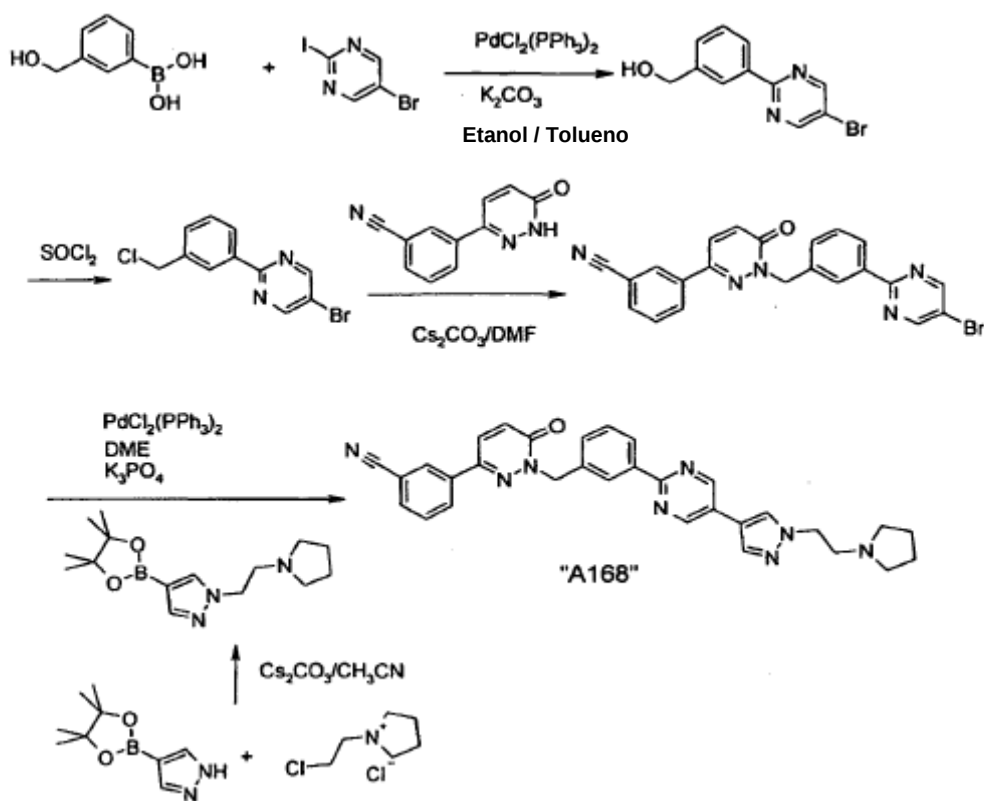
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método B
"A165"		595	3.18

(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. en minutos) Método
A través de la disociación de Boc, se obtiene el compuesto "A98".			
"A166"		509	2.59
"A167"		631 (M+Na)	3.22
A través de la disociación de Boc, se obtiene el compuesto "A168", trifluoracetato, ESI 509			
			

Ejemplo 36

- 5 La producción de 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") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



36.1 Una solución de 95.0 g (332 mmol) de 5-bromo-2-iodopirimidina en 325 ml de tolueno, mantenida bajo nitrógeno, se mezcla con una solución de 70.0 g (660 mmol) de carbonato de sodio en 325 ml de agua y la mezcla se calienta hasta alcanzar 80° C. Se agregan 2,3 g (3,3 mmol) de bis(trifenilfosfina)-paladio(II)-cloruro y a continuación se agrega a modo de goteo una solución de 50,0 g (329 mmol) de 3-(hidroximetil)-ácido fenilborónico en 650 ml de etanol. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se mezcla con 1 l de acetato de etilo y 1 l de agua. La fase orgánica se separa, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recrystaliza desde 2-propanol: [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol como cristales de color amarillo claro; ESI 265,267.

36.2 A 159 ml (2.19 mol) de cloruro de tionilo, mantenido a 30° C, se agregan mediante agitación, en forma de porciones, 116 g (438 mmol) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora. El residuo se absorbe en tolueno y se evapora nuevamente. Este procedimiento se repite tres veces. El residuo se recrystaliza desde tolueno: 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina como cristales incoloros; F. 148°C; ESI 283, 285, 286.

36.3 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 mezcla con 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 24 horas a 40° C. La mezcla de reacción se agrega a 600 ml de agua. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío: 3-[1-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo como cristales de color beige, ESI 444, 446.

36.4 Una solución de 10.0 g (50.5 mmol) de pirazol-4-ácido borónico - éster de pinacol se disuelve en 100 ml de acetonitrilo y se mezcla con 17.5 g (101 mmol) de N-(2-cloroetil)-pirrolidina-hidrocloruro y 49.4 g (152 mmol) de carbonato de cesio. La suspensión producida se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se succiona y se lava con acetonitrilo. El filtrado se evapora se distribuye entre acetato de etilo y una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se evapora: 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como aceite de color naranja claro que cristaliza de forma gradual;

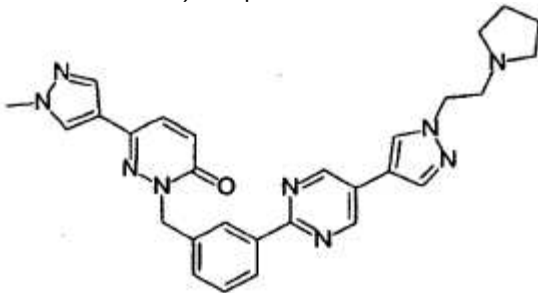
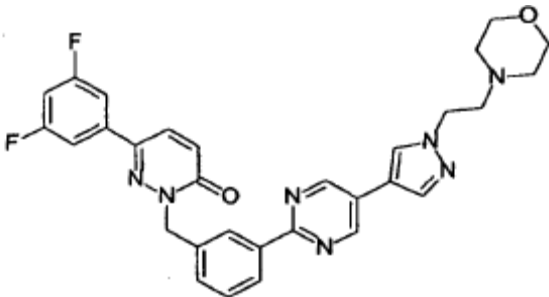
¹H- NMR (d₆- DMSO): δ[ppm] = 1.25 (s, 12H), 1.65 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.93 (s, 1H).

36.5 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)-1 H-pirazol

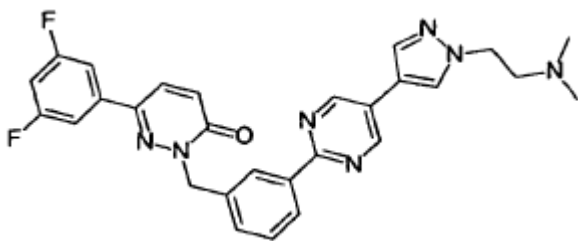
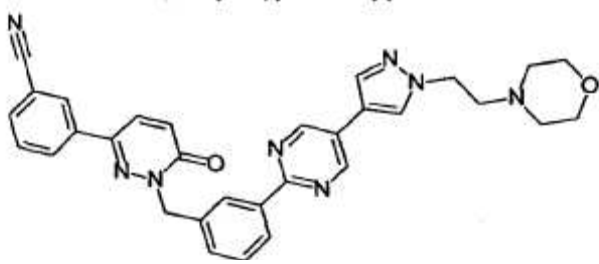
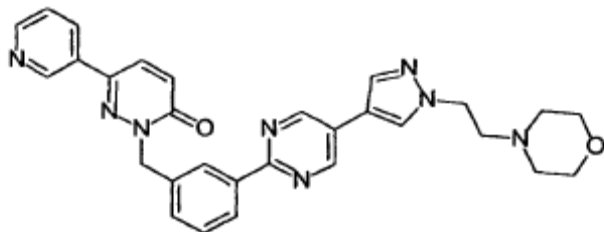
(contenido 87%) y 2.00 g (9.42 mmol) de fosfato de tripotasio-trihidrato en 20 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta bajo nitrógeno hasta alcanzar 85° C. Se agregan a continuación 264 mg (0,377 mmol) de bis(trifenilfosfina)-paladio(II)-cloruro, se agregan 79 ml (0.57 mmol) de trietilamina y se agita durante 18 horas a 85° C. La mezcla de reacción se mezcla con 30 ml de diclorometano y se succiona mediante diatomita. El filtrado se mezcla con 100 ml de agua, 20 ml de 2 N NaOH y 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol: 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 de color beige; ESI 529;

¹H- NMR (d₆- 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, 1 H), 7.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.19 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.33 (dt, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 1. 8 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 1.8Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.48 (bs, 1 H), 9.14 (s, 2H).

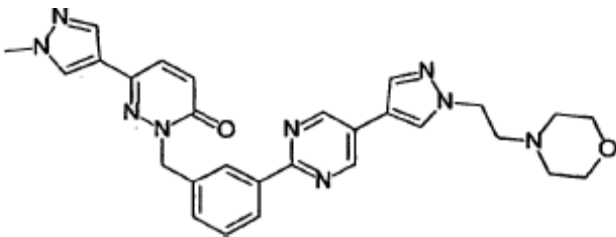
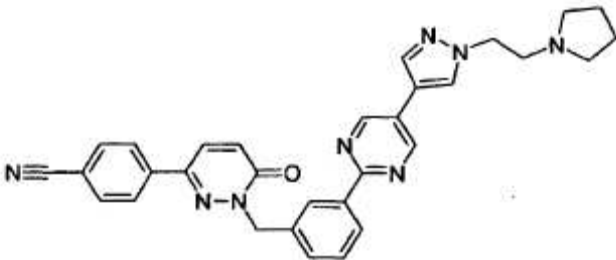
De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A169"	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 	508
¹H- NMR (d₆- 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, 1H), 8.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.14 (s, 2H).		
"A170"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 	556

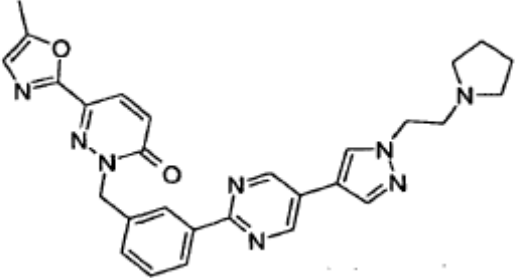
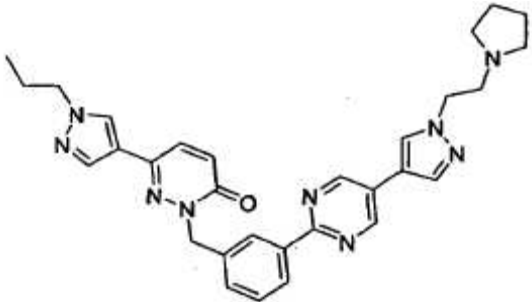
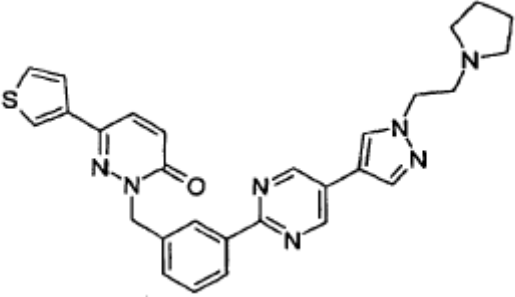
(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	
"A171"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 	514	
"A172"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[1-(3-dimetilaminopropil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona	528	
"A173"	6-(3,5-difluor-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)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo 	545	
¹ H- NMR (d ₆ - 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, 1H), 7.93 (dt, J ₁ = 7.7, J ₂ = 1.3 Hz, 1H), 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, 1H), 8.38 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.13 (s, 2H)			
"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, trifluoracetato 	521	

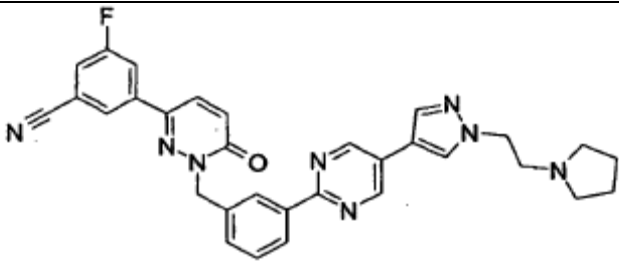
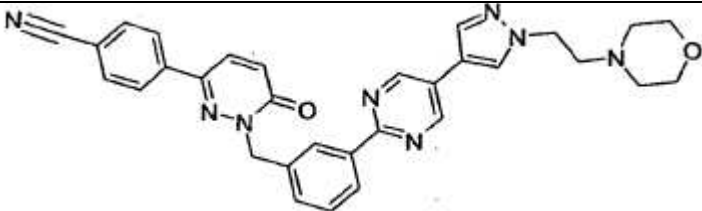
(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	
"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, trifluoracetato	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, trifluoracetato	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, hidrocloreuro	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- NMR (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, 12H), 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, 1 H), 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-il]-benzonitrilo	529	
			
¹ H- NMR (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	

(continuación)

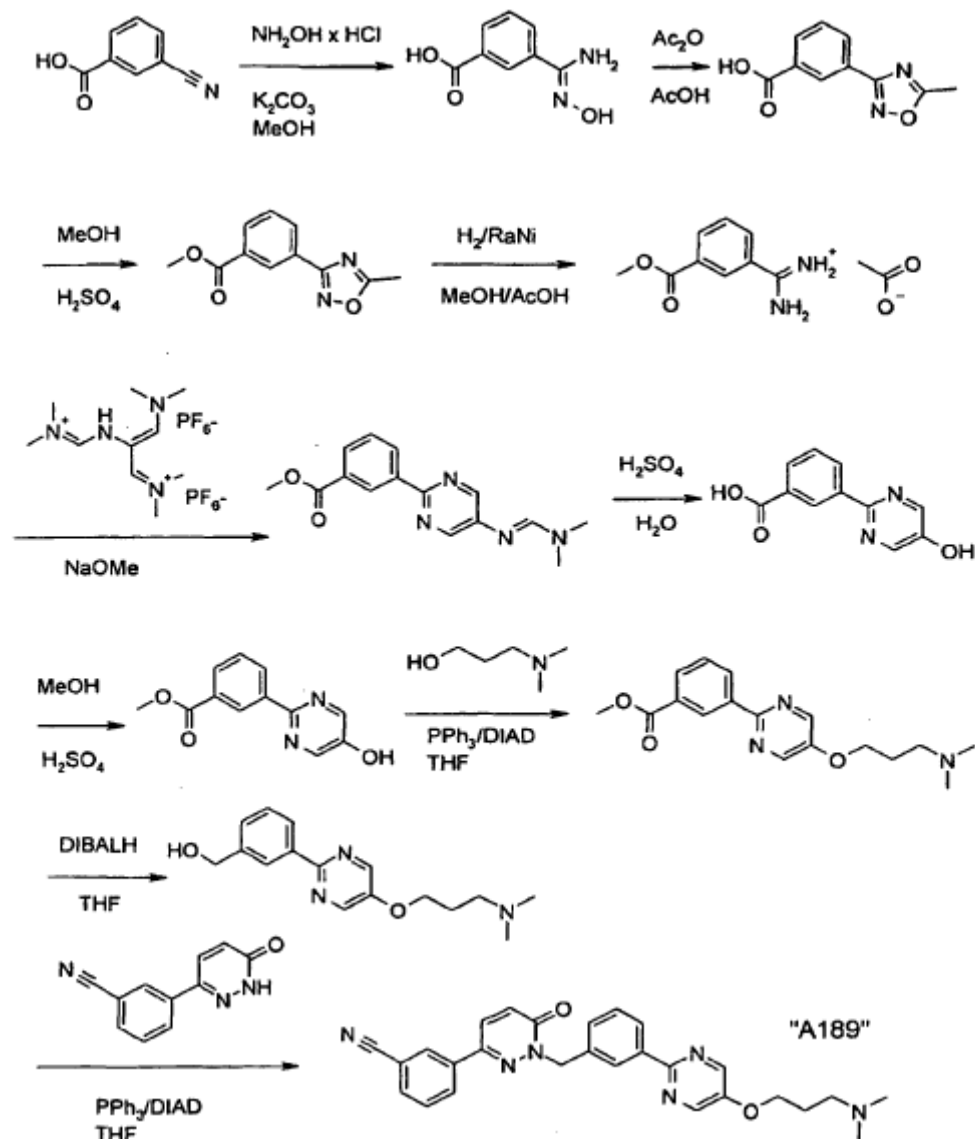
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A183"	6-(4-metansulfonil-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona	598
"A184"	6-(5-metil-oxazol-2-il)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 	509
"A185"	6-(3-fluor-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

(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	
"A188"			
"A188a"			

Ejemplo 37

5 La producción del compuesto 3-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A189") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



37.1 A una solución de 500 g (3.40 mol) de 3-ciano-ácido benzoico en 8 l de metanol, mantenida a 30° C, se agregan a modo de porciones, mediante agitación, 1382 g (10.0 mol) de carbonato de potasio. A continuación, a una temperatura interna de 40 - 45° C, se agregan 695 g (10.0 mol) de cloruro de hidroxilamonio en porciones reducidas. La mezcla de reacción se calienta 15 horas hasta alcanzar el punto de ebullición. La mezcla de reacción se concentra en vacío, el residuo se disuelve en agua y se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 37 % en peso. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío: 3-(N-hidroxycarbamimidoilo)-ácido benzoico como cristales incoloros; ESI 181.

37.2 Una mezcla de 614 g (3.41 mol) de 3-(N-hidroxycarbamimidoilo)-ácido benzoico, 756 ml (8.0 mol) de anhídrido de ácido acético y 2 l de ácido acético se calienta 14 horas a una temperatura de 118° C. La mezcla de la reacción se enfría hasta alcanzar 6° C y se succiona. El residuo se absorbe en 2 l de agua, se succiona y se lava bien con agua. El residuo se recrystaliza desde etanol/agua: 3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-ácido benzoico como cristales incoloros; F. 225° C; ESI 205.

37.3 Una suspensión de 30.0 g (147 mmol) de 3-(5-metil-[1,2,4]oxa-diazol-3-il)-ácido benzoico en 150 ml de metanol se mezcla con 7.83 ml (147 mmol) de ácido sulfúrico concentrado y se calienta 18 horas hasta el punto de ebullición. La mezcla de reacción se enfría en el baño de hielo, se mezcla con agua, se succiona y se lava con agua: 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil benzoato como cristales incoloros; ESI 219.

37.4 Una solución de 327 g (1.47 mol) de 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil benzoato en 3 l de metanol se mezcla con 150 ml de ácido acético, 150 ml de agua y 50 g de níquel humedecido con agua y se hidrogena 18 horas a

temperatura ambiente y presión normal. El catalizador se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se absorbe en terc.-butil metil-éter, se calienta hasta el punto de ebullición y se succiona. El residuo se seca en vacío:

3-metoxycarbonilbenzamidinio-acetato como cristales incoloros; ESI 179.

5 37.5 A una suspensión de 259 g (1.09 mol) de -metoxycarbonilbenzamidinio-acetato y 528 g (1.08 mol) de ({2-dimetilamino-1-[dimetilamonioetil]-vinilamino}-metileno)-dimetil-amonio-di-hexafluorofosfato (producido según C. B. Dousson y otros, Synthesis 2005, 1817) en 1 l de metanol se agregan a modo de goteo, mediante agitación, 2.2 l de una solución de metanolato de sodio 1.5 M preparada en el momento. A continuación, la mezcla de reacción se calienta dentro de 40 minutos a 60°C y se mantiene a esa temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluye con 10 l de diclorometano y se lava tres veces, cada vez
10 con 5 l de agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recrystaliza desde acetato de etilo: 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)- pirimidin-2-il]-metil benzoato como cristales de color beige; F. 140° C, ESI 285

15 37.6 Una suspensión de 103.5 g (364 mmol) de 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-metil benzoato en 1.3 l de agua se mezcla con 160 ml (2.88 mol) de ácido sulfúrico concentrado y se calienta 4 horas hasta el punto de ebullición. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluye con agua y se succiona. El residuo se lava con agua y se seca en vacío: 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-ácido benzoico como cristales de tono amarronado; ESI 217.

20 37.7 Una suspensión 88.0 g (366 mmol) de 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-ácido benzoico en 1.4 l de metanol se mezcla con 32.7 ml (445 mmol) de cloruro de tionilo y se calienta 2 horas hasta alcanzar 80° C. A continuación se agregan 20 ml (276 mmol) de cloruro de tionilo y después de 2 horas se agregan nuevamente 10 ml (138 mmol) de cloruro de tionilo. Después de cada adición la mezcla de reacción se agita 2 horas a 80° C. La mezcla de reacción se concentra en vacío a un volumen de aproximadamente 300 ml. El precipitado producido se filtra y se seca en vacío: 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-metil benzoato como cristales de tono amarronado; ESI 231.

25 37.8 Una solución de 6.1 g (26.5 mmol) de 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-metil benzoato, 10.5 g (39.8 mmol) de trifenilfosfina y 4.76 ml (39.8 mmol) de 3-(dimetilamino)-1-propanol en 200 ml de THF, mantenida bajo nitrógeno, es enfriada en el baño de hielo y lentamente mediante agitación se agregan a modo de goteo 8.21 ml (39.8 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción, después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se evapora en vacío. El residuo se distribuye entre diclorometano y una solución saturada acuosa de bisulfato de potasio. La fase acuosa se separa, es llevada a un valor pH de 12 con sosa cáustica saturada acuosa y es extraída dos veces con diclorometano. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-metil benzoato como cristales incoloros; ESI 316.

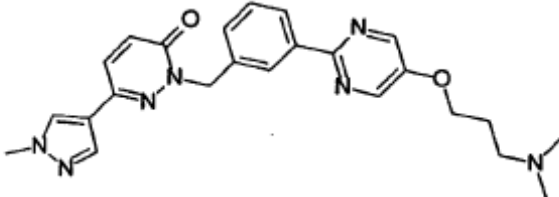
35 37.9 A una solución de 12.6 g (40.0 mmol) de 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin- 2-il]-metil benzoato en 200 ml de THF, mantenida bajo nitrógeno, se agregan a modo de goteo, mediante agitación, 200 ml de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en THF. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente se agregan a modo de goteo 10 ml de una solución saturada acuosa de sulfato de sodio. El precipitado producido se succiona y se lava con diclorometano. El filtrado se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo se absorbe en una mezcla de dietil éter y petroléter. El precipitado producido se succiona, se lava con petroléter y se seca en vacío: {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil]-metanol como cristales incoloros; F. 95 - 97 °C; ESI 288.

40 37.10 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 mezcla con 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. La suspensión producida se enfría en el baño de hielo y lentamente a modo de goteo se agregan 4.96 ml (24.0 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente se agregan terc. butil metil éter y 1 N de ácido clorhídrico acuoso. La fase acuosa se separa y se lava tres veces con terc. butil metil éter. La fase acuosa es llevada a un valor pH de 14 con 2 N de sosa cáustica y es extraída dos veces con diclorometano. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel 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;

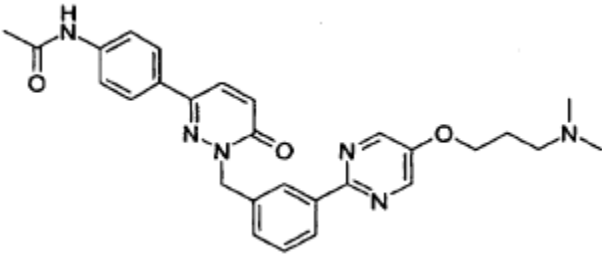
50 ¹H- NMR (d₆- DMSO): δ[ppm] = 1.89 (quintett, J = 6.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.37 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.16 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (dt, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8.23 (m, 2H), 8.37 (t, J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

De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

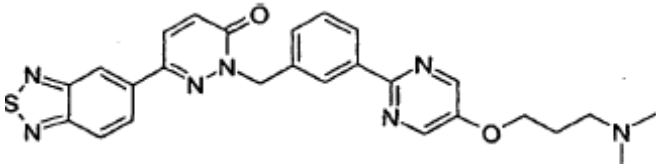
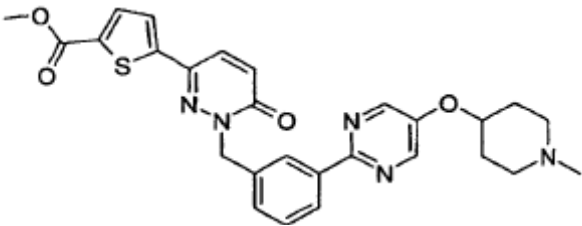
"A 114", "A24",

Nº del 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, trifluoracetato	446
		
"A191"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3-fluorfenil)-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreuro	460
"A192"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-tiazol-2-il-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreuro	449
"A193"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-fenil-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreuro	442
"A194"	4-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, hidrocloreuro	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, trifluoracetato	432
"A197"	6-(3,4-difluor-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreuro	478
"A198"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-metanesulfonil-fenil)-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreuro	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, hidrocloreuro	524
"A200"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato	443
"A201"	6-(3-bromo-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato	521
"A202"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluor-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, trifluoracetato	502
"A204"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreuro	490

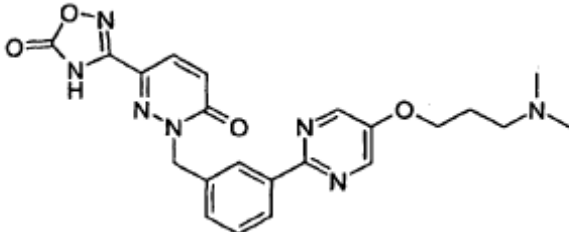
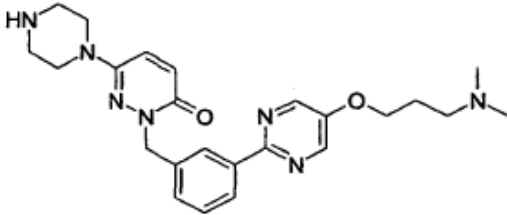
(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	
"A205"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-metoxifenil)-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreuro	472	
"A206"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3-trifluormetil-fenil)-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreuro	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-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	446	
"A210"	6-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	494	
¹ H- NMR (d ₆ - DMSO): δ[ppm] = 1.89 (quintett, 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, 1H), 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, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.62 (s, 2H)			
"A211"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-fluor-3- metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreuro	490	
"A212"	6-(4-cloro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	476	
"A213"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4' fluorfenil)-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	
"A215"	N-[4-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo1,6-dihidropiridazin-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	

(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	
"A217"	6-benzo[1,2,5]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, trifluoracetato	432	
"A219"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreto	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, hidrocloreto	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, trifluoracetato	532	
"A225"	5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-éster metílico de ácido carboxílico, trifluoracetato 	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- NMR (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, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.06 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.44 (dt, J ₁ = 7.3 Hz, J ₂ = 1.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.65 (s, 2H)			

(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	
"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, trifluoracetato 	450	
"A228"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piperazin-1-il-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato  [La producción se desarrolla mediante el compuesto protegido por Boc y subsiguiente disociación del grupo Boc]	450	

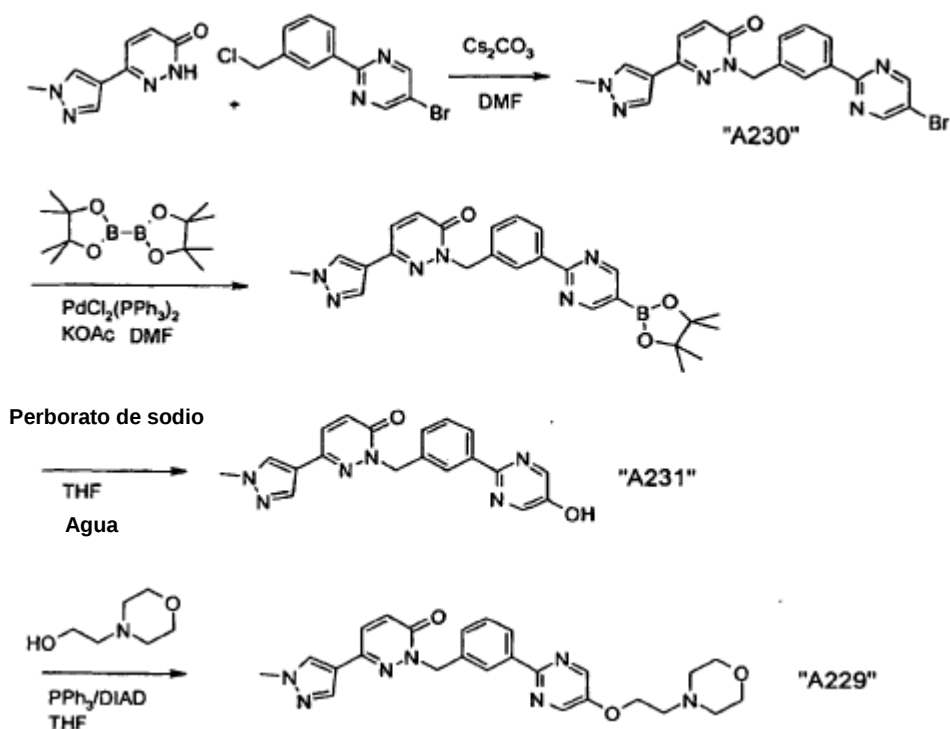
Ejemplo 38

5 La producción de los compuestos

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-bromo-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-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A231") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



38.1 Una suspensión de 7.68 g (43.6 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en 90 ml de DMF se mezcla con 12.4 g (43.6 mmol) de 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina y 14.2 g (43.6 mmol) de carbonato de cesio y se agita 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agrega a 400 ml de agua. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío; 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona como cristales de color mostaza; F. 184° C; ESI 423, 425.

38.2 Una suspensión de 14.0 g (33.0 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en 65 ml de DMF se mezcla con 10.9 g (42.9 mmol) de bis(pinacolato)diboro y 9.72 g (99.0 mmol) de acetato de potasio, y se calienta bajo nitrógeno hasta alcanzar 70° C. Después de agitar 15 minutos a esa temperatura se agregan 695 mg (0.99 mmol) de bis(trifenilfosfina)-paladio(II)-cloruro y la mezcla de reacción se agita 18 horas a 70° C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se agregan agua y diclorometano, se filtra mediante diatomita y la fase orgánica se separa. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio, se evapora y el residuo recrystaliza desde 2-propanol: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona como cristales de color gris; F. 204° C;

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

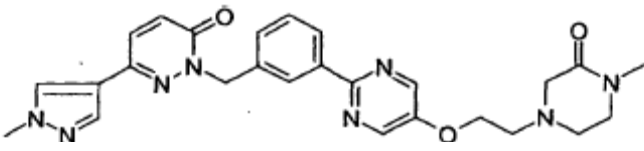
38.3 A una suspensión de 13.4 g (28.4 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona en 55 ml de THF y 55 ml de agua se agregan bajo refrigeración por hielo, a modo de porciones, 8.50 g (85.1 mmol) de perborato de sodio y se agita 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se succiona mediante diatomita. El filtrado se concentra en vacío a aproximadamente la mitad del volumen original y se lleva a un valor de pH de 1 con 2 N ácido clorhídrico. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío: 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona como cristales de color levemente beige; F. 239° C; ESI 361.

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 de forma sucesiva 394 mg (1.50 mmol) de trifenilfosfina y 242 μl (2.00 mmol) de 4-(2-hidroxietil)morfolina. Bajo refrigeración por hielo se agregan lentamente a continuación a modo de goteo 294 μl (1.50 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La solución producida se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora en vacío y el residuo oleoso se disuelve en 2-propanol. La sustancia sólida que se produce después de un tiempo se succiona, se lava con 2-propanol y terc.-butil metil éter y se seca en 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;

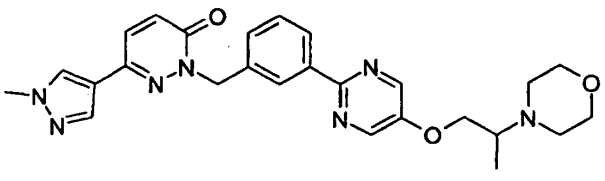
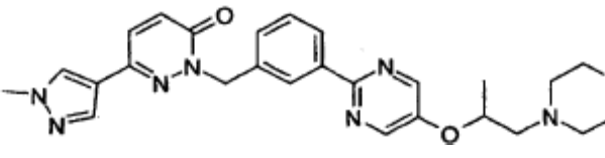
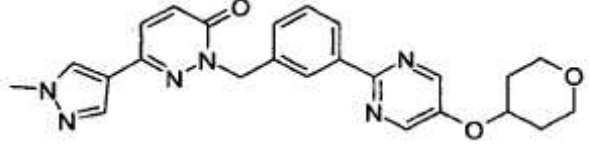
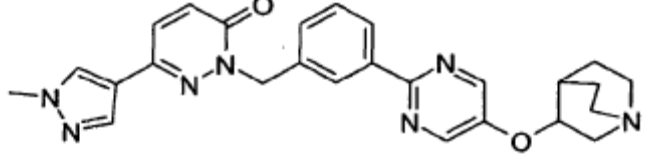
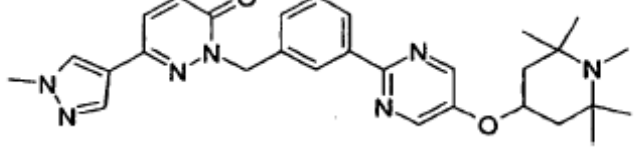
¹H- NMR (d₆- DMSO): δ[ppm] = 2.48 (m, 4H), 2.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.30 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.05 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.43 (dt, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.22 (dt, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1H), 8.28 (bs, 1 H), 8.64 (s, 2H).

A través de la formación de la sal, a partir de "A229", se obtiene el sulfonato de p-tolueno y el fosfato.

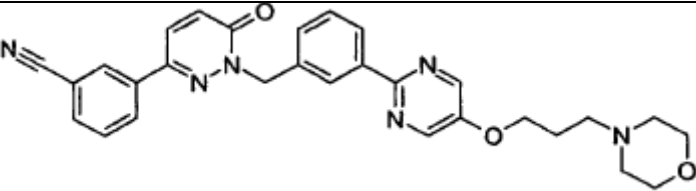
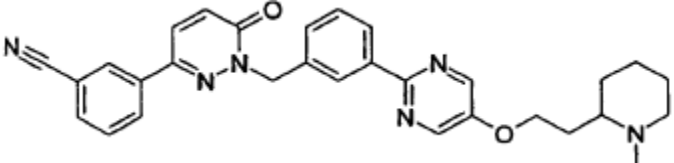
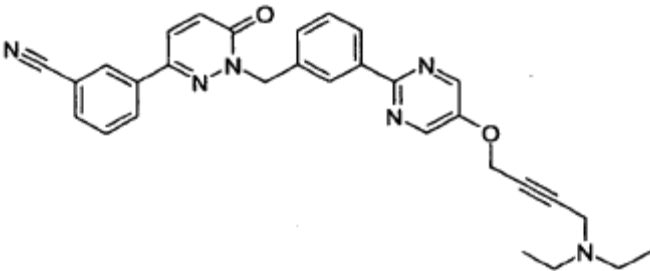
5 De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

Nº del 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, hidrocloreto (de "A229")	474
("A233")	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreto (de "A237")	472
("A234")	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato (de "A237")	472
"A235"	6-(3-fluor-fenil)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-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, dihidrocloreto (de "A229")	474
"A237"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	472
"A238"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-il-oxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-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)-2H-piridazin-3-ona	433
"A241"	2-{3-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	419
"A242"	2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-propil-1H-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-1H-pirazol-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, trifluoracetato	488

(continuación)

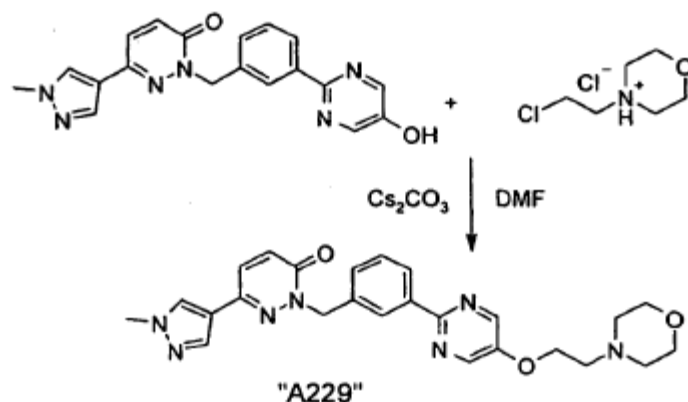
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A246"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato 	488
"A247"	2-{3-[5-(1-metil-2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato 	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"	 Trifluoracetato	514

(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A310"	 Trifluoracetato	509
"A312"	 Trifluoracetato	507
"A314"	 Trifluoracetato	505

Ejemplo 39

Producción alternativa de "A229"

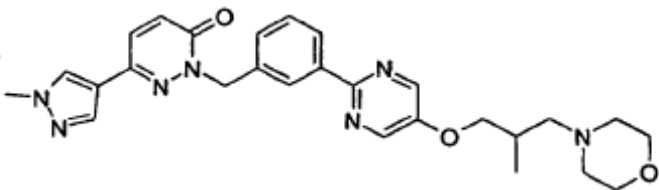
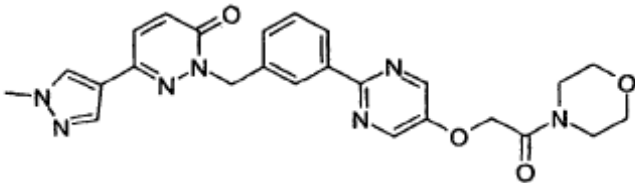
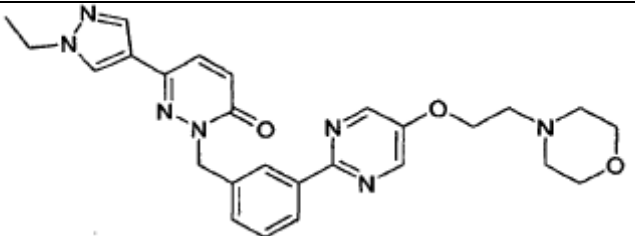


5

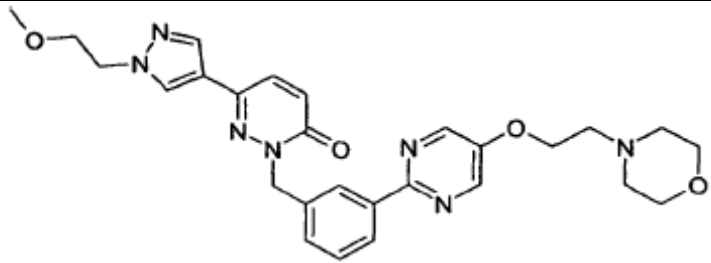
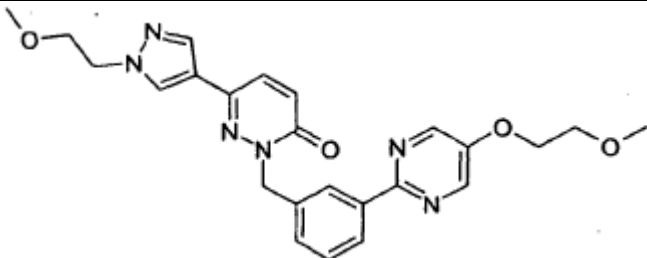
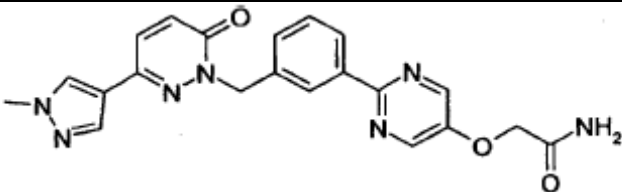
Una suspensión de 360 mg (1.00 mmol) de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona, 195 mg (1.05 mmol) de N-(2-cloroetil)-cloruro de morfolinio y 521 mg (1.60 mmol) de carbonato de

cesio en 2 ml de DMF se calientan mediante agitación a 80° C y se agita 6 horas a esa temperatura. La mezcla de reacción se deja enfriar y se agregan 50 ml de agua. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros.

5 De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

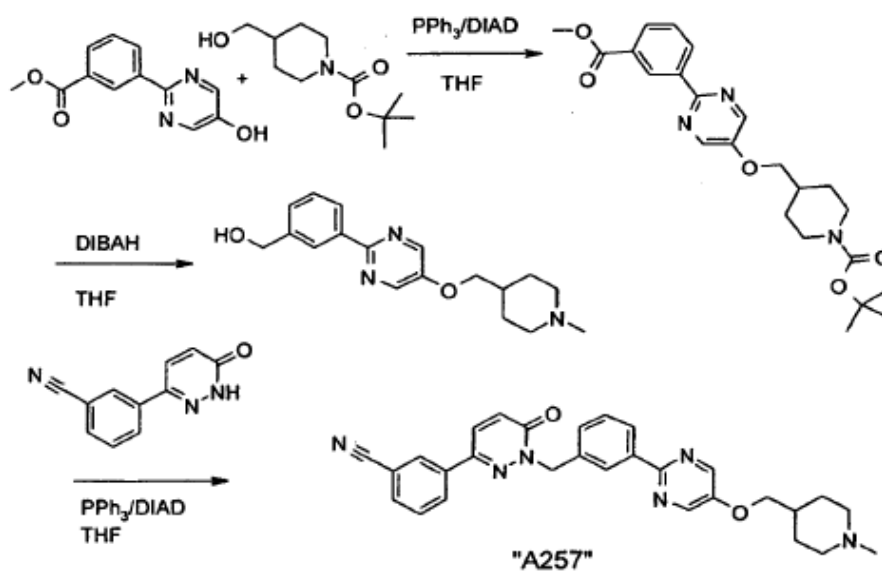
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A249"	2-{3-[5-(2-metil-3-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona 	502
"A250"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	458
"A251"	2-{3-(5-etoxi-pirimidin-2-il)-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-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"		

(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A255"		
"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- dihidro-
5 piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A257") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



- 40.1 A una suspensión de 13.0 g (56.5 mmol) de 3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-metil benzoato y 13.4 g (62.1 mmol) de N-boc piperidin metanol en 115 ml de THF se agregan 17.7 g (67.8 mmol) de trifenilfosfina y se enfría a 5° C. A la suspensión mantenida a esa temperatura se agregan a modo de goteo, mediante agitación, 13.3 ml (67.8 mmol) de diisopropilazodicarboxilato dentro de los siguientes 45 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se agregan otros 22.2 g (84.7 mmol) de trifenilfosfina y 16.6 ml (84.7 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita 18 horas a temperatura ambiente y se concentra en vacío. El precipitado producido es succionado, lavado con dietil éter y cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 4-[2-(3-metoxycarbonil-fenil)-pirimidin-5-iloximetil]-piperidin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster como cristales de color amarillo limón; F. 166° C; ESI 428.
- 40.2 A una suspensión de 1.71 g (3.99 mmol) de 4-[2-(3-metoxi-carbonil-fenil)-pirimidin-5-iloximetil]- piperidin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster en 20 ml de THF se agregan a modo de goteo, bajo nitrógeno, 25 ml (25 mmol) de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en THF. La mezcla de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente y se mezcla con 1 ml de una solución saturada de sulfato de sodio. El precipitado producido se succiona y se lava con THF y 2-propanol caliente. El filtrado se evapora y se recrystaliza desde terc.- butil metil éter:
- {3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol como cristales de color beige; F. 175° C; ESI 314.

- 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 de forma sucesiva 264 mg (1.30 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y 397 mg (1.5 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla de reacción se enfría en el baño de hielo y se agregan a modo de goteo, mediante agitación, 294 µl (1.5 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y se evapora. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol: Las fracciones que contienen el producto son combinadas, evaporadas, el residuo se digiere con terc.-butil metil éster, se succiona y se seca en 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- NMR (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, 1 H), 7.49 (m, 2H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8.24 (m, 2H), 8.38 (m, 2H), 8.64 (s, 2H).

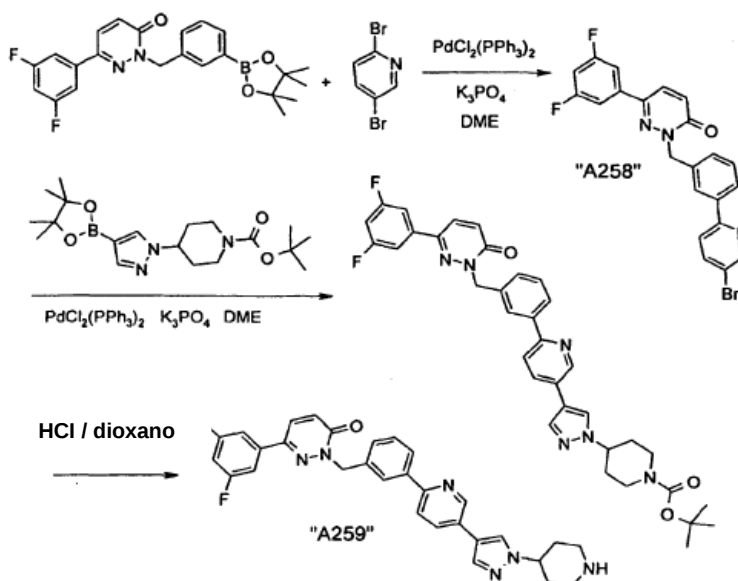
A través de la formación de sal, a partir de "A257", se obtienen el hemisulfato, citrato, tartrato, sulfato, succinato e hidrocloreuro.

Ejemplo 41

- La producción de los compuestos

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

6-((3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A259") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



41.1 Una suspensión de 695 mg (1.64 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona (para la producción véase el ejemplo 11), 427 mg (1.80 mmol) de 2,5-dibromopiridina y 695 mg (3.28 mmol) de fosfato de tripotasio fosfato-trihidrato en 10 ml de 1,2-dimetoxi-etano se calienta bajo nitrógeno hasta alcanzar 80° C. Se agregan a continuación 92 mg (0.13 mmol) de bis(trifenilfosfina)-palladio(II)-cloruro y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80° C. La mezcla de reacción se deja enfriar y se agrega agua. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca: 2-[3-(5-bromopiridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluor-fenil)-2Hpiridazin-3-ona como cristales de tono amarillento; ESI 453, 455.

41.2 Una suspensión de 333 mg (0.732 mmol) de 2-[3-(5-bromopiridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluor-fenil)-2Hpiridazin- 3-ona, 304 mg (0.805 mmol) de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster y 311 mg (1.46 mmol) de fosfato de tripotasio -trihidrato en 2 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta bajo nitrógeno a 80° C. Se agregan a continuación 43 mg (0.06 mmol) de bis(trifenilfosfina)-paladio(II)-cloruro y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 80° C. La mezcla de reacción se deja enfriar y se agrega agua. El precipitado producido se succiona y se lava con agua. El residuo se recrystaliza desde 2-propanol: 4-[4-(6-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidin- 1-ácido carboxílico terc.- butil-éster como cristales de color gris; ESI 625.

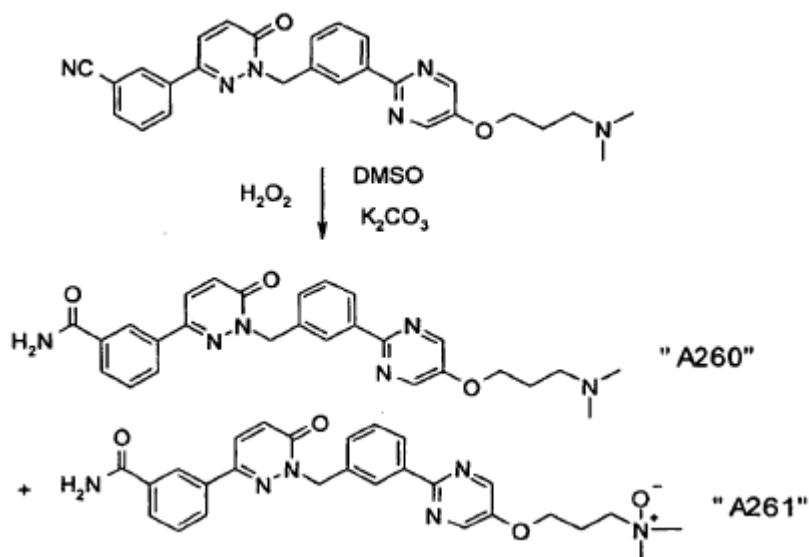
41.3 347 mg (0.556 mmol) de 4-[4-(6-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-piridin-3- il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster se mezclan con 5 ml de 4 N HCl en dioxano. El precipitado producido se filtra y se disuelve en una mezcla de 2 N de sosa cáustica y diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recrystaliza desde 2-propanol:

6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona como cristales de color amarillo claro; ESI 525;

¹H- NMR (d₆- DMSO): δ[ppm] = 1.82 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.07 (bs, 1 H), 2.61 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 7.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.02 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 8.19 (bs, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 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-di hidro-piridazin-3-il)-benzamida ("A260") y de "A261" se efectúa de forma análoga al 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}-benzonitrilo ("A262"),

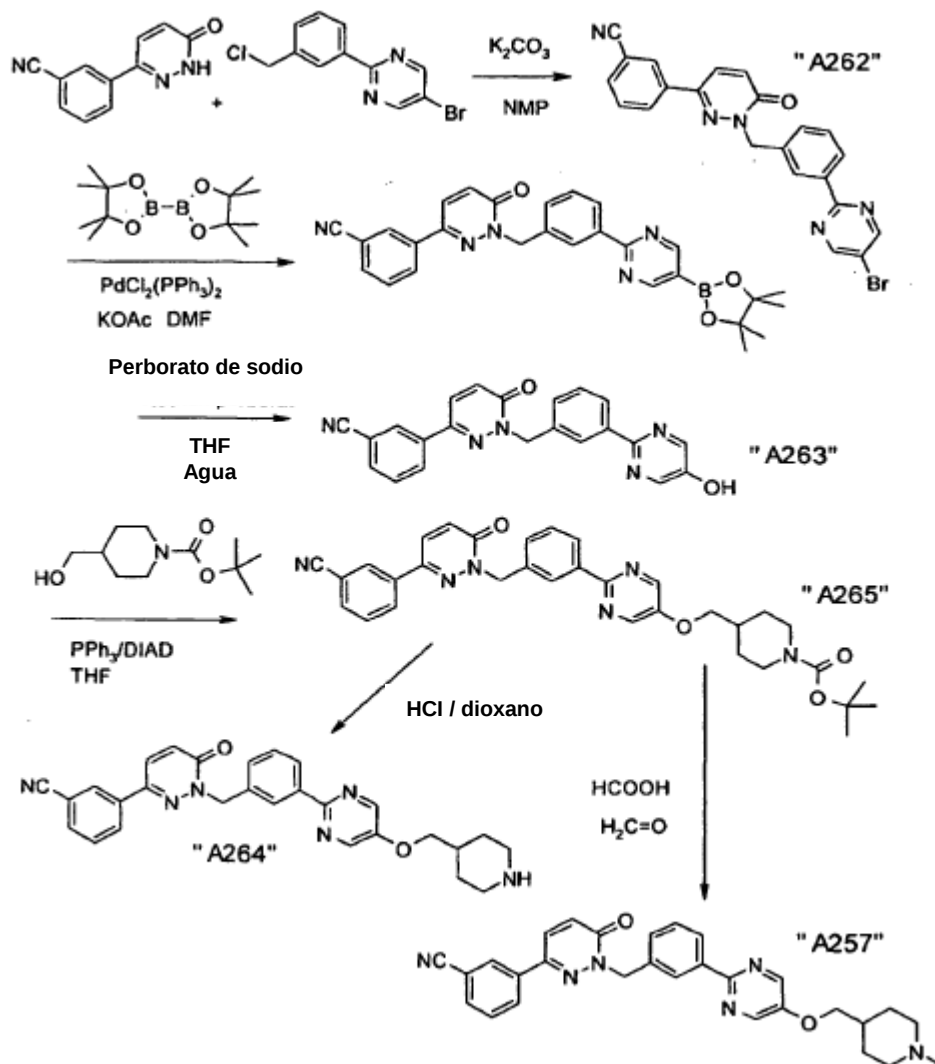
3-[1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo ("A263"),

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

4-(2-[3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5-iloximetil)-piperidin-1-ácido carboxílico terc.-butil-éster ("A265") y

5 la síntesis alternativa de "A257"

se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



43.1 Una suspensión de 4.15 g (20 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en 40 ml de 1- metil- 2-
 10 pirrolidona se mezcla con 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 durante 18 horas a 80° C. La mezcla de reacción se agrega a 200 ml de agua. El
 precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío: 3-[1-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]6- oxo-
 1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo ("A262") como cristales de color beige, ESI 444, 446.

43.2 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]-
 15 benzonitrilo en 85 ml de DMF se mezcla con 11.8 g (47 mmol) de bis(pinacolato)diboro y 11.9 g (122 mmol) de
 acetato de potasio y se calienta a 80° C bajo nitrógeno. Después de agitar 15 minutos a esa temperatura se agregan
 273 mg (1.22 mmol) de paladio(II)-acetato y la mezcla de reacción se agita 2 horas a 80° C bajo nitrógeno. La
 mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se agregan agua y diclorometano, se filtra mediante
 diatomita y la fase orgánica se separa. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio 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 sustancia sólida de color gris, la cual se utiliza para la siguiente reacción sin purificarse de forma adicional.

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 agregan a modo de porciones, bajo refrigeración por hielo, 4.93 g (49.4 mmol) de perborato de sodio y se agita 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con 300 ml de diclorometano y 100 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separa, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recrystaliza desde metanol:

3-{1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A263"), como sustancia sólida de tono amarillado; F. 248° C; ESI 382.

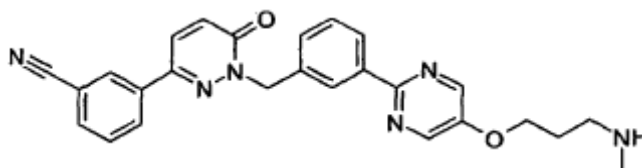
43.4 A una suspensión de 25 g (65.6 mmol) de 3-{1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo en 250 ml de THF se agregan de forma sucesiva 15.6 g (68.8 mmol) de N-Boc-4-piperidin-metanol y 19.1 g (72.1 mmol) de trifenilfosfina. Bajo refrigeración por hielo se agregan lentamente a continuación a modo de goteo 14.9 ml (72.1 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La solución producida se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con 750 ml de 2-propanol y 13.1 ml de una solución 0.5 M de hidróxido de potasio en etanol. El precipitado producido se succiona, se lava con dietil éter y se seca en vacío: 4-(2-{3-[3-(3-cianofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloximetil)-piperidin-1-ácido carboxílico terc.-butil-éster ("A265") como cristales incoloros; F. 178° C; ESI 579.

43.5 Una solución de 1.22 g (2.10 mmol) de 4-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloximetil)-piperidin-1-ácido carboxílico terc.-butil-éster en 12 ml de una solución de 4N cloruro de hidrógeno en dioxano se agita 16 horas a temperatura ambiente, donde de forma un precipitado insoluble. La solución sobrenadante se decanta. El residuo se mezcla con diclorometano y con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora en vacío. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel 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.

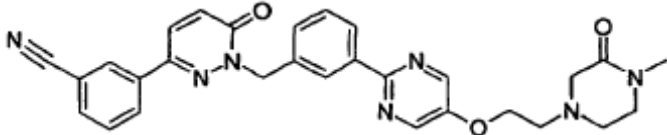
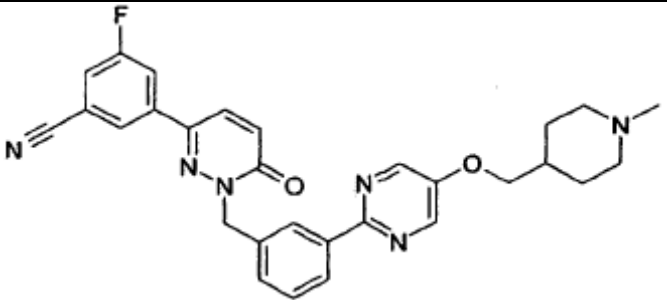
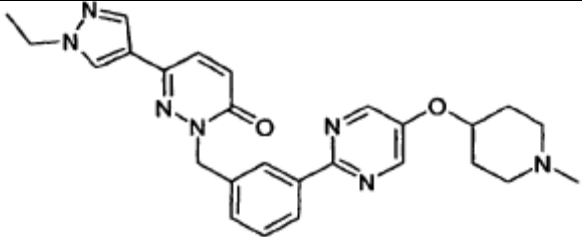
43.6 Una solución de 16.0 g (28.0 mmol) de 4-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloximetil)-piperidin-1-ácido carboxílico terc.-butil-éster en 80 ml de ácido fórmico se mezcla con 6.60 ml de una solución al 35 % en peso de formaldehído y se agita 2 horas a una temperatura de 110° C. La mezcla de reacción se mezcla con 300 ml de agua y en vacío se concentra a un volumen de aproximadamente 150 ml. Se extrae con 200 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución de bicarbonato de sodio, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recrystaliza desde 2-propanol: 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-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 forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A266"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	444
"A267"	6-(1-metil-1H-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, hidrocloreto	453



(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"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-fluor-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-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	486
¹ H- NMR (d ₆ -DMSO): δ[ppm] = 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.80 (sextet, 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, 1H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.21 (dt, J ₁ = 7.5 Hz, J ₂ = 1.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.64 (s, 2H)		
"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 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-ácido carboxílico ("A277")

2 g (3.85 mmol) de 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-ácido carboxílico-metil éster ("A225") se disuelven en 50 ml de THF y 5 ml de agua y se mezclan con 283 mg (11.6 mmol) de hidróxido de litio. La solución se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra, el residuo se disuelve en 200 ml de agua y se agita enérgicamente con 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se desecha, la fase acuosa se lleva a un pH de 7-8 con 1N HCl y se extrae dos veces con 300 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se evapora formando un residuo; rendimiento: 1.2 g de "A277"; HPLC: Rt. = 2.27 min; LC-MS: 504 (M+H).

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-ácido carboxílico amida ("A278")

150 mg (0.30 mmol) de 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-ácido carboxílico ("A277") se suspenden en 2 ml de DMF y se mezclan con 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 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y purifica con HPLC preparativo;

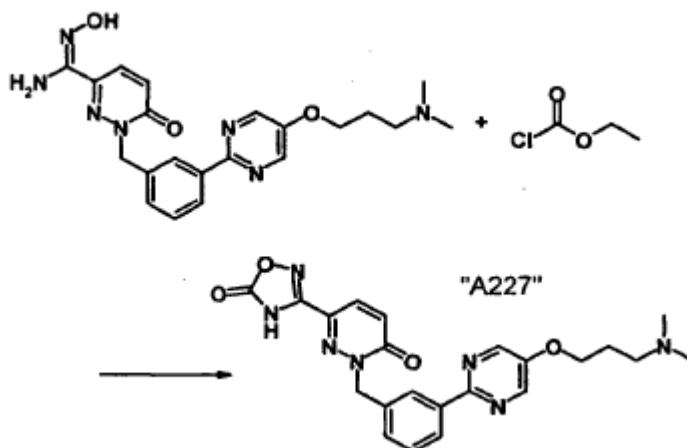
Rendimiento: 10 mg de "A278" trifluoracetato, sustancia sólida de color blanco; HPLC: Rt. = 2.15 min; LC-MS: 503 (M+H).

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-ácido carboxílico-metilamida ("A279")

150 mg (0.30 mmol) de 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-ácido carboxílico ("A277") se suspenden en 2 ml de DMF y se mezclan con 205 mg (2.98 mmol) de metilamina hidrocloreto, 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 15 horas a temperatura ambiente. Se agregan nuevamente 205 mg (2.98 mmol) de metilamina hidrocloreto, 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 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y purifica con HPLC preparativo; rendimiento: 99 mg de "A279" trifluoracetato, sustancia sólida de color blanco; HPLC: Rt. = 2.22 min; LC-MS: 517 (M+H)

Ejemplo 45

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")

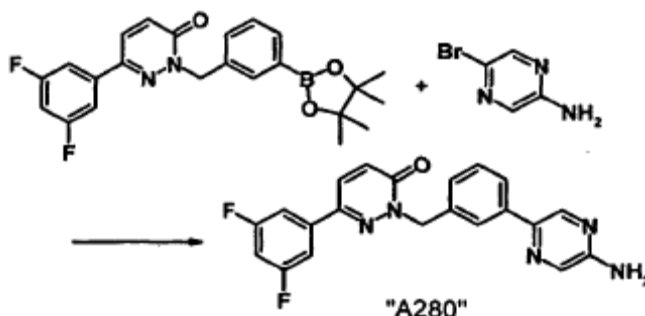


500 mg (1.18 mmol) de 1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-N-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida se disuelven en 15 ml de DMF y se mezclan con 286 µl (3.54 mmol) de piridina. A continuación, mediante agitación, se agregan 124 µl (1.30 mmol) de cloroformato de etilo y la solución se agita 15 a 80° C y

seguidamente 72 horas a 100°C. La mezcla de reacción se concentra y purifica con HPLC preparativo; rendimiento; 21,2 mg de "A227" Trifluoracetato; HPLC: Rt. = 2.07 min; LC-MS: 450 (M+H).

Ejemplo 46

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



5

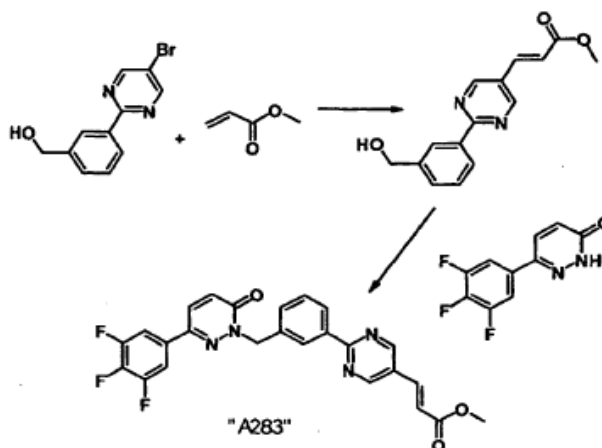
150 mg (0.35 mmol) de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-2H-piridazin- 3-ona, 63 mg (0.35 mmol) de 5-bromo-pirazin-2-ilamina y 167 mg (1.99 mmol) de bicarbonato de sodio se mezclan con 5 ml de agua y 5 ml de acetonitrilo y se desgasifica varias veces. Bajo atmósfera de argón se agregan 20 mg (0.017 mmol) de tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0) y a continuación se calienta bajo agitación 15 horas a 80°C. A continuación se agregan nuevamente 20 mg (0.017 mmol) de tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0) y se continúa agitando otras 24 horas a 80°C. La suspensión caliente es filtrada. El filtrado se concentra a la mitad. Después de enfriarlo a temperatura ambiente, el precipitado producido se succiona y se lava con poca agua. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo; rendimiento: 21 mg de "A280"; HPLC: Rt. = 2.68 min (Método C); LC-MS: 392 (M+H).

15 De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A282"	2-[3-(6-amino-piridazin-3-il)-bencil]-6-(3,5-difluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona	392

Ejemplo 47

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



20

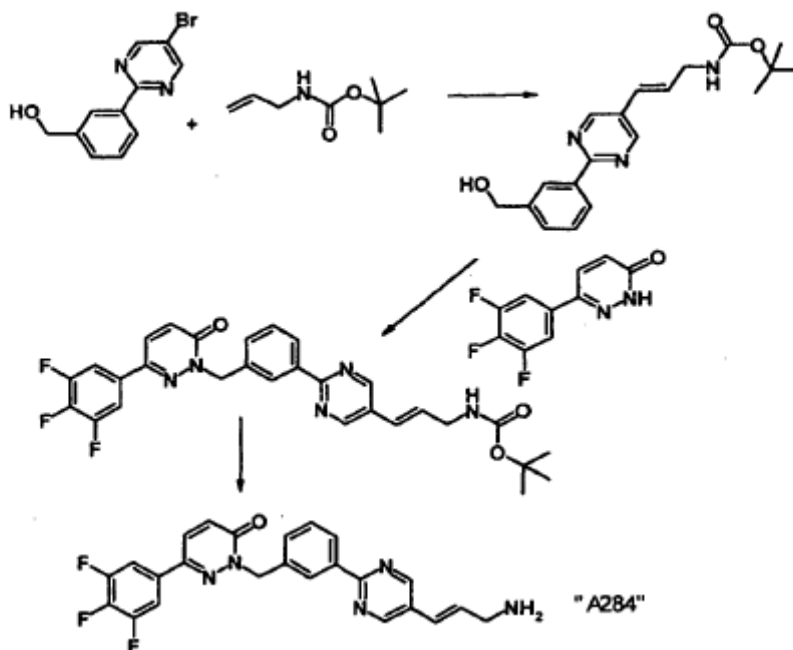
47.1 100 mg (0.38 mmol) de [3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol y 51 μ l (0.56 mmol) de metilacrilato se suspenden en 2 ml de DMF y se mezclan con 20 mg (0.075 mmol) de trifenilfosfina, 222 mg (2.26 mmol) de acetato de potasio y 157 mg (0.57 mmol) de cloruro de tetra-n-butilamonio. La mezcla de reacción se desgasifica, se enjuaga con argón y, bajo atmósfera de argón, se mezcla con 17 mg (0.075 mmol) de paladio(II)-acetato. Se calienta 2 horas a 80° C. Después de enfriarse se mezcla con agua, donde se forma un precipitado de color gris claro. Este precipitado se succiona, se lava con agua y se seca en vacío. El producto se hace reaccionar nuevamente sin purificarse de forma adicional; rendimiento:

111 mg; HPLC: Rt. = 2,42 min (Método C); LC-MS: 271 (M+H).

47.2 90 mg (0.4 mmol) de 6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona y 111 mg (0.41 mmol) de (E)-3-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-éster metílico - ácido acrílico, con 200 mg (0.6 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) se suspenden en 3 ml de THF y se agita enérgicamente 30 minutos a temperatura ambiente. Se enfría a 0° C y se agregan 95 μ l (0.6 mmol) de dietilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita enérgicamente durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purifica con HPLC preparativo; rendimiento: 7 mg de "A283"; HPLC: Rt. = 3.41 min (Método C); LC-MS: 479 (M+H).

Ejemplo 48

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



48.1 82 mg (3.06 mmol) de [3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol y 722 mg (4.59 mmol) de terc.-butil-N-alilcarbamato se suspenden en 16 ml de DMF y se mezclan con 160 mg (0.61 mmol) de trifenilfosfina, 1.8 g (4.6 mmol) de acetato de potasio y 1.28 g (4.59 mmol) de cloruro de tetra-n-butilamonio. La mezcla de reacción se desgasifica, se enjuaga con argón y, bajo atmósfera de argón, se mezcla con 137 mg (0.061 mmol) de paladio(II)-acetato. Se calienta 2 horas a 80° C. Después de enfriarse se succiona mediante diatomita, el filtrado se coloca en agua y se extrae 2 veces con 100 ml de acetato de etilo, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El producto se hizo reaccionar nuevamente sin purificarse de forma adicional; rendimiento: 380 mg; HPLC: Rt. = 2,66 min (Método C); LC-MS: 342 (M+H).

48.2 66 mg (0.29 mmol) de 6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona y 142 mg (0.29 mmol) de {(E)-3-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-alil}-carbam-ácido terc.-butil éster, con 145 mg (0.44 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) se suspenden en 3 ml de THF y se agitan enérgicamente 30 minutos a temperatura ambiente. Se enfría a 0° C y se agregan 69 μ l (0.44 mmol) de dietilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita enérgicamente durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purifica con HPLC preparativo:

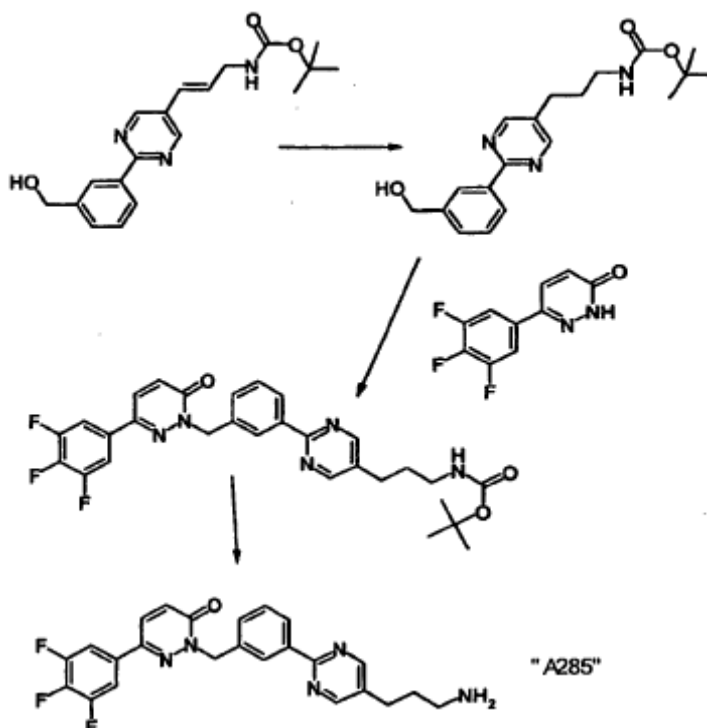
Rendimiento: 28 mg; HPLC: Rt. = 3.50 min (Método C); LC-MS: 550 (M+H).

48.3 28 mg (0.051 mmol) de [(Z)-3-(2-{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-alil]-ácido carbamínico terc.-butil éster se disuelven en 4 ml de diclorometano y se mezclan con 79 μ l (1.02 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo; rendimiento: 11 mg "A284" trifluoroacetato; HPLC: Rt. = 2.64 min (Método C); LCMS:

450 (M+H).

Ejemplo 49

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



- 10 49.1 280 mg (0.82 mmol) de {(E)-3-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-alil}-carbam-ácido-terc.-butil éster se disuelven en 10 ml de THF, se agitan enérgicamente 17 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno con 300 mg de platino en carbón activo (5%, contiene 56 % de agua). El catalizador se succiona y el filtrado se evapora formando el residuo;

Rendimiento: 289 mg; HPLC: Rt. = 2.60 min (Método C) LC-MS: 344 (M+H).

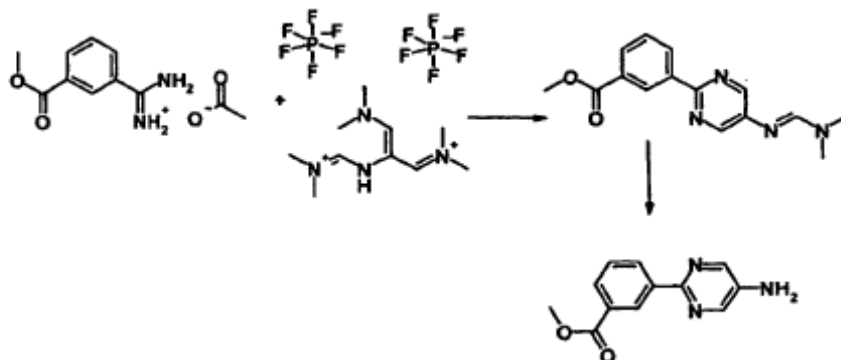
- 15 49.2 195 mg (0.86 mmol) de 6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona y 369 mg (0.86 mmol) de {3-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-propil}-ácido carbamínico-terc.-butil éster, con 430 mg (1.29 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) se suspenden en 10 ml de THF y se sacude enérgicamente 30 minutos a temperatura ambiente. Se enfría a 0°C y se agregan 297 mg (0.1.29 mmol) de dietilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita enérgicamente durante 24 horas a temperatura ambiente. Se agregan otros 430 mg (1.29 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) y se agregan 297 mg (0.1.29 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato y la mezcla de reacción se agita enérgicamente 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, el residuo se evapora y el residuo se purifica mediante HPLC preparativo; rendimiento: 333 mg; HPLC: Rt. = 3.45 min; LC-MS: 552 (M+H).

- 25 49.3 70 mg (0.127 mmol) de [3-(2-{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-propil]-ácido carbamínico-terc.-butil éster se disuelven en 3 ml de diclorometano y se mezclan con 195 μ l (2.54 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se lava con dietil éter y se seca en vacío; rendimiento: 74 mg de "A285"; HPLC: Rt.= 2.63 min (Método C); LCMS: 452 (M+H).

Ejemplo 50

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

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



5

65.4 g (274 mmol) de 3-carbamimidoilo-metil benzoato se suspenden en 800 ml de metanol y se mezclan con 134 g (274 mmol) de ((2-dimetilamino-1-[dimetilamonio-metil]-vinilamino)-metileno)-dimetilamonio-dihexafluorofosfato. A esa suspensión se agregan a modo de goteo 102 ml (548 mmol) de una solución al 30 % en peso de metanolato de sodio en metanol. Se produce una solución. Ésta se agita 1 hora a una temperatura interna de 60° C. Después de enfriarse hasta alcanzar la temperatura ambiente se agregan a modo de goteo otros 20 ml de la solución al 30 % en peso de metanolato de sodio y se agita 1 hora a 60°C. Después de enfriarse hasta alcanzar la temperatura ambiente el precipitado producido se succiona, el residuo se suspende en 1 l de agua, se agita 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se succiona y se seca en el armario de secado en vacío a 80° C; rendimiento: 68,5 g; HPLC: Rt. = 2.03 min (Método C); LC-MS: 285 (M+H).

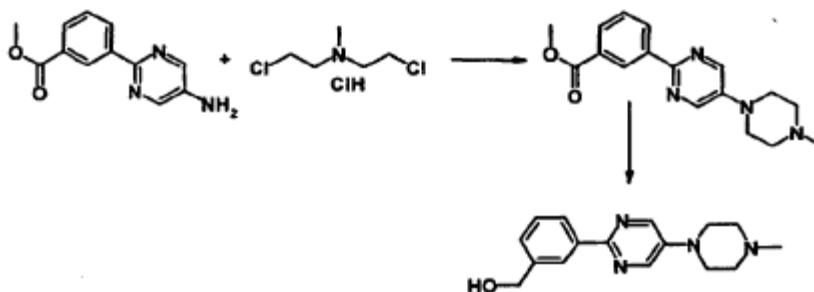
10

15

10.2 g (35.9 mmol) de 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-metil benzoato se suspenden en 1 l de metanol. Bajo refrigeración leve (aproximadamente 5-10°C) se agregan a modo de goteo 5.3 ml (107.3 mmol) de ácido sulfúrico humeante en forma de gotas (cuidado, reacción intensamente exotérmica). Después de finalizada la adición se agita primero 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación a 88 °, temperatura del baño de aceite. Se realiza un seguimiento de la reacción mediante HPLC. Después de 20 horas se retira la solución clara, de color amarillo oscuro, formando un residuo. El residuo se disuelve en 600 ml de acetato de etilo, se lava dos veces con 150 ml de 1 N NaOH y dos veces con 1 N de HCl, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora; rendimiento: 3g; HPLC: Rt. = 2.17 min (Método C); LC-MS: 300 (M+H).

20

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



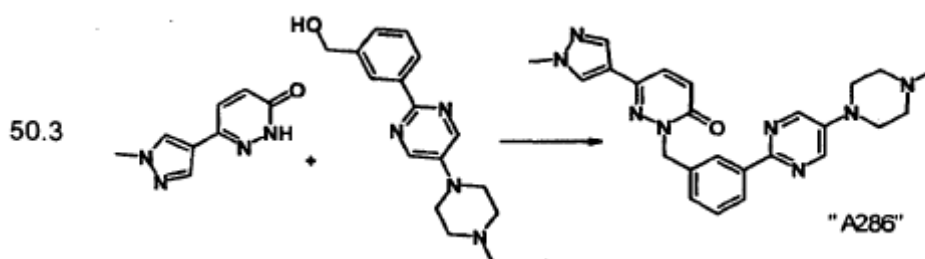
25

2.5 g (10.9 mmol) de 3-(5-amino-pirimidin-2-il)-metil benzoato se disuelven en 10 ml de NMP, se mezclan con 2.59 g (18.5 mmol) de carbonato de potasio y 3.6 g (18.5 mmol) de bis-(2-cloro-etil)-etil-amino hidrocloreuro. La suspensión se agita bajo atmósfera de argón 15 horas a 120° C. A continuación se agita otras 12 horas a una temperatura de 140°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla en 150 ml de agua. El precipitado producido se succiona mediante diatomita y se desecha. El filtrado se regula a un pH = 14 con NaOH al 32 % en peso. La solución levemente enturbada se extrae dos veces con 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan mediante sulfato de sodio y se concentran formando un residuo; se secan en vacío.

30

El producto se hace reaccionar nuevamente sin purificarse de forma adicional; rendimiento: 860 mg; HPLC: Rt. = 2.11 min (Método C); LC-MS: 313 (M+H).

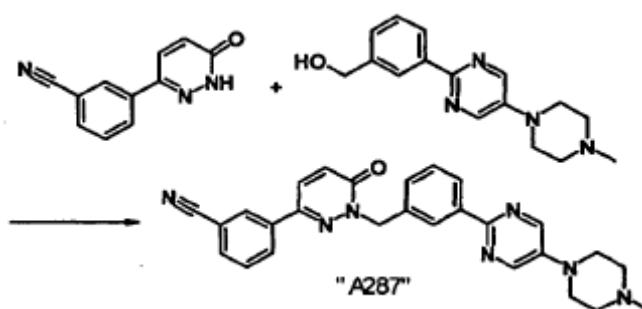
860 mg (2.75 mmol) de 3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-metil benzoato se disuelven en 16 ml de THF y a temperatura ambiente se agregan a modo de goteo 13.8 ml (13.8 mmol) de 1 M hidruro de diisobutil-aluminio en THF y la mezcla de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente. Se agregan a modo de goteo otros 13.8 ml (13.8 mmol) de 1 M hidruro de diisobutilaluminio en THF y la mezcla de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción, bajo refrigeración con hielo, se mezcla con una solución saturada de sulfato de sodio. La mezcla a base de gel se mezcla con diclorometano, se agita 30 minutos y se filtra. El filtrado se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. Rendimiento: 300 mg de sustancia sólida amarilla. El producto se hace reaccionar nuevamente sin purificarse de forma adicional; HPLC: 1.68 min (Método C); LC-MS: 285 (M+H).



71 mg (0.40 mmol) de 6-(1-metil-1 H-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 se suspenden con 200 mg (0.60 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) en 3 ml de THF y 1 ml de DMF y se sacude enérgicamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregan 139 mg (0.60 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita enérgicamente durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregan otros 200 mg (0.6 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) y se agregan 139 mg (0.60 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato y la mezcla de reacción se agita enérgicamente 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, el residuo se evapora y el residuo se purifica mediante HPLC preparativo; rendimiento: 18 mg de "A286"; HPLC: Rt. = 2.08 min (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)-benzonitrilo ("A287")

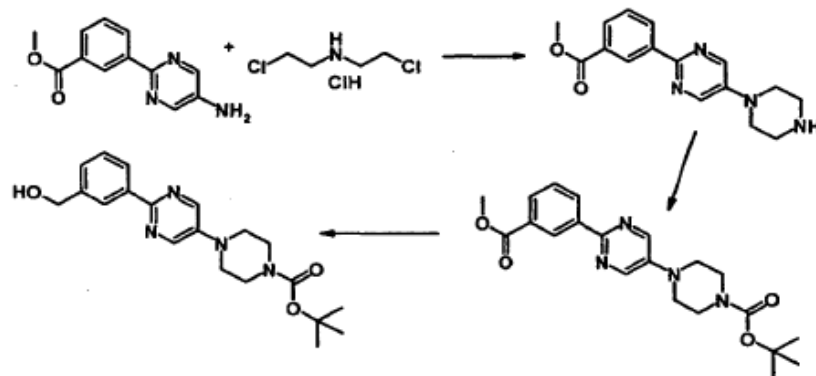


149 mg (0.76 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y 256 mg (0.76 mmol) de {3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol, con 378 mg (1.13 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g), se suspenden en 5 ml de DMF y se agitan enérgicamente 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregan 266 mg (1.134 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita enérgicamente durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregan otros 378 mg (1.13 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) y se agregan 266 mg (1.134 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato y la mezcla de reacción se agita enérgicamente 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, el residuo se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en columnas en gel de sílice; rendimiento: 59 mg de "A287"; HPLC: Rt. = 2.38 min (Método C); LC-MS: 464 (M+H).

Ejemplo 52

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

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

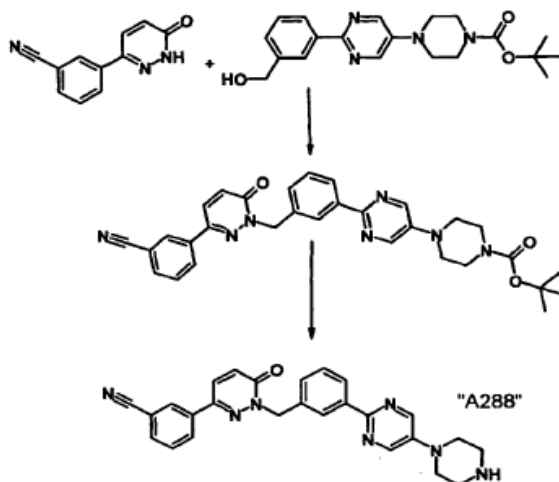


3.2 g (13.95 mmol) de 3-(5-amino-pirimidin-2-il)-metil benzoato se disuelven en 80 ml de NMP, se mezclan con 4.73 g (25.96 mmol) de bis(2-cloroetil)-cloruro de amonio y 3.13 g (23.73 mmol) de carbonato de potasio. La suspensión se agita bajo atmósfera de argón 7 días a 130° C. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se mezcla en 1 l de dietil éter. De este modo se desprende aceite desde el residuo. La fase orgánica es separada y desechada. El residuo se mezcla con 500 ml de acetato de etilo y 200 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con 500 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan mediante sulfato de sodio y se evaporan. El residuo se hace reaccionar nuevamente sin purificarse de forma adicional; rendimiento: 2,4 g; HPLC: Rt. = 2.07 min (Método C); LC-MS: 299 (M+H).

2.4 g (5.4 mmol) de 3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-metil benzoato se disuelven en 15 ml de DMF, se mezclan con 2.98 g (21.6 mmol) de carbonato de potasio y 1.5 ml (7.0 mmol) de di-terc.-butildicarbonato y se agita 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se absorbe en 200 ml de acetato de etilo y 50 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa y se lava con 50 ml de 1 N HCl, se seca mediante sulfato de sodio y se concentra. El producto se hace reaccionar nuevamente sin purificarse de forma adicional; rendimiento: 1,1 g; HPLC: 3.18 min (Método C); LC-MS: 399 (M+H).

862 mg (2.16 mmol) de 4-[2-(3-metoxycarbonil-fenil)-pirimidin-5-il]-piperazina-1-ácido carboxílico-terc.-butil éter se disuelven en 15 ml de THF y se mezclan a temperatura ambiente con 10.8 ml (10.8 mmol) de 1 M hidruro de diisobutilaluminio en THF. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción, bajo refrigeración con hielo, se mezcla con 3 ml de una solución saturada de sulfato de sodio. La mezcla a base de gel se mezcla con 30 ml de diclorometano y 5 ml de metanol, se agita 10 minutos y se succiona mediante diatomita. El filtrado se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo se disuelve en diclorometano, se filtra y el filtrado se evapora. El producto se hace reaccionar nuevamente sin purificarse de forma adicional; rendimiento: 677 mg; HPLC: 2,66 min (Método C); LC-MS: 371 (M+H).

52.2

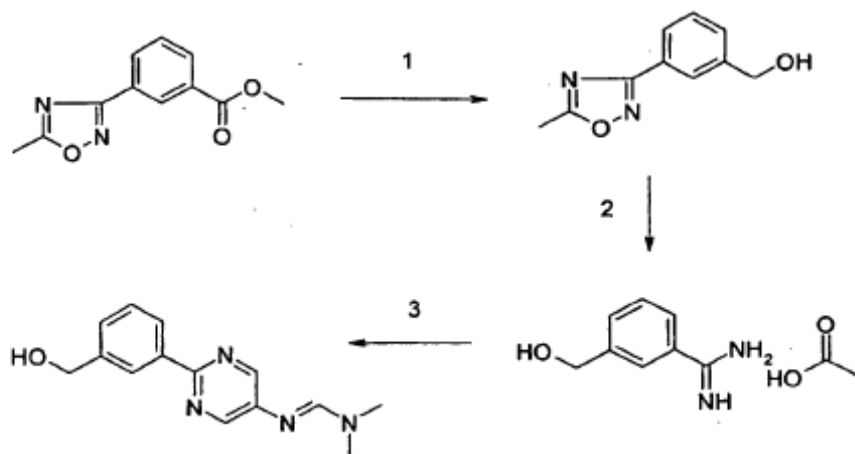


94 mg (0.48 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y 177 mg (0.48 mmol) de 4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ácido carboxílico-terc.-butil éster, con 240 mg (0.72 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) se suspenden en 4 ml de THF y 1 ml de DMF y se agita enérgicamente 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregan 168 mg (0.72 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se filtra, el residuo se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía de columnas en gel de sílice; rendimiento: 143 mg; HPLC: Rt. = 3.24 min (Método C); LC-MS: 550 (M+H).

143 mg de (0.26 mmol) de 4-(2-[3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5-il)-piperazina-1-ácido carbámico-terc.-butil éster se disuelven en 6 ml de acetonitrilo y se mezclan con 6 ml de 4 M HCl en dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se absorbe en agua y acetato de etilo, la fase de agua se lleva a un pH de 12 con NaOH y se extrae con acetato de etilo y diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan mediante sulfato de sodio y se purifican mediante cromatografía de columnas.

Rendimiento: 117 mg de "A288" HPLC: Rt. = 2.36 min (Método C); LC-MS: 450 (M+H).

Producción de un precursor para producir "A289" y "A290"



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

En un matraz de tres bocas de 250 ml 3,46 g de 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil benzoato (15,86 mmol) se disuelven en 50 ml de THF absoluto y a continuación, bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C, agitando y a modo de porciones, se introducen 0,691 g de LiBH₄ (31,71 mmol) y continúa agitándose 20 horas sin refrigeración. Para procesar la mezcla de reacción, mediante agitación, agregando a modo de goteo 1 N HCl se regula un pH de 7, se diluye con 100 ml de agua y se extrae 3 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan una vez con 100 ml de agua, se secan mediante sulfato de sodio y en el evaporador rotativo se concentran hasta desecarse. El procesamiento tiene lugar cromatográficamente (50 g de gel de sílice / DCM + 0-1 % MeOH). El producto se cristaliza desde dietil éter/petroléter; F. 57-58 °C.

2. Producción de 3-hidroximetil-acetato de benzamidinio

124,84 g de [3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-metanol (569,39 mmol), en una mezcla de 1300 ml de metanol, 100 ml de ácido acético y 100 ml de agua, se mezclan con 40 g de RanNi (humedecido con agua) y se hidrogena a temperatura ambiente y presión normal hasta una absorción de agua de 14,7 l (45 h). Para el procesamiento se filtra el catalizador y la solución restante se concentra formando un residuo; el residuo se hace hervir en metil-éter-butil éter y se filtra. El cristalizado se seca en vacío durante la noche.

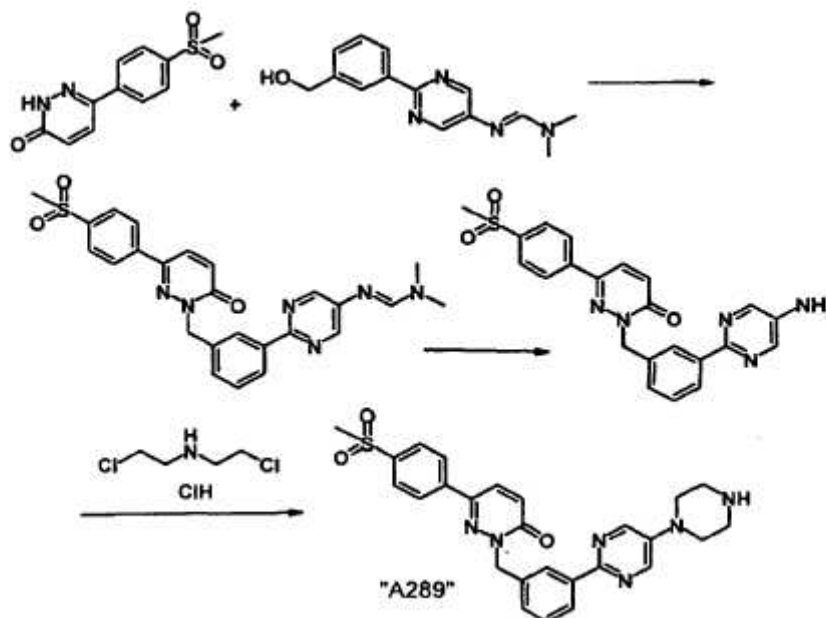
3. Producción de N'-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina

En un matraz de tres bocas de 100 ml enjuagado con N₂, bajo protección de CaCl₂, 716 mg de 3-hidroximetil-acetato de benzamidinio (3,41 mmol) y 1,66 g de ({2-dimetilamino-1-[dimetilamoniometil]-vinilamino}metileno)-dimetilamonio-dihexafluorofosfato (precursor aminoreductor) (3,41 mmol) se suspenden en 15 ml de metanol absoluto y, mediante agitación, se agrega a modo de goteo una solución preparada en el momento de 0,235 g de Na en 5 ml de metanol absoluto. La mezcla de reacción se agita 30 minutos a 60° C, donde se produce una solución clara. Para el

procesamiento, la carga de reacción se diluye con 50 ml de diclorometano, se lava dos veces con 20 ml de agua, se retira formando un residuo y se purifica cromatográficamente (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")



5

53.1 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 trifenilfosfina unida con polímeros (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) se suspenden en 50 ml de THF y 15 ml de DMF, y se agita enérgicamente 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregan 2,75 g (11,7 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita enérgicamente durante 15 horas a temperatura ambiente. Se agregan otros 2,6 g (7,8 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) y se agregan 1,80 g (7,8 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita enérgicamente durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El residuo oleoso se mezcla con 1 N de HCl (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (100 ml). La fase de agua ácida se lava nuevamente con acetato de etilo y después se lleva a un pH de 7 con bicarbonato de sodio sólido. Se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se evapora y el residuo se seca en vacío; rendimiento: 1 g; HPLC: Rt. = 2.19 min (Método C); LC-MS: 489 (M+H).

10

15

53.2 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 se disuelven en 30 ml de dioxano y 30 ml de agua y se mezclan con 1.68 g (12.2 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentra aproximadamente a 30 ml, el precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío. Rendimiento: 1.5 g HPLC: 2.30 min (Método C); LC-MS: 434 (M+H).

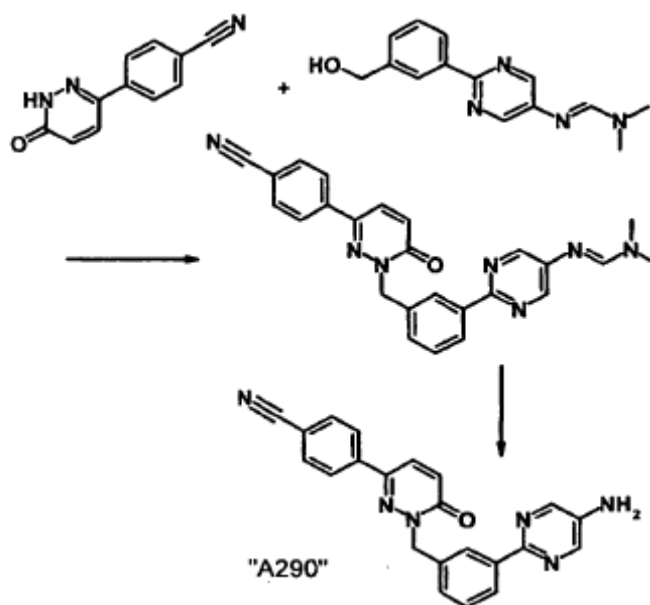
20

53.3 1.4 g (3.23 mmol) de 2-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(4-metanesulfonil-fenil)-2H-piridazin-3-ona se disuelven en 30 ml de NMP, se mezclan con 1.59 g (8.72 mmol) de bis-(2-cloro-etil)-etil-amin hidrocloreuro y 1.22 g (8.72 mmol) de carbonato de potasio. La suspensión se agita bajo atmósfera de argón 5 días a 130° C. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se mezcla en 200 ml de dietil éter. De este modo se desprende aceite desde el residuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columnas en gel de sílice. El producto así obtenido se purifica con HPLC preparativo; rendimiento: 41 mg de "A289" trifluoracetato; HPLC: Rt. = 2.19 min (Método C); LC-MS: 503 (M+H).

25

30 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 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 con polímeros (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) en 50 ml de THF y 15 ml de DMF y se agita enérgicamente 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregan 2,75 g (11,7 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita enérgicamente durante 15 horas a temperatura ambiente. Se agregan otros 2,6 g (7,8 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina por g) y se agregan 1,80 g (7,8 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita enérgicamente durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El residuo oleoso se mezcla con 1 N de HCl (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (100 ml). La fase de agua ácida se lava nuevamente con acetato de etilo y después se lleva a un pH de 7 con bicarbonato de sodio sólido. Se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se evapora y el residuo se seca en vacío; rendimiento: 1,2 g; HPLC: Rt. = 1.59 min (Método C); LC-MS: 436 (M+H).

54.2 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 se disuelven en 50 ml de dioxano y 50 ml de agua y se mezcla con 1.2 g (8.7 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentra aproximadamente a 30 ml, el precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de columnas en gel de sílice; rendimiento: 145 mg de "A290"; HPLC: 2.49 min (Método C); LC-MS: 381 (M+H).

De forma análoga 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.

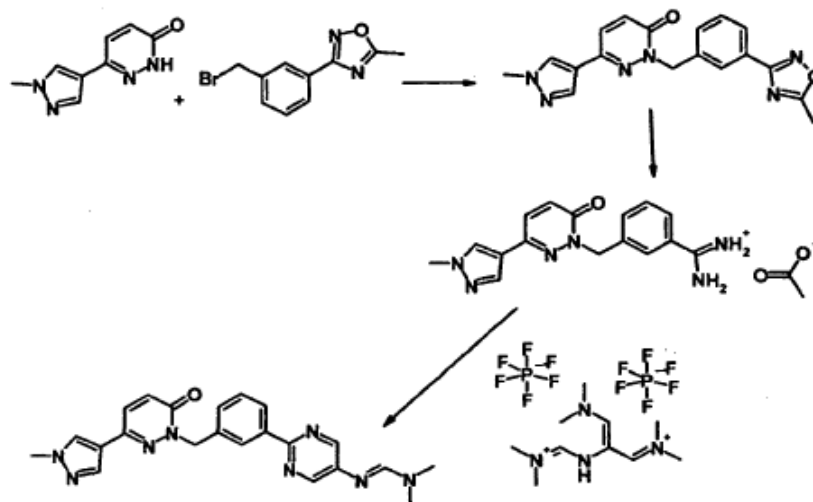
Ejemplo 55

Producción de

6-((1-metil-1 H-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

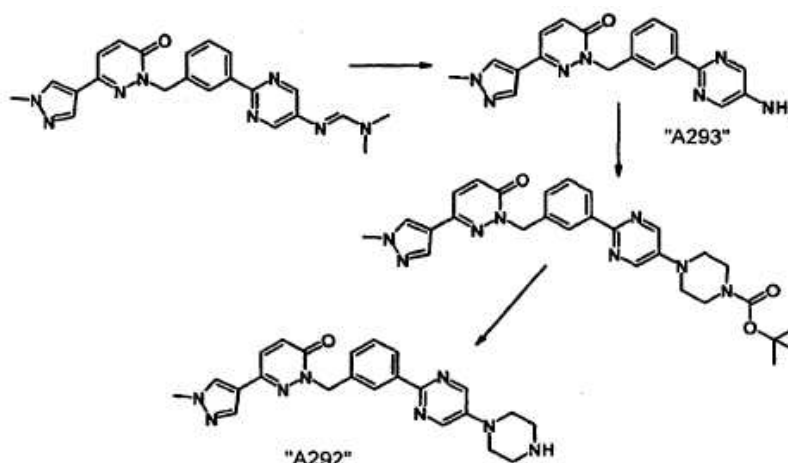


Una solución de 1.7 g (4.8 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona y 1.22 g (4.8 mmol) de 3-(3-bromometil-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (producido según W. W. K. R. Mederski y otros, Tetrahedron 55, 1999, 12757-12770) en 50 ml de DMF se mezcla con 3.33 g (24.1 mmol) de carbonato de potasio y la suspensión producida se agita 5 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca mediante sulfato de sodio y se concentra. El residuo se mezcla con isopropanol y se agita 15 minutos, se filtra, el residuo se lava otra vez con isopropanol y dietil éter y se seca en vacío. Rendimiento: 740 mg; HPLC: Rt. = 2.42 min (Método C); LC-MS: 349 (M+H).

Una solución de 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]- 2H-piridazin-3-ona en 300 ml de metanol se mezcla con 2 ml de ácido acético, 2 ml de agua y 6 g de níquel Raney y se hidrogena 2 días a temperatura ambiente y bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora y se seca en vacío. El producto se hizo reaccionar nuevamente sin purificarse de forma adicional; rendimiento: 6 g; HPLC: 1,74 min (Método C); LC-MS: 309 (M+H).

Una suspensión de 7.5 g (20.4 mmol) de 3-[6-oxo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6H-piridazin-1-ilmetil]-acetato de benzamidio y 9.94 g (20.4 mmol) de ([2-dimetilamino-1-[dimetilamoniometil]-vinilamino]-metileno)-dimetil-amonio-di-hexafluorofosfato se disuelven en 70 ml de metanol y se agregan a modo de goteo 7.6 ml (40.7 mmol) de una solución al 30 % en peso de metanolato de sodio en metanol. La mezcla de reacción se calienta lentamente hasta alcanzar 60° C y se agita 60 minutos a esa temperatura. Después de enfriarse hasta alcanzar la temperatura ambiente se agregan a modo de goteo otros 5,6 ml (30.0 mmol) de una solución al 30 % en peso de metanolato de sodio y se agita 2 horas a 60°C. Después de enfriarse, el disolvente se destila y el residuo se mezcla con agua. La fase acuosa se decanta, el residuo se mezcla con acetato de etilo y se agita 15 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se succiona, se lava con acetato de etilo y se seca en vacío; rendimiento: 6,8 g de sustancia sólida de color beige; HPLC: 2.05 min (Método C); LC-MS: 415 (M+H).

55.2



25

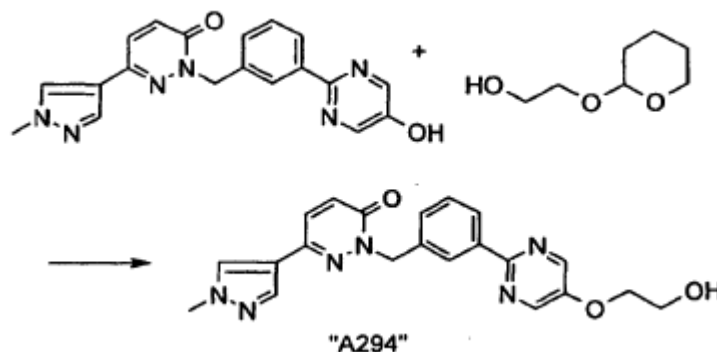
A una solución de 5.5 g (40 mmol) de carbonato de potasio en 130 ml de agua se agregan 130 ml de dioxano y 5 g (11.4 mmol) de N,N-dimetil-N'-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-formamidina. La mezcla de reacción se calienta 15 horas hasta el punto de ebullición y a continuación se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente. El dioxano se destila, el precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío; rendimiento: 3.6 g de "A293"; HPLC: 2.11 min (Método C); LC-MS: 360 (M+H).

Una solución de 1 g (2.78 mmol) de 2-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A293") en 25 ml de 1-metilpirrolidona, mantenida bajo nitrógeno, se mezcla con 1.4 g (7.5 mmol) de bis-(2-cloroetil)-metil-cloruro de amonio y la mezcla de reacción se calienta 5 días a 130° C. La mezcla de reacción se enfría, se filtra y el filtrado se coloca en 200 ml de dietil éter. Precipita un residuo oleoso que se mezcla con 100 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae 3 veces con 150 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se secan mediante sulfato de sodio y se evaporan. 300 mg de ese residuo se disuelven en 5 ml de DMF y se mezclan con 387 mg de carbonato de potasio y 195 ml (0.91 mmol) de di-terc.-butildicarbonato y se agita 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se suspende en diclorometano y se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se evapora a continuación. El residuo se purifica mediante cromatografía de columnas en gel de sílice; rendimiento: 36 mg; HPLC: 2,89 min (Método C); LC-MS: 529 (M+H).

90 mg (0.17 mmol) de 4-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-piperazina-1-ácido carboxílico-terc.-butil éster se disuelven en 10 ml de dioxano y se mezclan con 1 ml de 4 N HCl en dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra formando un residuo; rendimiento: 80 mg de "A292" hidrocloreuro; HPLC: 2.05 min (Método C); LC-MS: 429 (M+H).

Ejemplo 57

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



En un matraz de tres bocas de 25 ml, bajo atmósfera de gas inerte, 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) se suspenden en THF absoluto, se agregan 0,19 ml de 2-(tetra-hidropirano- 2-iloxi)-etanol (1,4 mmol) y 367 mg de trifenilfosfina (1,4 mmol) y se agita 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se agregan a modo de goteo 275 µl de diisopropilazodicarboxilato (1,4 mmol) y la mezcla de reacción continúa agitándose 2 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento la mezcla de reacción se diluye con 20 ml de diclorometano, se lava con 10 ml de agua, se seca mediante sulfato de sodio, se retira el residuo y se purifica mediante cromatografía. (Gel de sílice: MtB-éter -> DCM -> DCM: 30 % MeOH). El producto protegido con THP se agita en 5 ml de 4 N HCl en dioxano 20 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se evapora y cristaliza desde metanol/dietil éter. Se obtiene "A294"; ESI 405; F. 182-3 °C.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

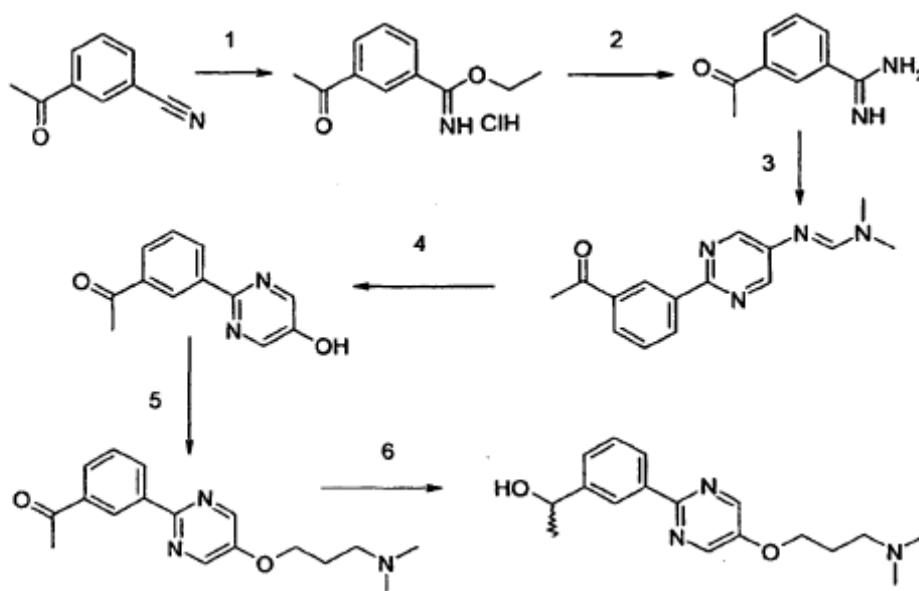
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A295"	3-(1-{3-[5-(3-hidroxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo	440

(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A296"	3-(1-{3-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo	426
"A297"	2-{3-[5-(3-hidroxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	419

Ejemplo 58

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

**1. Producción de 3-acetil-benzimidina ácido etil éster**

En un matraz de una boca de 500 ml, 30 g de 3-cianoacetofenona (207 mmol) se suspenden en 170 ml de una solución al 10 % en peso de HCl en dietil éter, se enfría a 0 °C y se agregan 18,68 ml de etanol absoluto. La mezcla de reacción se agita durante 14 días a temperatura ambiente. Para el procesamiento la mezcla de reacción se diluye con 500 ml de dietil éter, el precipitado se succiona, se lava nuevamente con gran cantidad de dietil éter y el residuo se seca en el armario de secado en vacío a 50 °C; F. 122-4 °C.

2. Producción de 3-acetilbenzamidina

En un matraz de una boca de 1000 ml, 17,453 g de 3-acetil-benzimidina-ácidoetil éster se suspenden en 190 ml de etanol absoluto y a continuación se agregan 190 ml de una solución al 10 % en peso de amoníaco en etanol y la carga de reacción se calienta a reflujo 3 horas. La carga de reacción se evapora hasta desecarse en el evaporador rotativo y se utiliza crudo en la siguiente etapa; LCMS: 0,886 min / 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 tres bocas de 1000 ml enjuagado con N₂, bajo protección de CaCl₂, 16,18 g de 3-acetilbenzamidina (contenido 77 %) (76,62 mmol) y 37,41 g de ({2-dimetilamino-1-[dimetilamoniometil]-vinilamino}metileno)-dimetilamonio- dihexafluorofosfato (precursor aminoreductor) (76,62 mmol) se suspenden en 200 ml de metanol absoluto y mediante agitación se agrega a modo de goteo una solución de metanolato de sodio 1,5 M preparada en el

momento. La mezcla de reacción se agita 30 minutos a 60° C, donde se produce una solución clara. Para el procesamiento, 90 % del metanol se retira en el evaporador rotativo, el residuo restante se diluye con 300 ml de diclorometano, se lava 2 veces con 100 ml de agua, se seca mediante sulfato de sodio y se retira formando un residuo. El procesamiento tiene lugar cromatográficamente (gel de sílice / DCM + 1-5 % MeOH). Las fracciones del producto fueron combinadas, retiradas formando un residuo y mezcladas con i-PrOH; F. 146-8 °C.

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

En un matraz de una boca de 250 ml, provisto de agitador magnético y condensador, 5,10 g de N'-[2-(3-acetil-fenil)-pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina (19 mmol) se suspenden en 65 ml de agua, se agregan 8,44 ml de ácido sulfúrico al 95-97% (152 mmol) y se agita 2 horas a 130°C, temperatura del baño. Se diluye con agua helada, donde se separa una resina de color marrón oscuro. La solución acuosa se decanta y se extrae con diclorometano. Las fases de diclorometano combinadas se secan, se filtran, se retiran formando un residuo; el residuo se tritura con éter, se succiona y se seca (=K1). La resina de color marrón oscuro separada se extrae mediante agitación con tetrahidrofurano, se succiona, el cristalizado se desecha y el licor madre se retira formando el residuo (=R1). La fase acuosa del extracto de diclorometano se retira formando un residuo, el residuo se extrae mediante agitación 2 veces con tetrahidrofurano, las soluciones combinadas decantadas se diluyen con diclorometano, se filtran y se retiran formando un residuo (=R2). R1 y R2 se combinan, se ablandan en gel de sílice y se purifican mediante cromatografía (gel de sílice /diclorometano + 0-5% metanol). El residuo de la cromatografía se tritura con éter, se succiona, se lava con éter y se seca (=K2). K1 y K2 se combinan; F.199-200 °C.

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

En un aparato enjuagado con N₂, bajo protección de CaCl₂, 2,4 g de 1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-fenil]-etanona (11,2 mmol) se suspenden en 40 ml de THF absoluto, se agregan 1,576 ml de 3-(dimetilamino)-1-propanol (13,44 mmol) y 5,602 g de trifenilfosfina unida con polímeros (16,81 mmol) y se agita 30 minutos a temperatura ambiente. Bajo refrigeración por hielo / H₂O y agitando se agregan 3,87 g de di-terc.-butilazodicarboxilato (16,81 mmol), donde continúa agitándose 2 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento el polímero se retira a través de filtración, se lava nuevamente con abundante diclorometano y el filtrado se extrae 1 vez con agua y 2 veces con 1 N HCl acuoso. Los extractos combinados de HCl se regulan alcalinos con NaOH y se extraen 3 veces con 50 ml de diclorometano. Los extractos de diclorometano se combinan, se secan mediante sulfato de sodio, se retiran formando un residuo y se cristalizan 40-60 desde petroléter; F. 61-2 °C.

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

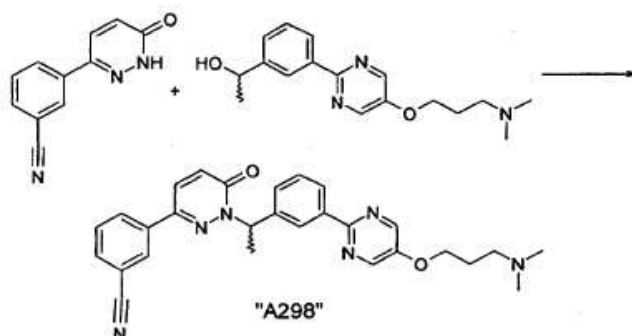
En un matraz de una boca de 100 ml, 3,114 g de 1-[3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil]- etanona (10,4 mmol) se disuelven en 30 ml de etanol absoluto y a continuación, bajo refrigeración por hielo / agua, mediante agitación y en forma de porciones, se agregan 0,394 g de borohidruro de sodio (10,4 mmol) y la carga de reacción continúa agitándose 20 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento la mezcla de reacción se diluye con 50 ml de diclorometano, se agita 2 veces contra agua, la fase de diclorometano se retira formando un residuo y se purifica mediante cromatografía (gel de sílice / DCM/MeOH 9:1);

HPLC: RT: 2,40 minutos;

LC-MS: 1,330 min / 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 aparato enjuagado con N₂, bajo protección de CaCl₂, 197 mg de 3-cianofenilpiridazinona (1,00 mmol) se suspenden 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 con polímeros (1,5 mmol), se agita 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación, bajo refrigeración por hielo / H₂O y mediante agitación, se agregan 345 mg de di-terc.-butilazodicarboxilato (1,5 mmol), donde continúa agitándose 2 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento la mezcla de reacción se diluye con 10 ml de metanol y el polímero se separa a través de filtración. El residuo se lavó con diclorometano y el filtrado combinado se retiró en el evaporador rotativo formando un residuo y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice: DCM + 0-30 % MeOHF).

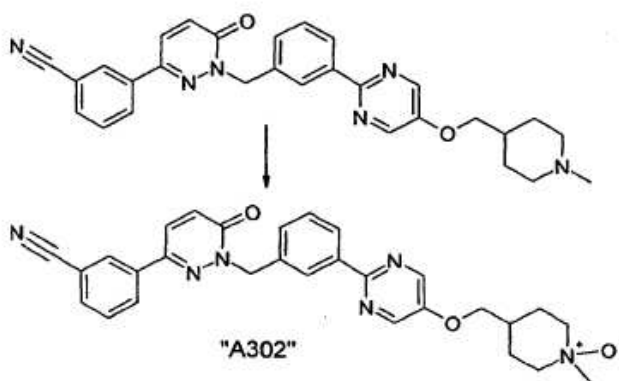
Se obtiene "A298", F. 105-7 °C.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A299"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-2H-piridazin-3-ona	492
"A300"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-((R)-1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-2H-piridazin--3-ona, hidrocloreuro	492
"A301"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-((S)-1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-2H-piridazin-3-ona, hidrocloreuro	492

Ejemplo 60

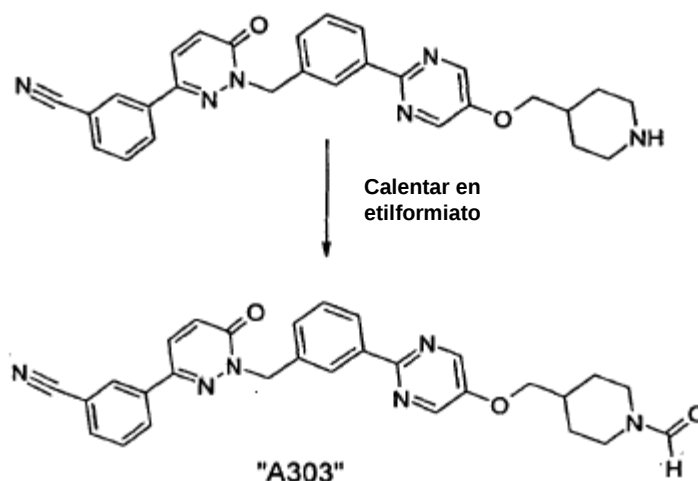
Producción de 3-(1-{3-[5-(1-metil-1-oxi-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin- 3-il)-benzonitrilo ("A302")



En un recipiente pequeño de reacción, provisto de un agitador magnético, 100 mg de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (0,203 mmol) se suspenden en 5 ml de agua y 5 ml de acetonitrilo, se agregan 100 µl de perhidrol (0,979 mmol) y se agita 24 horas a temperatura ambiente. A continuación se vierte en agua, se extrae con diclorometano, las fases de diclorometano combinadas se secan, se filtran y se retiran formando un residuo. El residuo se ablanda en gel de sílice y se cromatografía (diclorometano + 0-50% metanol). El residuo de la cromatografía se liofiliza; ESI 509; F. 85 °C (descomposición).

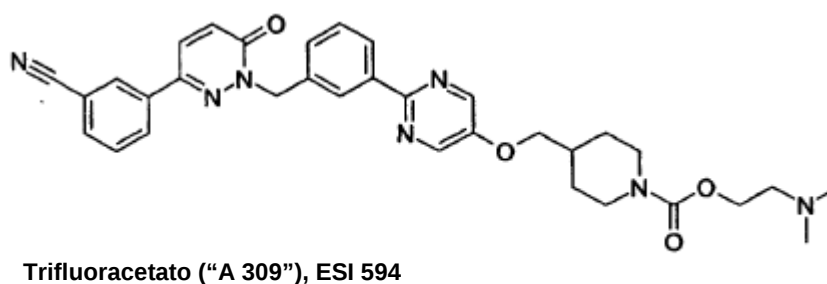
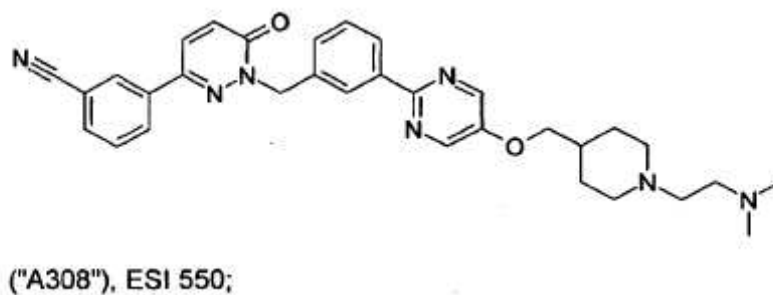
Ejemplo 61

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:



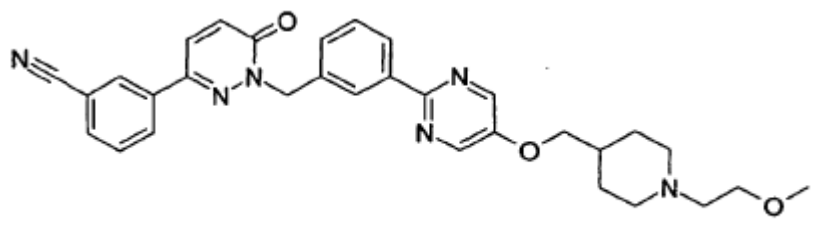
Ejemplo 62

A través de la reacción de 3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo con dimetilaminoetilcloruro-hidrocloruro y carbonato de cesio en DMF y de la separación subsiguiente mediante cromatografía se obtiene



Ejemplo 63

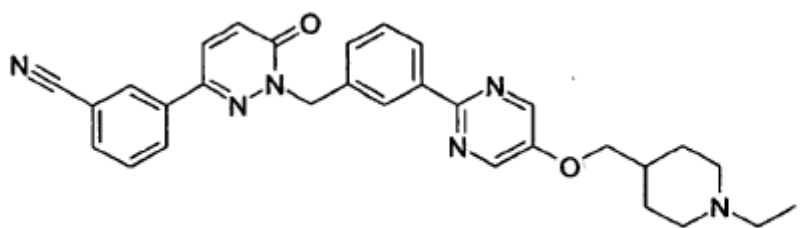
A través de la reacción de 3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo con beta-bromometil éter y carbonato de cesio en DMF se obtiene el compuesto



Trifluoracetato ("A 311"), ESI 537

5 **Ejemplo 64**

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



Trifluoracetato ("A 313"), ESI 507

Datos farmacológicos

10

Tabla 1 Inhibición de quinasa Met de algunos compuestos representativos de la fórmula I

Nº del compuesto	IC ₅₀ (ensayo de células)	IC ₅₀ (ensayo de enzimas)
"A13"	B	
"A14"	A	
"A15"	A	
"A16"	A	
"A17"	A	
"A18"	A	
"A19"	A	
"A20"	A	
"A22"	A	
"A23"	A	

(continuación)

Nº del compuesto	IC50 (ensayo de células)	IC50 (ensayo de enzimas)
"A26"	A	
"A35"	A	
"A57"	A	
"A63"	A	
"A64"	A	
"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 µM = A 1 µM - 10 µM = B > 10 µM = C		

Los compuestos que figuran en la tabla I son los compuestos acordes a la invención considerados como especialmente preferentes.

- 5 Los siguientes ejemplos hacen referencia a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

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

Ejemplo B: Supositorios

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

Ejemplo C: Solución

[0408] Se prepara una solución a partir de 1 g de un componente activo de la fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua doblemente destilada. Se regula a un pH de 6,8; se completa 1 litro y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

5 **Ejemplo D: Pomada**

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

Ejemplo E: Comprimidos

10 Una mezcla de 1 kg de componente activo, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 02 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio es comprimida del modo habitual para formar comprimidos, de manera que cada uno de los comprimidos contenga 10 mg de componente activo.

Ejemplo F: Grageas

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

Ejemplo G: Cápsulas

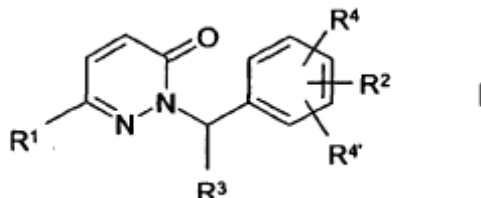
15 2 kg de componente activo de la fórmula I son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg del componente activo.

Ejemplo H: Ampollas

20 Una solución de 1 kg de componente activo de la fórmula I es filtrado de forma estéril en 60 l de agua doblemente destilada, vertido en ampollas, donde éstas son liofilizadas bajo condiciones estériles y cerradas de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de componente activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en donde

5 R^1 representa Ar o Het,

R^2 representa un heterociclo insaturado, saturado o aromático de 6 miembros con 1 a 4 átomos de N-, O- y/o S, que es mono-, di- o tri- sustituido por $N=CR^3N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n Het$, $O[C(R^3)_2]_p OR^3$, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n C=C[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n N+O-(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het$, $S[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $S[C(R^3)_2]_n Het$, $NR^3[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_n Het$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het$, $[C(R^3)_2]_n NHCO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n NHCO[C(R^3)_2]_n Het$, $CON(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n NR^3COA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n OR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n Het$, $COHet$, COA , $CH=CH-COOR^3$ y/o $CH=CH-N(R^3)_2$,

R^3 representa H o A,

15 R^4 , R^4 , respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, Hal, A, OR^3 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$ ó $S(O)_m A$,

Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por Hal, A, $[C(R^3)_2]_n OR^3$, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, $CO-Het$, Het , $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het$, $NHCOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n Het$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het$, $CONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $CONH[C(R^3)_2]_n Het$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n Het$ y/o COA ,

25 Het representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear, binuclear o trinuclear con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o penta- sustituido por Hal, A, $[C(R^3)_2]_n OR^3$, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, $CO-Het^1$, $[C(R^3)_2]_n Het^1$, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het^1$, $NHCOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n Het^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het^1$, $CONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $CONH[C(R^3)_2]_n Het^1$, $CO-Het^1$, CHO , COA , $=S$, $=NH$, $=NA$ y/o $=O$ (oxígeno de carbonilo), y donde un nitrógeno anular puede ser oxidado,

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

30 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F, y/o en donde uno o dos grupos CH_2 no contiguos pueden ser reemplazados por O, NH, S, SO, SO_2 y/o por grupos $CH=CH$, o

alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 0, 1 ó 2,

35 n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

p representa 1, 2, 3 ó 4,

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

2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde

5 R^2 representa un heterociclo insaturado, saturado o aromático de 6 miembros con 1 a 4 átomos de N y/o de O, el cual es mono-, di- o tri- sustituido por $N=CR^3N(R^3)_2$, CN, $COOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nOR^3$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nC\equiv C[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN+O-(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nHet$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nNR^3COOA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $COHet$, $CH=CH-COOR^3$ y/o $CH=CH-N(R^3)_2$,

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

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

Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo mono-, di-, o tri- sustituido por A, Hal, CN, $S(O)_m A$, NR^3COA , $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/o $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$,

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

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

R_4 , R_4' representan H,

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

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

Het representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear, binuclear o trinuclear con 1 a 4 átomos de N-, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituido por A, CHO, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $IC(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ y/o $=O$ (oxígeno de carbonilo), y donde un nitrógeno anular puede ser oxidado,

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

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

Het¹ representa un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o de O que puede ser mono- o di-sustituido por A y/o $=O$ (oxígeno de carbonilo),

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

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

A representa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

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

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

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

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

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

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

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

5 10. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-9, en donde

R^2 representa pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, [1,3]oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo mono-, di- o tri-sustituido por $N=CR^3N(R^3)_2$, CN, $COOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nOR^3$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nC\equiv C[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN+O-(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nHet$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nNR^3COOA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$, COHet, $CH=CH-COOR^3$ y/o $CH=CH-N(R^3)_2$,

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

11. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-10, en donde

Het representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzimidazolilo, 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 mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituido por A, CHO, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ y/o =O (oxígeno de carbonilo), y donde un nitrógeno anular puede ser oxidado,

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

12. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-10, en donde

Het¹ representa pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo no sustituido o mono- o di- sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

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

13. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-12, en donde

R^1 representa Ar o Het,

R^2 representa pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, [1,3]oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo, mono-, di- o tri- sustituido por $N=CR^3N(R^3)_2$, CN, $COOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nOR^3$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nC\equiv C[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN+O-(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nHet$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nNR^3COOA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$, COHet, $CH=CH-COOR^3$ y/o $CH=CH-N(R^3)_2$,

R^3 H, metilo, etilo o propilo

R_4 , R_4' representan H,

Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por A, Hal, CN, $S(O)_mA$, NR^3COA , $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/o $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$,

Het representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzimidazolilo, 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 mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituido por A, CHO, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ y/o =O (oxígeno de carbonilo), donde un nitrógeno anular puede ser oxidado,

Het¹ representa pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino no sustituido o mono- o di- sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

A representa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

5 Hal representa F, Cl, Br o I,

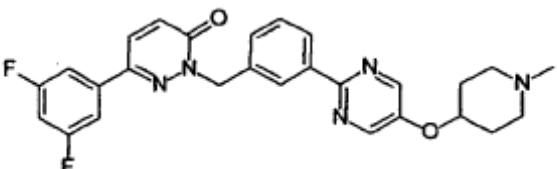
m representa 0, 1 ó 2,

n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

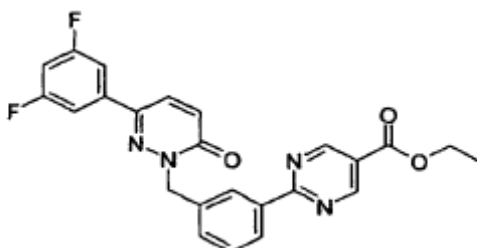
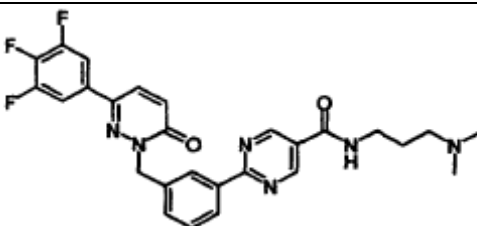
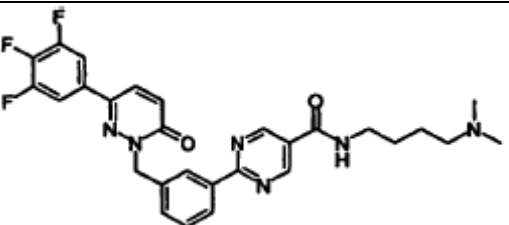
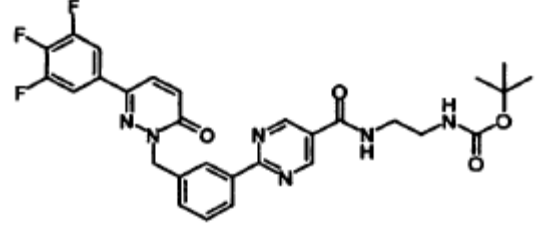
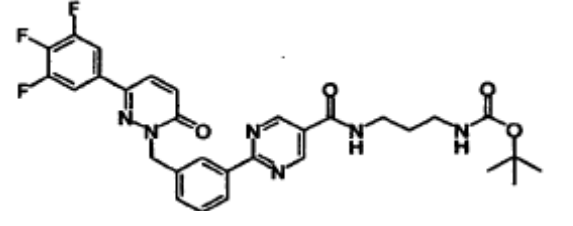
p representa 1, 2, 3 ó 4,

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

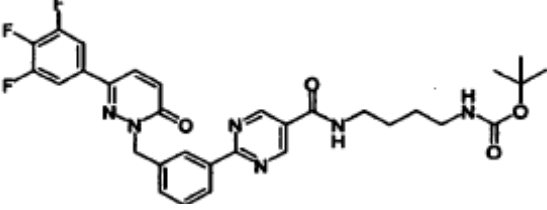
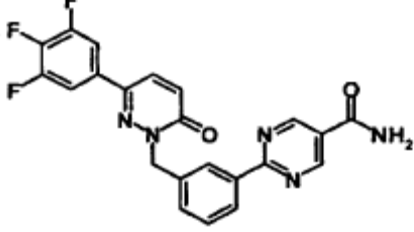
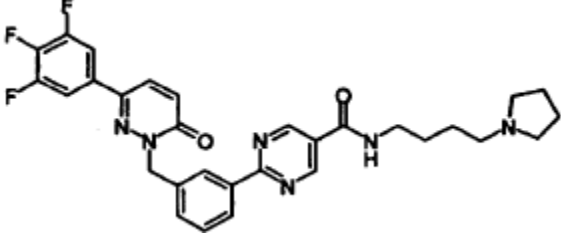
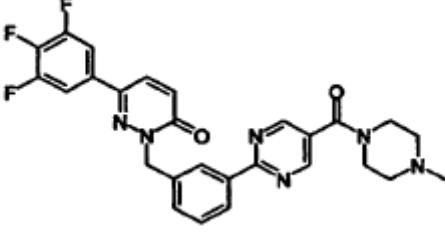
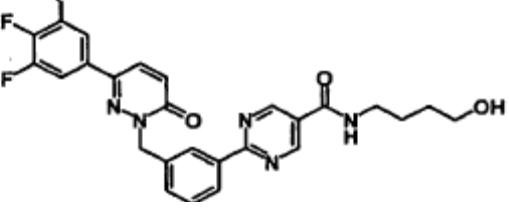
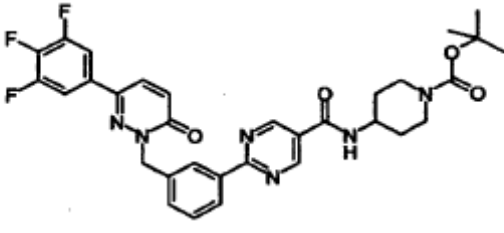
14. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

Nº	Nombre y/o estructura
"A11"	2-[3-(5-aminopiridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona
"A12"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A13"	6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A14"	6-(3,5-difluorfenil)-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A16"	N'-(2-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-N,N-dimetilformamidina
"A17"	2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona
"A18"	6-(3,5-difluorfenil)-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A19"	6-(3,5-difluor-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-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A22"	6-(3,5-difluorfenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A23"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona 
"A24"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A26"	6-(3,5-difluorfenil)-2-{3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A27"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A28"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[6-(3-dimetilamino-propoxi)-piridazin-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona

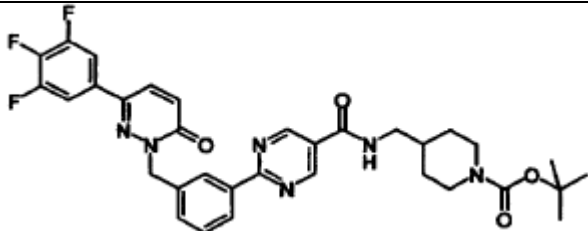
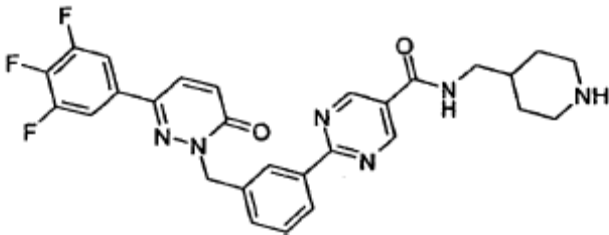
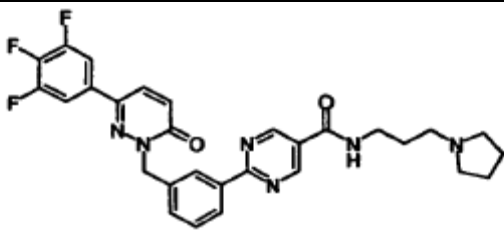
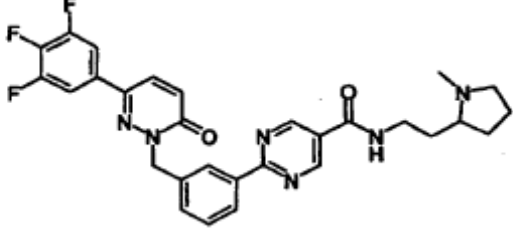
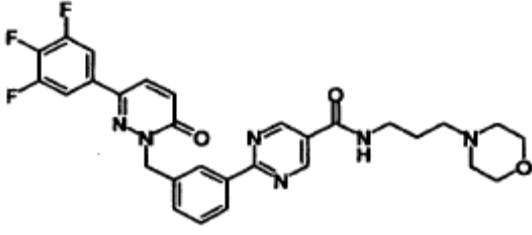
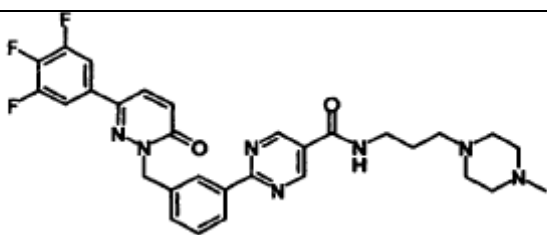
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A29"	2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-éster etílico de ácido carboxílico
"A30"	2-{3-[3-(3,5-difluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-éster etílico de ácido carboxílico 
"A31"	2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ácido carboxílico
"A32"	2-{3-[3-(3,5-difluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ácido carboxílico
"A33"	2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ácido carboxílico(2- dimetilamino-etil)-amida
"A34"	
"A35"	
"A36"	
"A37"	

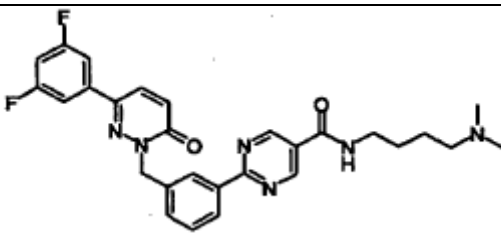
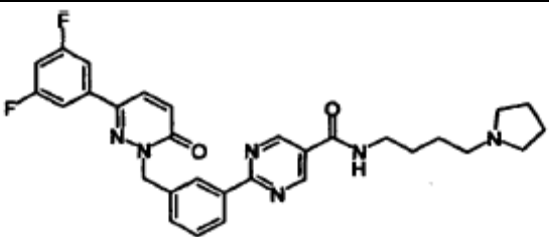
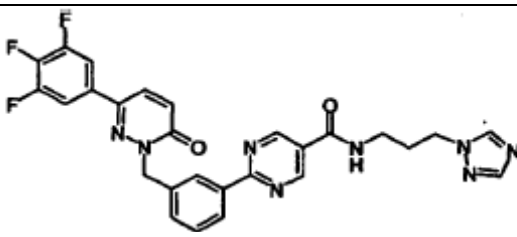
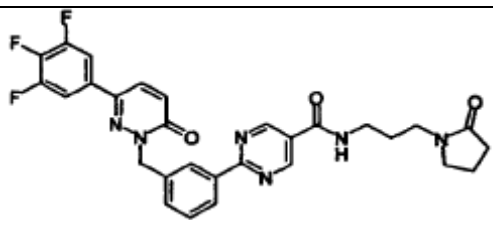
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A38"	
"A39"	
"A40"	
"A41"	
"A42"	
"A43"	

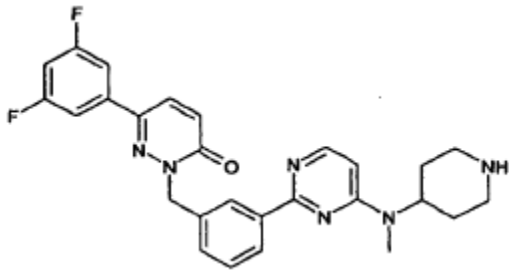
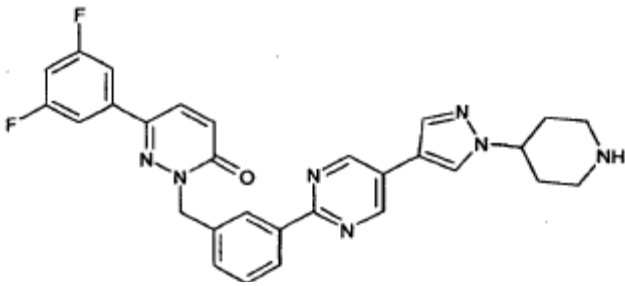
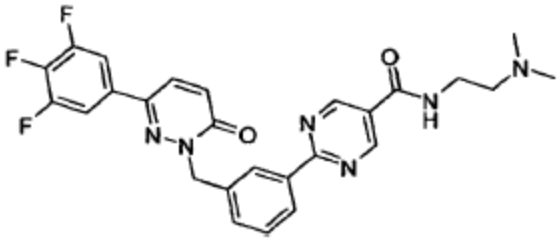
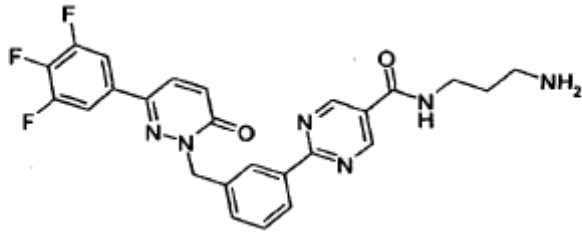
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A44"	
"A44a"	
"A45"	
"A46"	
"A47"	
"A48"	

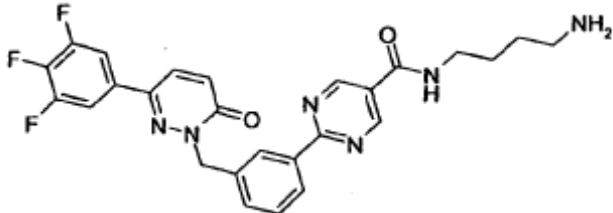
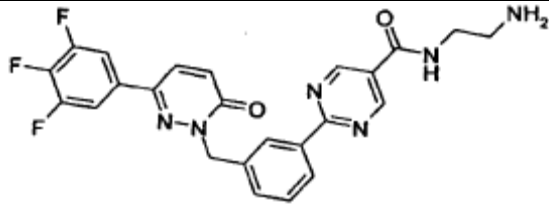
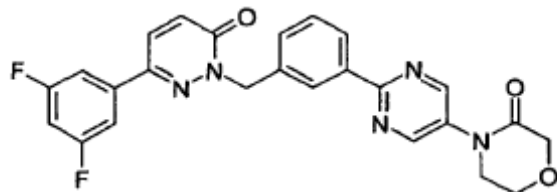
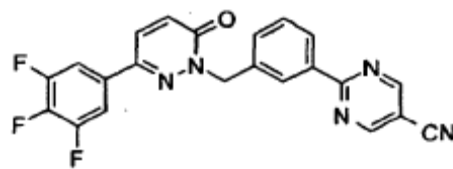
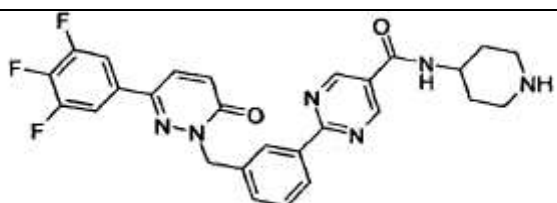
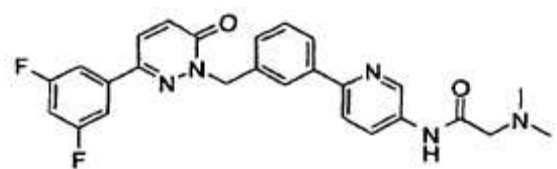
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A49"	
"A50"	
"A51"	2-[3-(6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-ácido acrílico-[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida
"A52"	
"A53"	
"A54"	2-[3-(5-cloro-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluor-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-difluor-fenil)-2-[3-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A57"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-[5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A58"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-dimetilaminometil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona

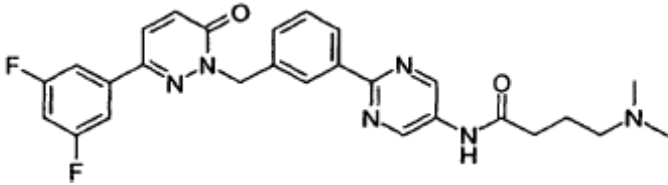
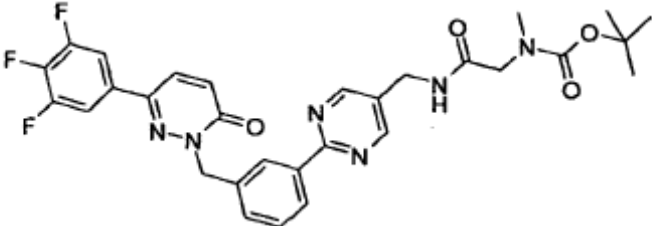
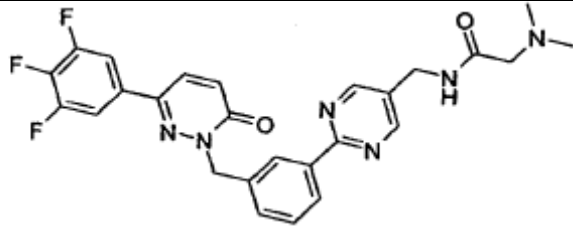
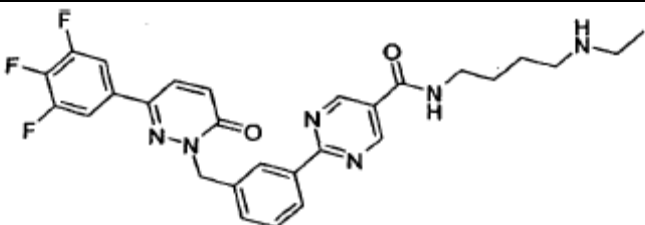
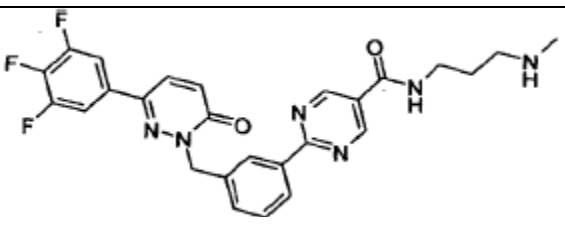
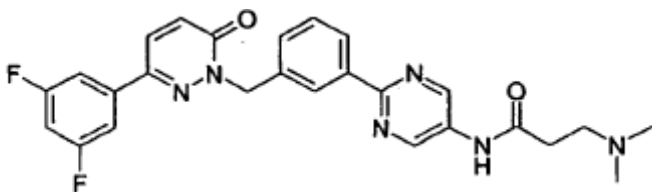
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A59"	6-(3,5-difluorfenil)-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-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A63"	
"A64"	2-{3-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,5-difluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A65"	2-{3-[5-(piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A66"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A67"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[6-(3-dimetilamino-propilamino)-piridazin-3-il]-bencil}-piridazin-3-ona
"A68"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-piridazin-3-il]-bencil}-piridazin-3-ona
"A69"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[6-(4-dimetilamino-butilamino)-piridazin-3-il]-bencil}-piridazin-3-ona
"A70"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridazin-3-il]-bencil}-piridazin-3-ona
"A71"	
"A72"	

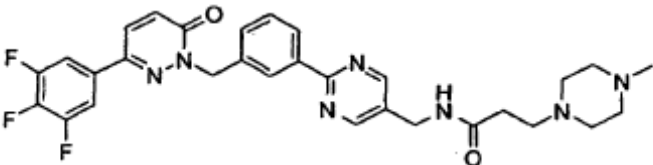
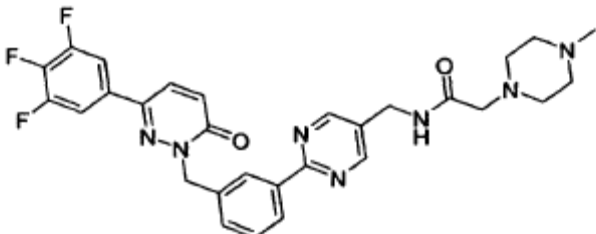
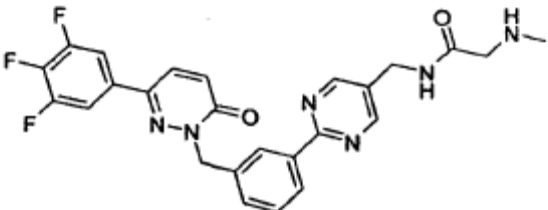
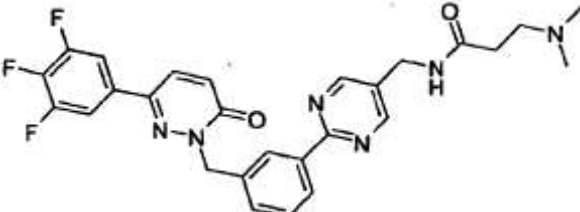
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A73"	
"A74"	
"A75"	4-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-morfolin-3-ona 
"A76"	N'-(2-{3-[3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-N,N-dimetilformamidina
"A77"	2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carbonitrilo 
"A81"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[4-(3-dimetil-amino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A82"	2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A84"	
"A85"	N-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-2-dimetil-aminoacetamida 

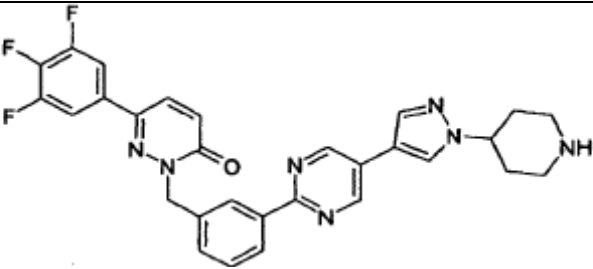
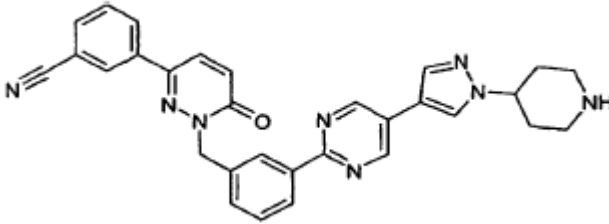
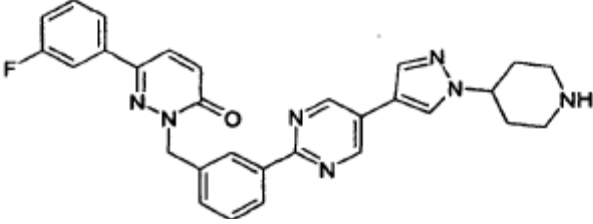
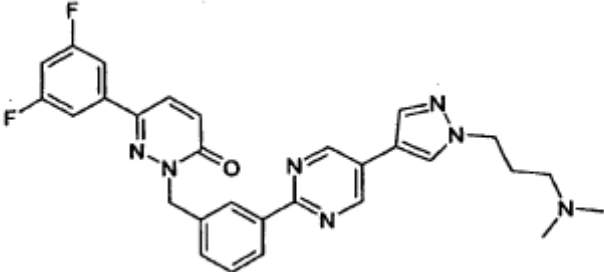
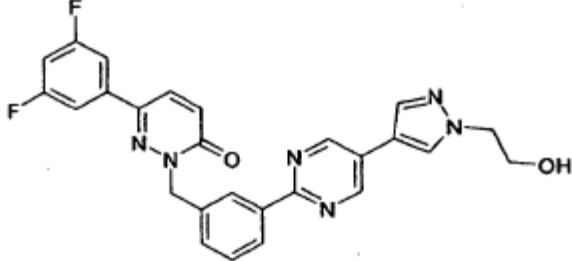
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A87"	N-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-4-dimetilaminobutiramida 
"A88"	
"A89"	
"A90"	
"A92"	
"A93"	2-[3-(5-aminometil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorfenil)-2H-piridazin-3-ona
"A95"	N-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-3-dimetilaminopropionamida 

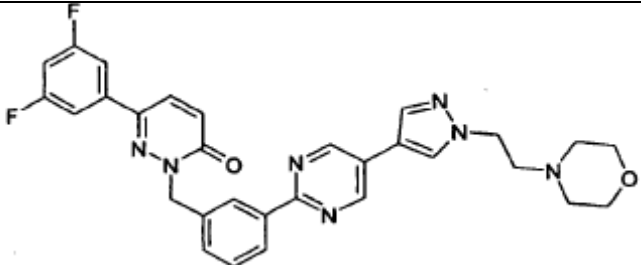
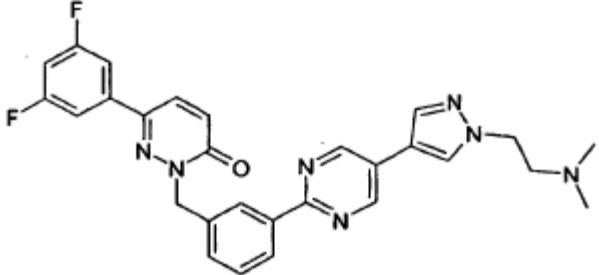
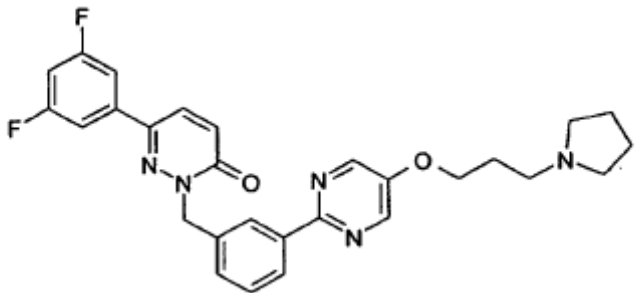
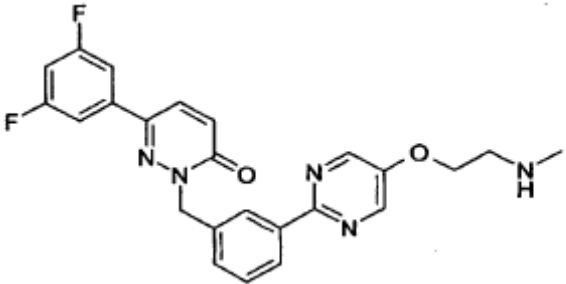
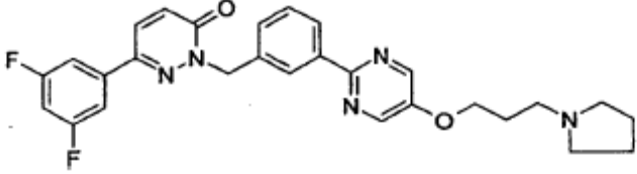
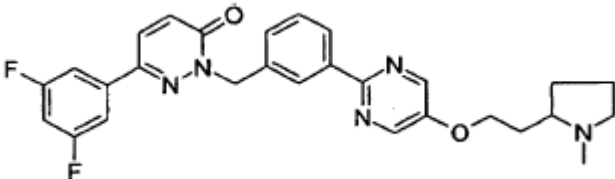
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A96"	3-(4-metil-piperazin-1-il)-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-propionamida 
"A97"	2-(4-metil-piperazin-1-il)-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-acetamida 
"A98"	2-metilamino-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-acetamida 
"A99"	3-dimetilamino-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-propionamida 
"A101"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-hidroximetil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A102"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona

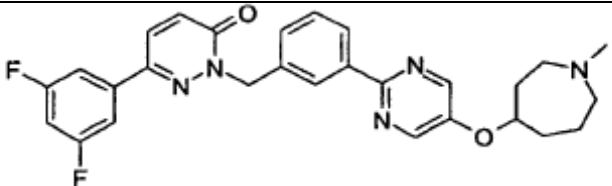
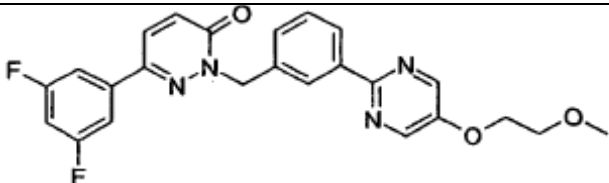
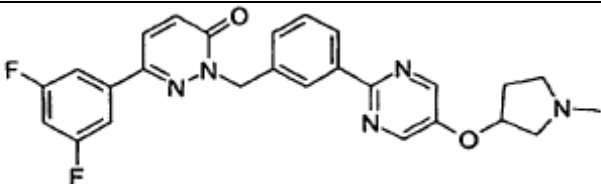
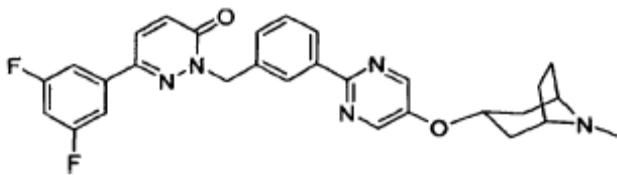
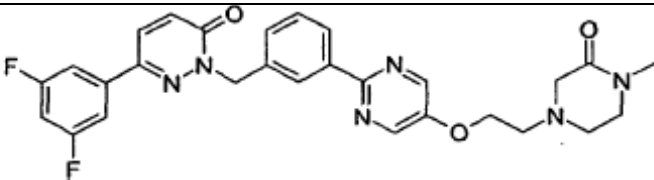
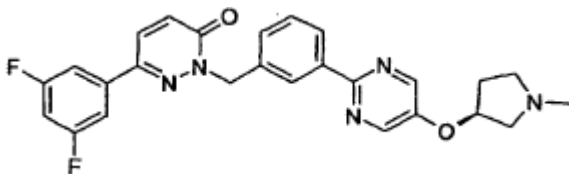
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A103"	
"A104"	
"A105"	
"A106"	
"A107"	

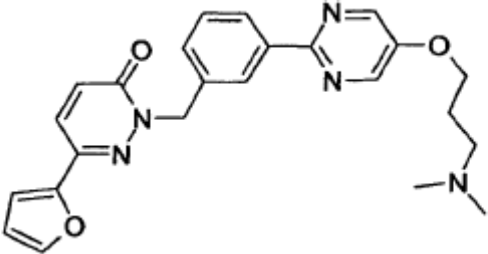
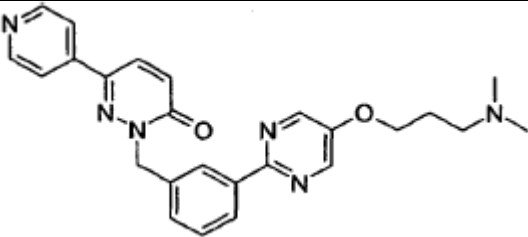
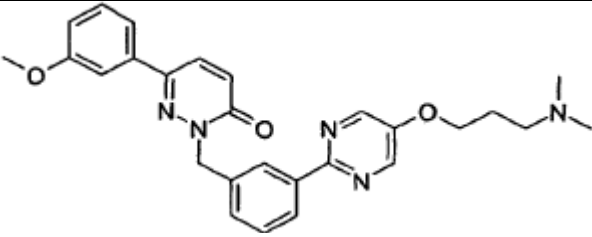
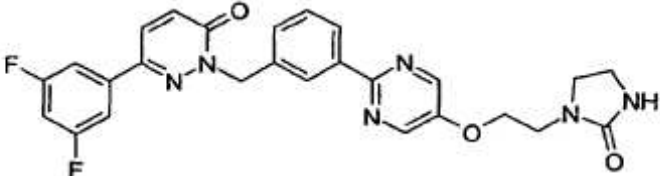
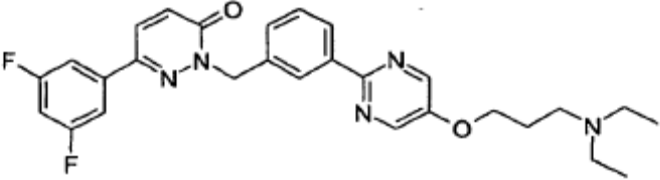
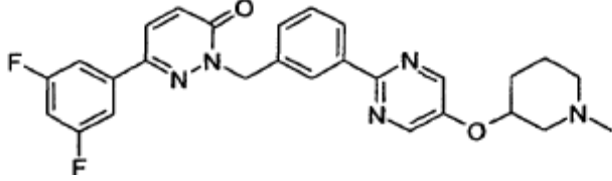
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A108"	
"A109"	
"A110"	
"A111"	
"A114"	
"A115"	

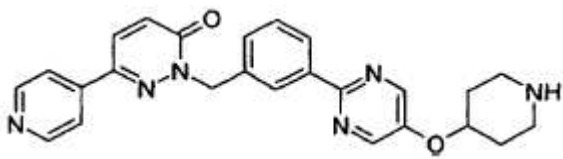
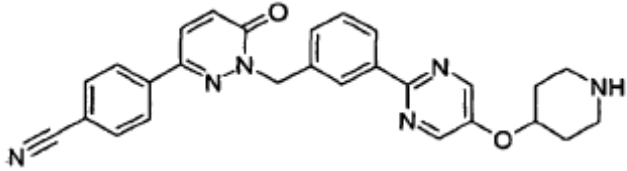
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A116"	
"A117"	
"A118"	
"A119"	6-(3,5-difluor-phenil)-2-{3-[5-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2Hpiridazin- 3-ona 
"A120"	
"A121"	6-(3,5-difluor-phenil)-2-{3-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3- ona, 
"A122"	6-(3,5-difluor-phenil)-2-{3-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona,

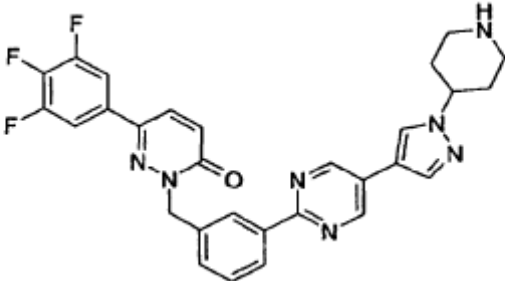
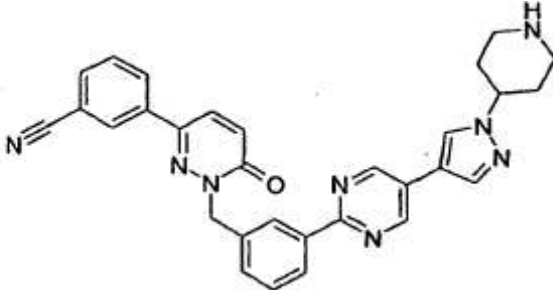
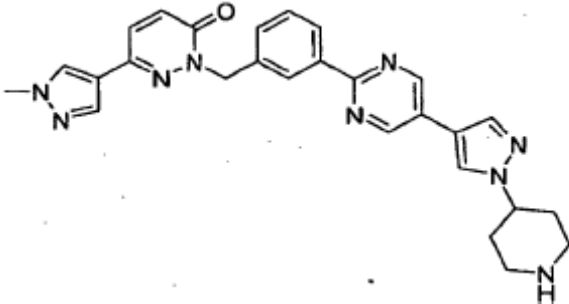
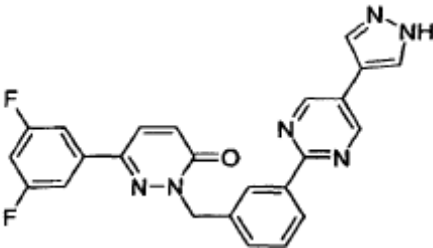
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A123"	
"A124"	
"A125"	
"A126"	
"A127"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A128"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A129"	
"A130"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, Hidrocloruro
"A131"	

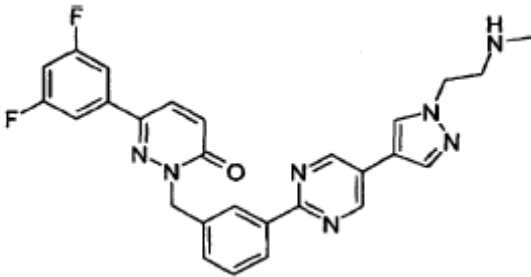
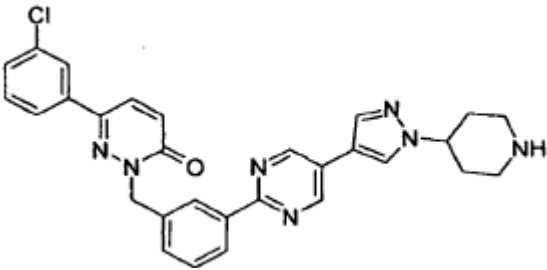
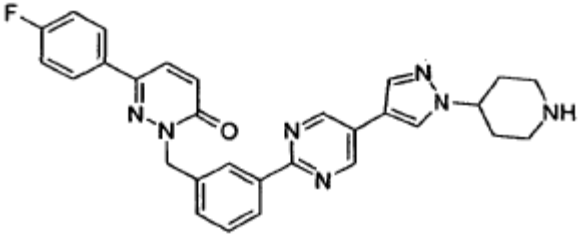
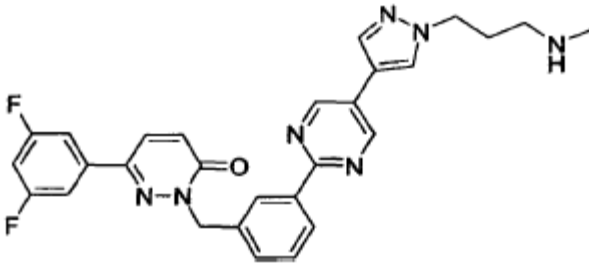
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A132"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(4-metilamino-butoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A133"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(3-metilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A134"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A135"	6-(3,5-difluor-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-difluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A137"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A138"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A139"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A140"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A141"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A142"	2-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona 
"A143"	4-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo 
"A144"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A145"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A146"	6-(3,5-difluor-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-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A148"	6-(3-fluor-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona

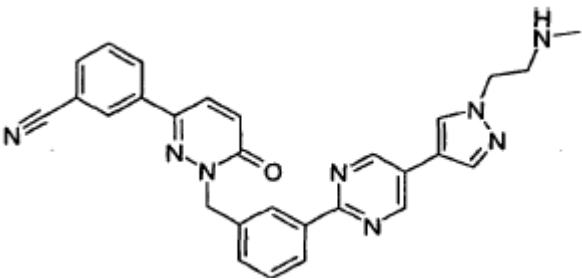
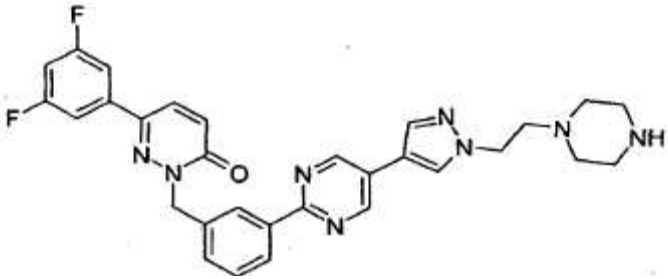
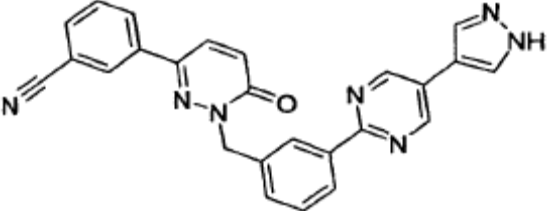
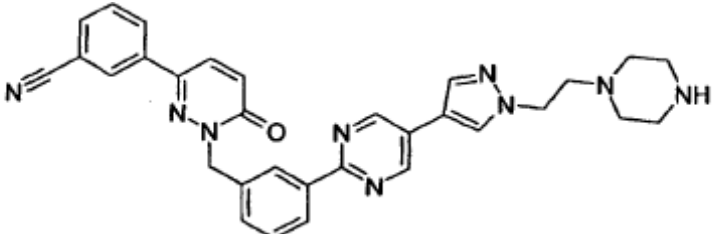
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A149"	2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluor-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)-benzonitrilo 
"A151"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2Hpiridazin- 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-fluor-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A154"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 

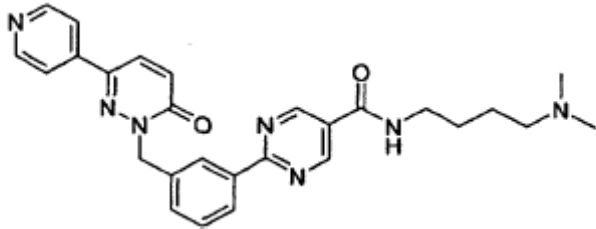
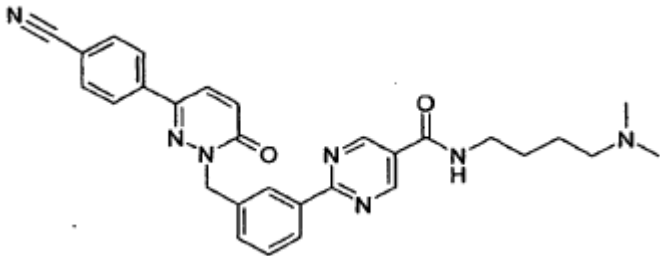
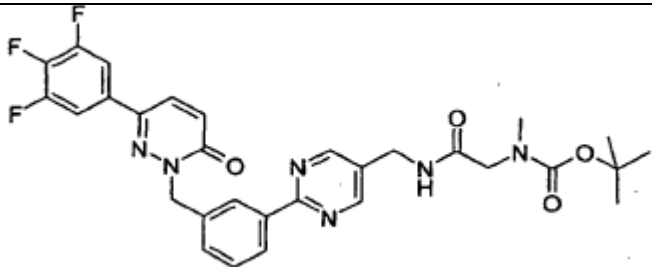
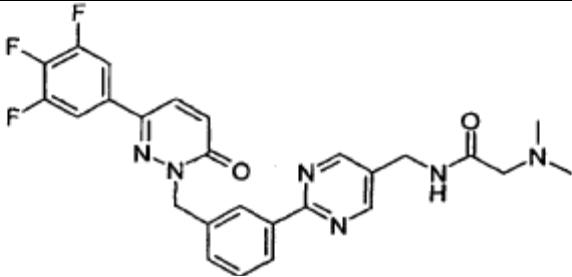
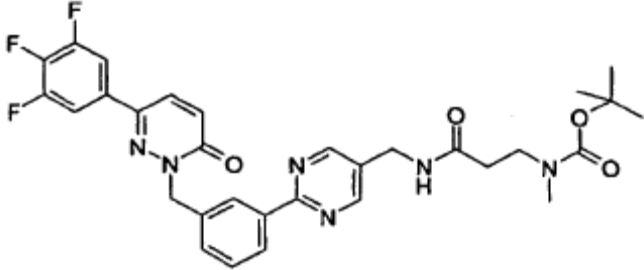
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A155"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-metilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-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"	
"A158"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[1-(3-metilamino-propil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 

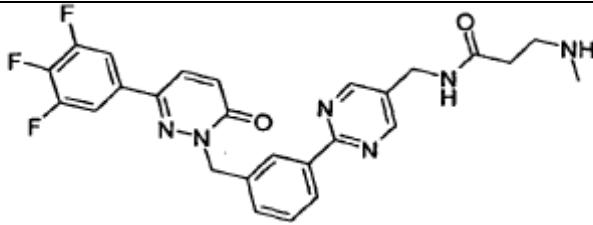
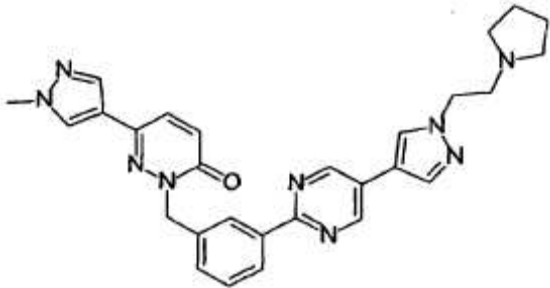
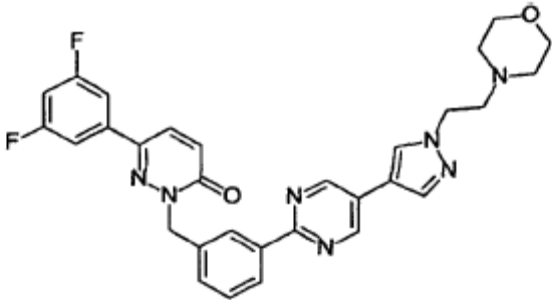
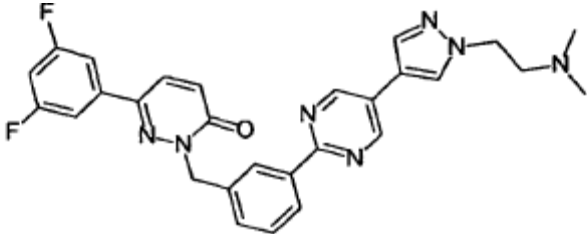
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A159"	3-[1-(3-{5-[1-(2-metilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-benzonitrilo 
"A160"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2Hpiridazin-3-ona 
"A161"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo 
"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 

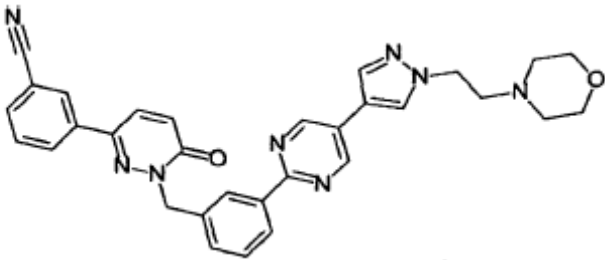
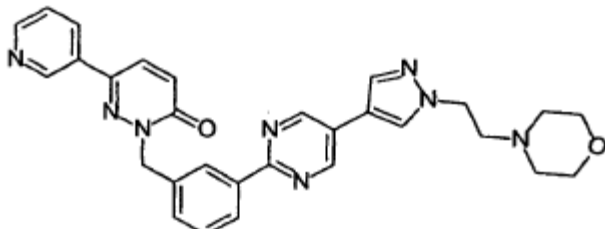
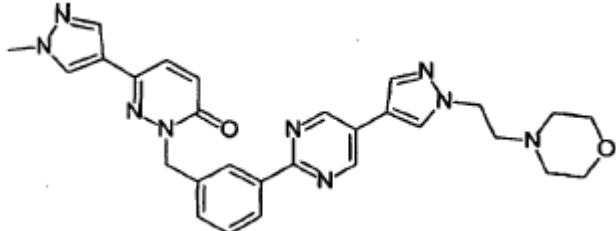
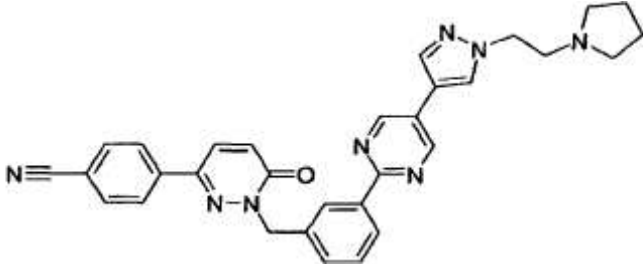
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A163"	2-[3-(6-oxo-3-piridin-4-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-ácido carboxílico-(4-dimetilaminobutil)-amida 
"A164"	2-{3-[3-(4-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ácido carboxílico-(4- dimetilamino-butil)-amida 
"A165"	
"A166"	
"A167"	

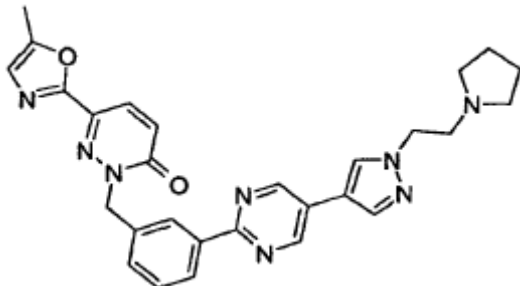
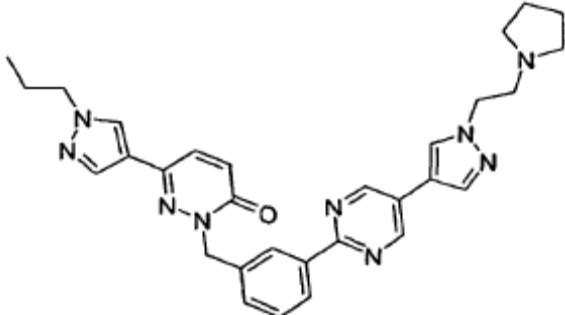
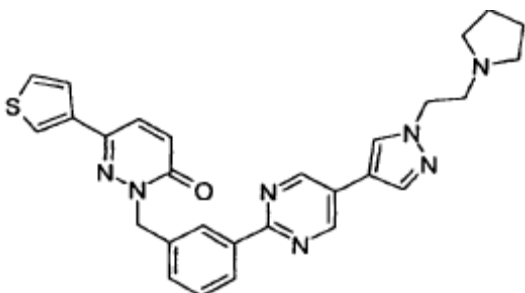
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A168"	
"A169"	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 
"A170"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2Hpiridazin- 3-ona 
"A171"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2Hpiridazin- 3-ona, 
"A172"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)- Hpiridazin- 3-ona
"A173"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2Hpiridazin- 3-ona

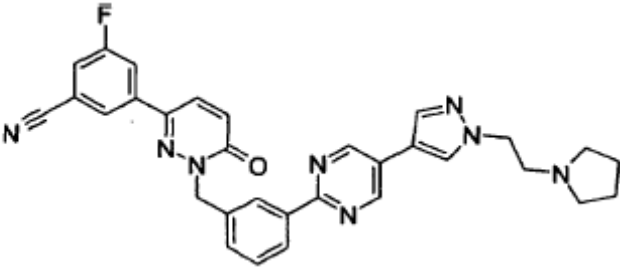
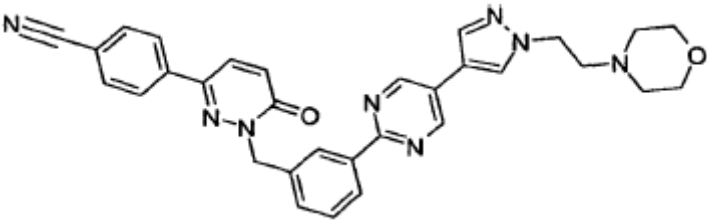
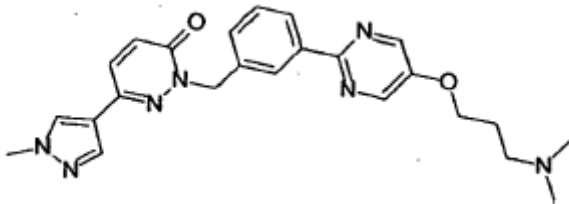
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A174"	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 
"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 
"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 
"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-metansulfonil-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"	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]-benzonitrilo 

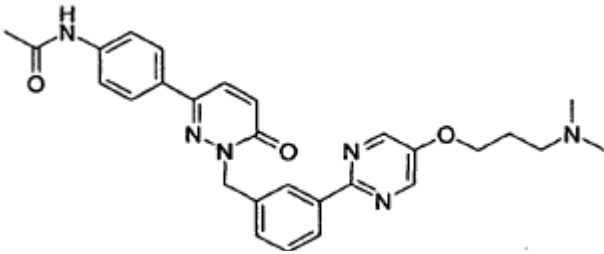
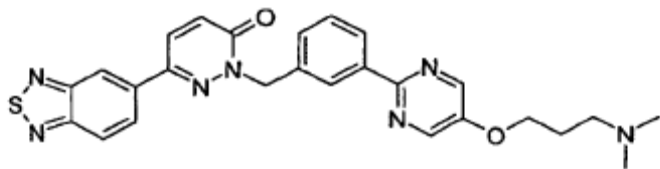
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"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-metansulfonil-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-fluor-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"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 
"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 

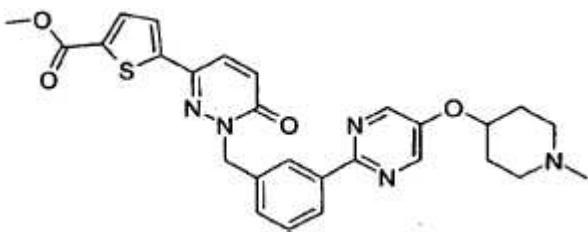
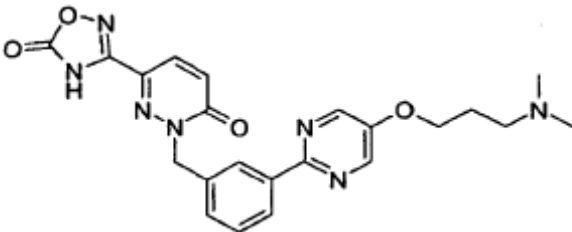
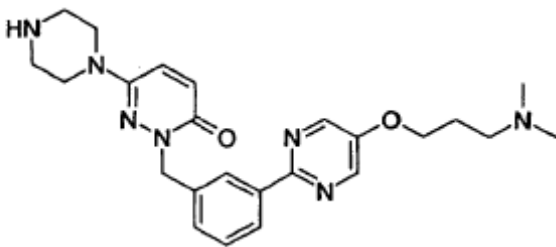
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"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-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
	
"A191"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3-fluor-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)-benzonitrilo
"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-difluor-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-metanesulfonil-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

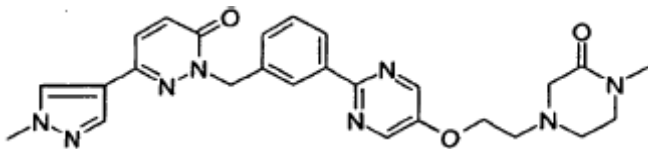
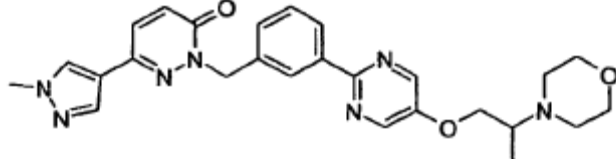
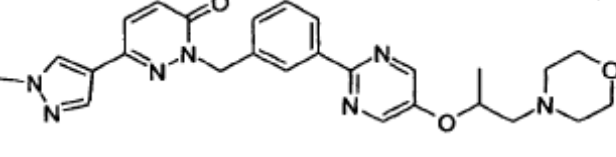
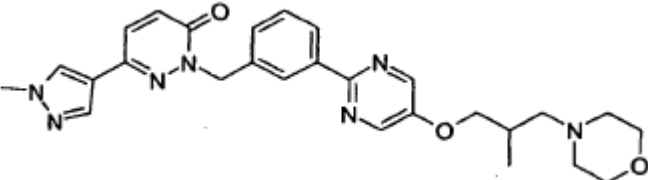
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A202"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluor-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-fluor-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-trifluormetil-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-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A210"	6-(3-cloro-5-fluor-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-fluor-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-fluor-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 
"A216"	6-(3,4-dimetoxi-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

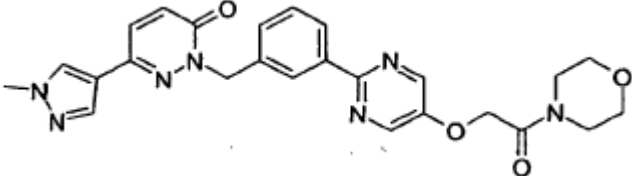
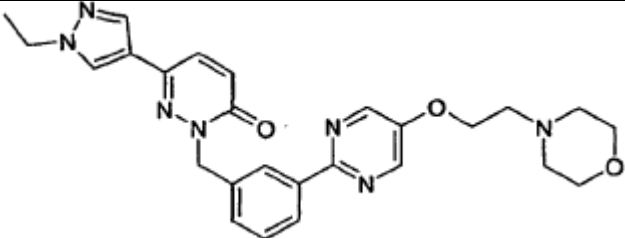
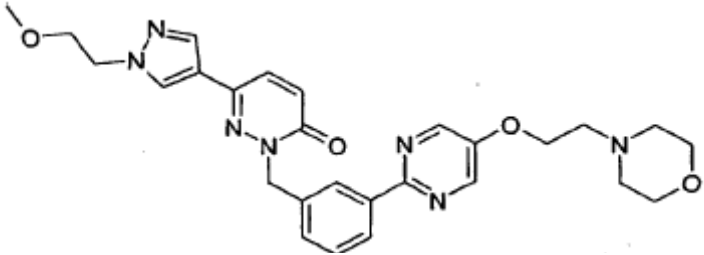
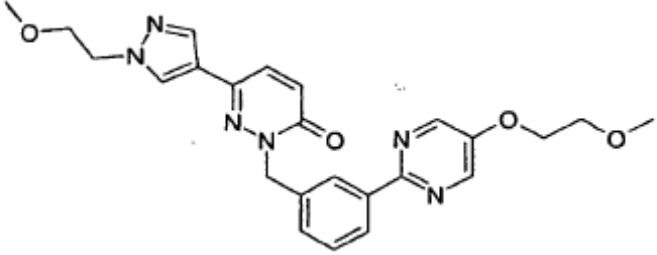
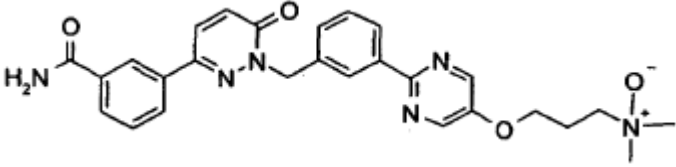
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A220"	4-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A221"	3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A222"	3-(1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"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"	5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-éster metílico de ácido 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 
"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-fluor-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]-benzoil}-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-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona

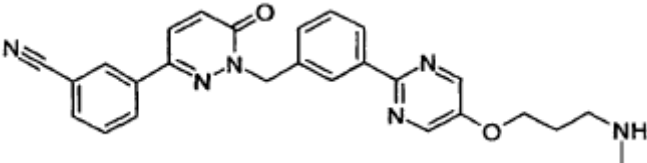
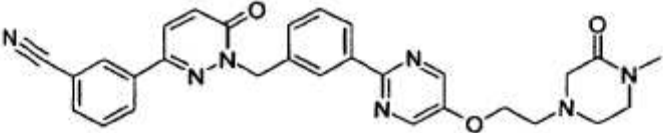
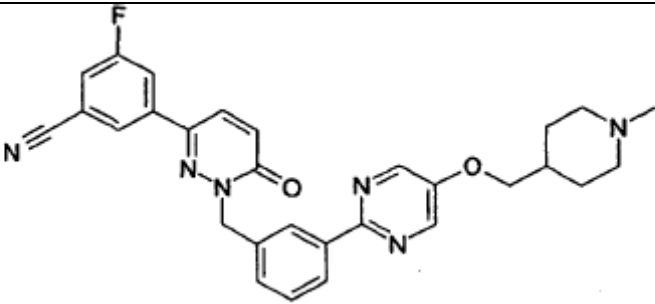
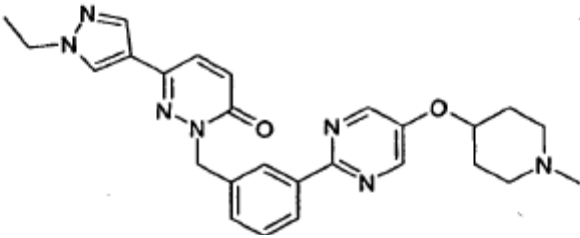
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A240"	2-{3-[5-(3-metoxo-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-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)-2Hpiridazin- 3-ona
"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 
"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 
"A247"	2-{3-[5-(1-metil-2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2Hpiridazin- 3-ona 
"A248"	2-{3-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-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)-2Hpiridazin- 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

(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"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"	
"A256"	
"A257"	3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A259"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A260"	3-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzamida
"A261"	
"A264"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo

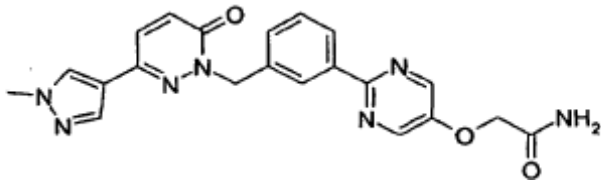
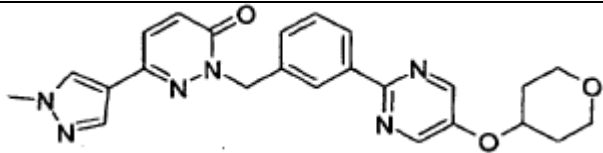
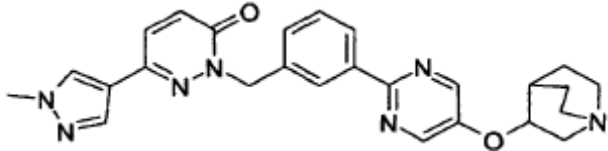
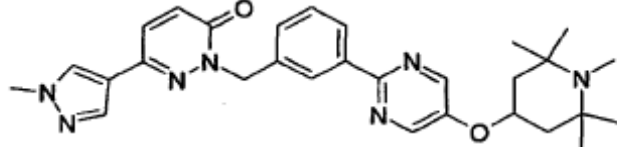
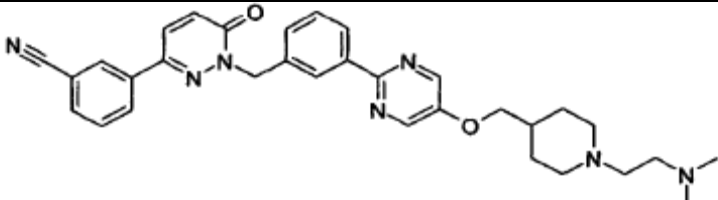
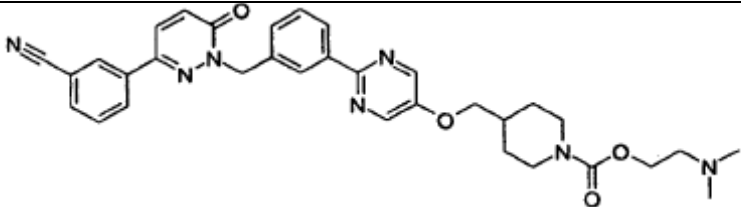
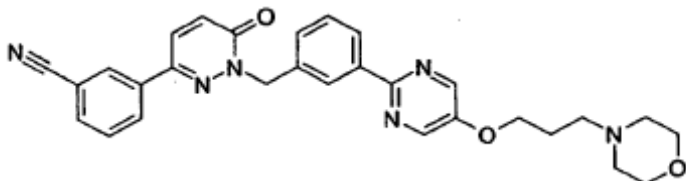
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A265"	4-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloximetil)-piperidin- 1-ácido carboxílico terc.- butil-éster
"A266"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A267"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A268"	3-(1-{3-[5-(3-metilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
	
"A269"	3-[1-(3-{5-[2-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin- 3-il)-benzonitrilo
	
"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
"A271"	3-(1-{3-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A272"	3-(1-{3-[5-(3-metoxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A273"	6-(3-fluor-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-1 H-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"	

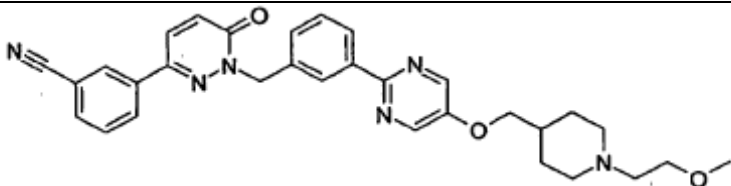
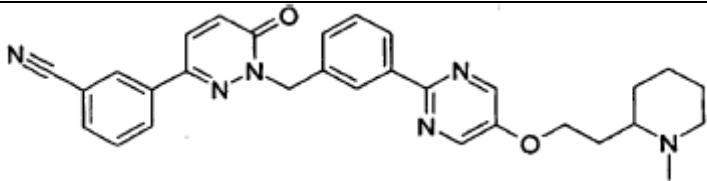
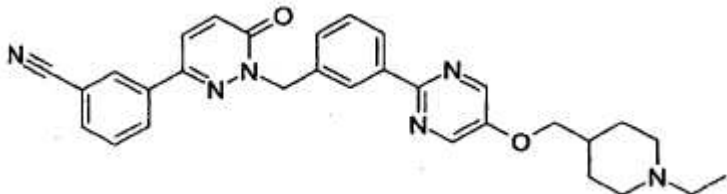
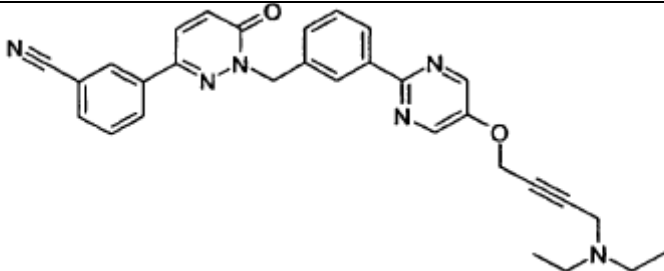
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A277"	5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-ácido 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-ácido carboxílico 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-ácido carboxílico-metilamida
"A280"	2-[3-(5-amino-pirazin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A282"	2-[3-(6-amino-piridazin-3-il)-bencil]-6-(3,5-difluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A283"	(E)-3-(2-[3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil]-pirimidin-5-il)-éster metílico - ácido acrílico
"A284"	2-[3-[5-((E)-3-amino-propenil)-pirimidin-2-il]-bencil]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A285"	2-[3-[5-(3-amino-propil)-pirimidin-2-il]-bencil]-6-(3,4,5-trifluor-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)-benzonitrilo
"A288"	3-{6-oxo-1-[3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo
"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]-benzonitrilo
"A291"	3-[1-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo
"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-1H-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)-benzonitrilo
"A296"	3-(1-{3-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"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-difluor-fenil)-2-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-2H-piridazin-3-ona
"A300"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-((R)-1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-2H-piridazin-3-ona
"A301"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-((S)-1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-2H-piridazin-3-ona

(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"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"	
"A309"	
"A310"	

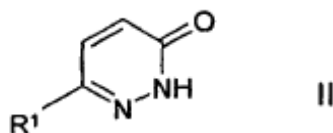
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura
"A311"	
"A312"	
"A313"	
"A314"	

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

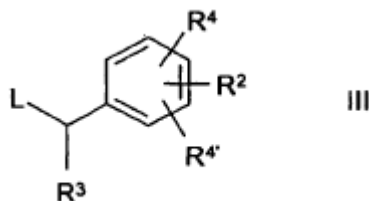
- 5 15. Procedimiento para producir compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-14, así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula II



en donde R¹ representa lo indicado en la reivindicación 1,

- 10 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



en donde R^2 , R^3 , R^4 y $R^{4'}$ representan lo indicado en la reivindicación 1 y

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

o

5 b) un radical R^2 se convierte en otro radical R^2 ,

i) transformando un radical oxadiazol en un radical pirimidinilo,

ii) acilando o alquilando un grupo amino,

iii) eterificando un grupo hidroxilo,

o

10 c) liberándolo de uno de sus derivados funcionales a través del tratamiento con un

agente solvolizante o hidrogenolizante,

y/o

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

15 16. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1-14, y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente vehículos y/o adyuvantes.

20 17. Utilización de compuestos según la reivindicación 1 - 14, así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasas desempeñan un papel fundamental.

18. Utilización según la reivindicación 17 de compuestos según la reivindicación 1-14, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son influenciadas por la inhibición de tirosina quinasas a través de los compuestos según la reivindicación 1-14.

25 19. Utilización según la reivindicación 17 para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son influenciadas por la inhibición de quinasas Met a través de los compuestos según la reivindicación 1-10.

20. Utilización según la reivindicación 18 ó 19, donde la enfermedad a tratarse consiste en un tumor sólido.

30 21. Utilización según la reivindicación 20, donde el tumor sólido proviene del grupo de los tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la glándula tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.

22. Utilización según la reivindicación 20, donde el tumor sólido proviene del grupo constituido por leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pancreático, glioblastoma y carcinoma de pecho.

23. Utilización según la reivindicación 21, donde el tumor sólido proviene del grupo constituido por adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pancreático, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de pecho.

5 24. Utilización según la reivindicación 18 ó 19, donde la enfermedad a tratarse consiste en un tumor del sistema sanguíneo e inmune.

25. Utilización según la reivindicación 24, donde el tumor proviene del grupo constituido por leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

10 26. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 14, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y por lo menos otro componente activo del medicamento.

27. Conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 14 y/o sus solvatos, sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción,

15 y

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