

13

CR2



Organización y Digitalización CSA Ltda



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SEBASTIÁN



PCT

REGISTRO  
PATENTE DE INVENCION  
PCT

09-137749

EXPEDIENTE N

TITULO: DERIVADOS DE PIRIMIDINIL -  
PIRIDAZINONA

CLASIFICACION INTERNACIONAL: \_\_\_\_\_

SOLICITANTE: MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO: DARMSTADT, ALEMANIA

APODERADO: LUZ HELENA ADARVE GOMEZ

BOGOTÁ, D.C. \_\_\_\_\_

RD

12-02-2010

# PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137749- -00000-0000

Fecha: 2009-12-02 15:49:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tira 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

## FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I

☐

Capítulo II

②

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: Merck Patent GmbH

Dirección: Frankfurter Strasse 250,64293 Darmstadt,  
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Darmstadt, Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: 3137800

Fax: 3122410

E-mail: [general@cardenasycardenas.com](mailto:general@cardenasycardenas.com)

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒ X

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

③

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: LUZ HELENA ADARVE GOMEZ

Dirección: Carrera 7 No 71-52 Torre B Piso 9

Teléfono: 3137800

Fax: 3123600

E-Mail: [general@cardenasycardenas.com](mailto:general@cardenasycardenas.com)

IDENTIFICACION

C.C. ☒ X

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

No 41575435 TP 14884  
BTA C.S.J

④

INVENTOR(ES)  
(72)

Nombre:

1. Oliver Schadt
2. Dieter Dorsch
3. Frank Stieber
4. Andree Blaukat

Dirección:

1. Darmstadt, Alemania
2. Darmstadt, Alemania
3. Darmstadt, Alemania
4. Darmstadt, Alemania

Nacionalidad:

1. Alemán
2. Alemán
3. Alemán
4. Alemán

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/005508

Fecha 04.07.2008

Publicación Internacional No. WO 2009/007074 A1

Fecha 15.01.2009

⑥

Título(54):

DERIVADOS DE PRIMIDINIL-PIRIDAZINONA

⑦

Clasificación Internacional (51): C07D 403/14 C07D 413/10 C07D 413/14

⑧

Prioridad

SI ☒ X

NO ☐

(33) Pais de Origen

ALEMANIA

COMUNIDAD

EUROPEA

(32) Fecha

12.07.2007

29.04.2008

(31) N° de Solicitud

10 2007 032507.1

PCT/EP2008/003473

⑨

Comprobante de Pago No.:

09-87,616

Fecha

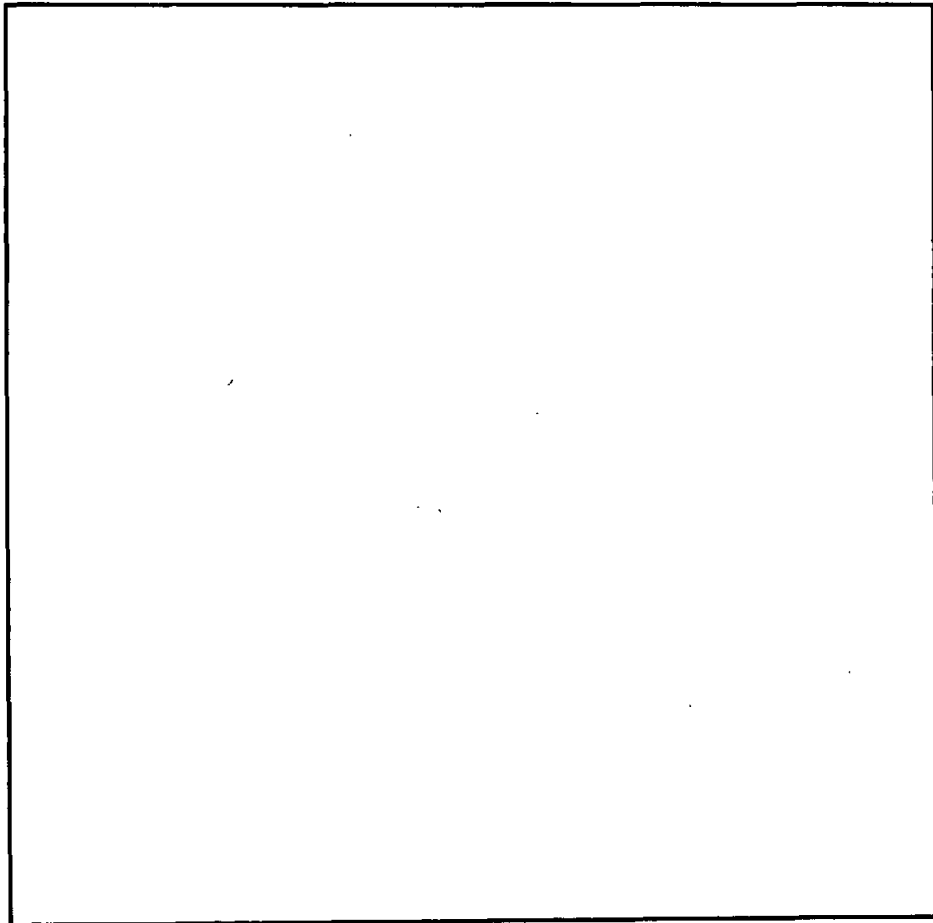
Nov 23, 2009

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros.

11 FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la Concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ HELENA ADARVE GOMEZ

FIRMA:

C.C. 41575435-BTA TP 60-14-884 C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NI: 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 87,616  
FECHA : NOVIEMBRE 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137749-00000-0000

Fecha: 2009-12-02 15:49:20 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE              | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CARDENAS Y CARDENAS P.I. | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 130937004 | 23/11/2009 | 2,834,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                       |                |
| 1     |             | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 540,000.00     |
|       |             | TOTAL :                           | \$ 540,000.00  |

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ADGSA 1209

PATENTE DE INVENCION \_\_\_\_ PCT X MODELO DE UTILIDAD \_\_\_\_ DISEÑO INDUSTRIAL \_\_\_\_

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **MERCK PATENT GMBH**

(72) Inventor(es) **Oliver Schadt; Dieter Dorsch; Frank Stieber; Andree Blaukat**

(74) Apoderado: **LUZ HELENA ADARVE GOMEZ**

| (30) Prioridad | (31) No. Prioridad | (32) Fecha | (33) País |
|----------------|--------------------|------------|-----------|
|                | 10 2007 032507.1   | 12.07.2007 | DE        |
|                | PCT/EP2008/003473  | 29.04.2008 | EP        |

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 15.01.2009

Fecha de presentación de la solicitud: 04.07.2008

N° publicación: **WO 2009/007074 A1**

No. de solicitud **PCT/EP2008/005508**

(54) Título: **DERIVADOS DE PIRIMIDINIL-PIRIDAZINONA**

|                                                                               |                    |                                  |           |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------|-----------|
| (21) N° de solicitud:                                                         |                    | (22) Fecha de solicitud:         |           |
| (51) Clasificación Internacional:                                             |                    |                                  |           |
| (71) Solicitante(s) MERCK PATENT GMBH                                         |                    |                                  |           |
| (72) Inventor(es) Oliver Schadt; Dieter Dorsch; Frank Stieber; Andree Blaukat |                    |                                  |           |
| (74) Apoderado: LUZ HELENA ADARVE GOMEZ                                       |                    |                                  |           |
| (30) Prioridad                                                                | (31) No. Prioridad | 32) Fecha                        | (33) País |
|                                                                               | 10 2007 032507.1   | 12.07.2007                       | DE        |
|                                                                               | PCT/EP2008/003473  | 29.04.2008                       | EP        |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional:                                       |                    | (87) Publicación internacional:  |           |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT                       |                    | Fecha: 15.01.2009                |           |
| Fecha de presentación de la solicitud: 04.07.2008                             |                    | No. Publicación WO2009/007074 A1 |           |
| No. de solicitud PCT/EP2008/005508                                            |                    |                                  |           |

(54) Título: **DERIVADOS DE PIRIMIDINIL-PIRIDAZINONA**

(57) Resumen:

Los compuestos seleccionados del grupo de acuerdo con la reivindicación 1 son inhibidores de las tirosina quinasas, especial de la Met-quinasa, y pueden utilizarse, por ejemplo para el tratamiento de tumores.

|                                                            |                          |                                                                                      |           |
|------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| (21) N° de solicitud:                                      |                          | (51) Int Cl:                                                                         |           |
| 22) Fecha de solicitud:                                    |                          | (71) Solicitante(s) <b>MERCK PATENT GMBH</b>                                         |           |
| (30) Prioridad                                             | (31) No. Prioridad       | 32) Fecha                                                                            | (33) País |
|                                                            | <b>10 2007 032507.1</b>  | <b>12.07.2007</b>                                                                    | <b>DE</b> |
|                                                            | <b>PCT/EP2008/003473</b> | <b>29.04.2008</b>                                                                    | <b>EP</b> |
|                                                            |                          | (72) Inventor(es) <b>Oliver Schadt; Dieter Dorsch; Frank Stieber; Andree Blaukat</b> |           |
|                                                            |                          | (74) Apoderado: <b>LUZ HELENA ADARVE GOMEZ</b>                                       |           |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional:                    |                          | (87) Publicación internacional                                                       |           |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT |                          | Fecha: <b>15.01.2009</b>                                                             |           |
| Fecha de presentación de la solicitud: <b>04.07.2008</b>   |                          | N° publicación: <b>WO 2009/007074 A1</b>                                             |           |
| No. de solicitud <b>PCT/EP2008/005508</b>                  |                          |                                                                                      |           |
| (54) Titulo: <b>DERIVADOS DE PIRIMIDINIL-PIRIDAZINONA</b>  |                          |                                                                                      |           |

**Resumen:**

Los compuestos seleccionados del grupo de acuerdo con la reivindicación 1 son inhibidores de las tirosina quinasas, especial de la Met-quinasa, y pueden utilizarse, por ejemplo para el tratamiento de tumores.

12729-1  
00562

- Colombia -

**POWER OF ATTORNEY**

In the city of Darmstadt, on the 7 day of the month of April, of the year two thousand and eight (2008), before me, Alexander Pfeiffer, Notary Public, appeared Dr. Hartmann and Dr. Horstmann age, and domiciled at Darmstadt, Germany, and stated:

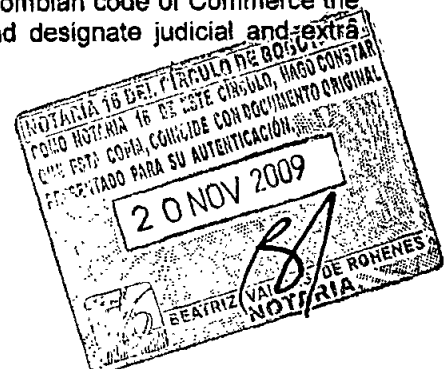
First: That he/she acts in his/ her capacity of Prokurist of Merck Patent GmbH, a company legally constituted and in existence in accordance with the laws of Germany, and domiciled at Darmstadt, Germany, as evidenced in the By-laws and Articles of Incorporation, documents which I have examined.

Second: That in such capacity he/she grants hereby special, ample and sufficient Power of Attorney to **Dario Cárdenas Navas** and/or **Eduardo Cárdenas Caballero**, and/or **Bernardo P. Cárdenas Martínez** and/or **James Valdirl Reyes** and/or **Luz Helena Astarve Gómez**, and/or **Juanita Acosta Gómez** and/or **Ana María Ruiz Rueda**, registered lawyers of the firm **Cárdenas & Cárdenas Propiedad Intelectual Lawyers**, domiciled at Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9, Bogotá, D.C. Colombia, to carry before the corresponding Colombian national offices and authorities the proceedings to obtain patents, as well as proceedings of assignments, change of name or domicile of the owner, waivers and licenses of the same for which purpose they are empowered to take before said authorities all necessary actions for the indicated purposes; to file applications, statements, claims, formulate descriptions, amendments, oppositions and appeals; pay all taxes and installments and make any other payments determined by law; to receive every document and values issuing the respective discharge; to fulfill any other requirements and take, in general, every measure that they shall deem appropriate for the defense and protection of the trademarks of the company in the event of infringements, oppositions, proceedings for cancellation or annulment, imposition of fines, including resort to litigation; they are empowered to appear as plaintiff or defendant before the competent judges, being entitled to transact, submit to arbitration, waive, receive, resign, withdraw, appeal and all other legal powers which may be necessary, and it is hereby ratified and confirmed, any such act said attorney lawfully do for its benefit, as my own act granting them also power to substitute this proxy and if necessary to revoke such substitutions.

Third: That for purposes of articles 597 and 543 of the Colombian code of Commerce the attorneys are empowered to receive service of notice and designate judicial and extra-judicial attorneys.

Signed At \_\_\_\_\_

On \_\_\_\_\_



Merck Patent GmbH

ppa.

ppa.



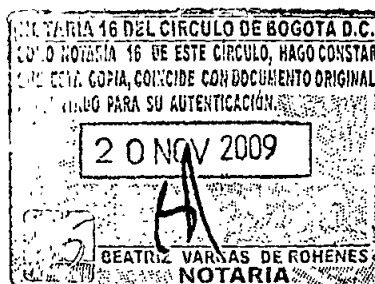
Dr. Hartmann



Dr. Horstmann

By \_\_\_\_\_

**Notary Public**



**NOTARIAL CERTIFICATION**

The undersigned Notary Public certifies that Mr. \_\_\_\_\_ appeared before me and signed the preceding document; that I know him personally and I am certain that he has legal capacity to grant it; that he is \_\_\_\_\_ of \_\_\_\_\_ and is consequently authorized to grant such document; that such company is organized under the laws of \_\_\_\_\_, and is domiciled at \_\_\_\_\_; and that the act for which this document is granted is included among those which constitute the corporate object of the named company. Furthermore, that such company performs its corporate purpose in accordance with the laws of its incorporation and domicile.

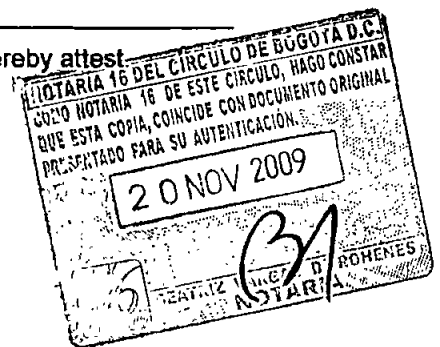
I am certain of all these facts because I have examined the respective documents consisting of \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ all of which I hereby attest

Notary Public (signature)

Issued and signed at

Dated



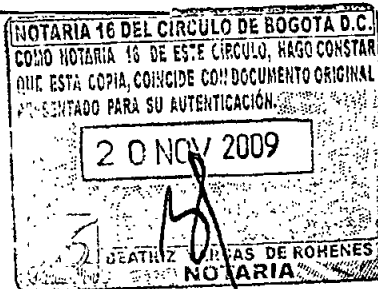
**(LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED)**

**El suscrito CONSUL DE COLOMBIA en**

**CERTIFICA**

1. Que el Señor \_\_\_\_\_, quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada las funciones de \_\_\_\_\_ y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
2. Que tuvo a la vista las pruebas que demuestran que la Compañía \_\_\_\_\_ domiciliada en \_\_\_\_\_ existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes del respectivo país.
3. Que el Señor \_\_\_\_\_, quien firmó el Poder que precede en su carácter de \_\_\_\_\_, está autorizado para representarla en este acto y otorgar el poder.

\_\_\_\_\_  
**CONSUL**



Roll of Deeds No. 403 for 2008

I hereby certify, that the above are the true signatures, subscribed today  
at Frankfurter Straße 250 in Darmstadt in my presence, of

- 1) **Mr. Dr. Arno Hartmann**  
born on 29 October 1960  
a nd
- 2) **Mr. Dr. Stefan Horstmann**  
born on 09 September 1967

business address:  
Frankfurter Straße 250 in 64293 Darmstadt / Germany

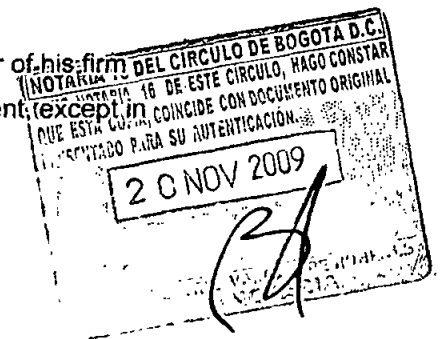
- who are personally known to me -.

Based on today's inspection of the commercial register of the local court  
(Amtsgericht) Darmstadt – HRB No. 1547– of

**Merck Patent GmbH in Darmstadt**

I hereby certify that **Mr. Dr. Arno Hartmann** and **Mr. Dr. Stefan Horstmann** -both as Prokurist (holder of a special statutory power of representation)- acting jointly has the power and authority to represent and bind Merck Patent GmbH.

The Notary asked the appeared whether he or any member of his firm had acted in the matter which is the subject of this instrument, ~~except in~~ a notarial matter. The appeared denied.



Darmstadt, this 07 April 2008



  
- Alexander Pfeiffer -  
Notary

# APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland  
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von **Alexander Pfeiffer in Darmstadt**
3. in seiner Eigenschaft als **Notar**
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des **Notars**

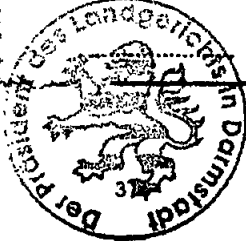
**Alexander Pfeiffer in Darmstadt**

Bestätigt

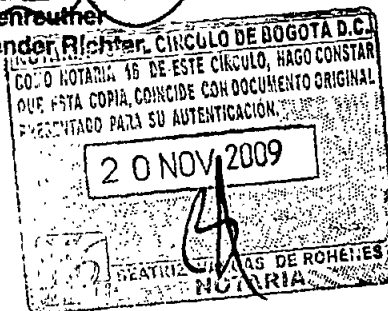
**8. April 2008**

5. in Darmstadt
6. am
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter 910 E 2/1 - **735/08**
9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift  
**im Auftrag**



**Wellenreuther**  
**Vorsitzender Richter**



*Martha S. Sarmiento S.*

**Martha S. Sarmiento S.**  
Traductora Oficial Juramentada  
Resolución No. 835 Minjusticia

**TRADUCCIÓN OFICIAL DE LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS: PODER DE ABOGADO** otorgado por la Compañía Merck Patent GmbH, a la Firma de Abogados Cárdenas y Cárdenas de Bogotá - Colombia, firmado el 7 de abril de 2008, por los doctores Hartmann y Horstmann, Abogados Apoderados de dicha compañía. **CERTIFICACIÓN NOTARIAL** sin diligenciar. **CERTIFICACIÓN NOTARIAL DE AUTENTICACIÓN DE FIRMAS** con registro No. 403/2008, con fecha del 7 de abril de 2008, firmada por Alexander Pfeiffer - Notario en Darmstadt, Alemania.

Estos documentos vienen acompañados por el **CERTIFICADO DEL CONSULADO COLOMBIANO** sin tramitar. Y se encuentra legalizado con la **APOSTILLA DE LA CONVENCIÓN DE LA HAYA** No. 735/08, en idioma alemán, con fecha del 8 de abril de 2008, firmada por Wellenreuther Vorsitzender Richter.

Traducción realizada por Martha Sofía Sarmiento Solano, Traductora e Intérprete Oficial Español - Inglés - Español, nombrada para el cargo mediante Resolución del Ministerio de Justicia, N° 835, del 3 de mayo de 1988.

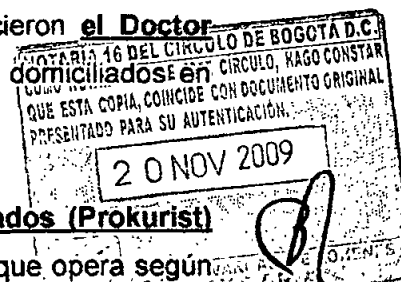
COLOMBIA -

## PODER DE ABOGADO

En la ciudad de Darmstadt, a los 7 días del mes de abril del año dos mil ocho (2008) ante mí, Alexander Pfeiffer, Notario Público, comparecieron el Doctor Hartmann y el Doctor Horstmann, de \_\_\_\_ años de edad, y domiciliados en Darmstadt, Germany/Alemania, quienes declararon lo siguiente:

**PRIMERO:** Que ellos actúan en calidad de Abogados Apoderados (Prokurist) de Merck Patent GmbH, una Compañía legalmente constituida que opera según las leyes de Alemania y cuyo domicilio es Darmstadt, Alemania de acuerdo con lo que se evidencia en los Estatutos y reglamentos de la compañía.

**SEGUNDO:** Que haciendo uso de las facultades del cargo arriba mencionado, ellos otorgan Poder de Abogado, especial, amplio y suficiente a DARÍO CÁRDENAS NAVAS, y/o a EDUARDO CÁRDENAS CABALLERO, y/o a BERNARDO P. CÁRDENAS MARTÍNEZ, y/o a JAMES VALDIRI REYES, y/o a LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ, y/o a JUANITA ACOSTA GÓMEZ, y/o a ANA MARÍA RUIZ RUEDA, abogados registrados quienes trabajan para la Firma Cárdenas & Cárdenas- Abogados Propiedad Intelectual, con sede en la

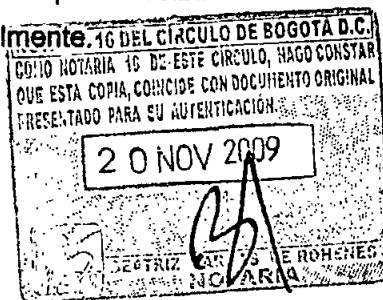


*Martha S. Samiengo S.*

*Martha S. Samiengo S.*  
Traductora Oficial Juramentada  
Resolución No. 835 Minjusticia

Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9, en Bogotá, D.C., Colombia, para que gestionen en Colombia ante las Oficinas y Autoridades correspondientes la obtención de patentes, procesamiento de cesiones o trasposos, cambios de nombre o domicilio del titular, cancelación de acciones, renunciaciones y licencias de las mismas, propósitos para los cuales se les otorga poder para que lleven a cabo ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para los propósitos indicados, como radicar solicitudes, hacer declaraciones, reclamaciones, formular descripciones, realizar enmiendas o modificaciones, interponer recursos de oposición y apelaciones; pagar todos los impuestos y cuotas y hacer cualquier otro pago establecido por ley; recibir todos los documentos y dineros y emitir el descargo correspondiente; cumplir con cualquier otro requerimiento y tomar, en general, todas las medidas que consideren apropiadas y oportunas para defender y proteger las Marcas Registradas de la Compañía en el evento de infracciones, oposiciones, reclamaciones, para cancelación o anulación, imposición de sanciones, presentar antecedentes ante las Cortes y Tribunales. Además, quedan facultados para comparecer como demandantes o demandados ante jueces competentes, también se les da poder para negociar, solicitar arbitraje, ceder, recibir, dimitir, rescindir o desistir, apelar, ratificar y todos los poderes legales adicionales que sean necesarios. También se declara que a partir de ahora todas las acciones que realicen dichos abogados respaldando este Poder de representación son buenas y válidas. Adicionalmente se les otorgan facultades para sustituir este Poder y si es necesario revocar dichas sustituciones.

**TERCERO:** Con el propósito de cumplir con los artículos 597 y 543 del Código Colombiano de Comercio, dichos abogados quedan facultados para recibir notificaciones judiciales y designar abogados judicial y extrajudicialmente.



*Martha S. Lombrudo S.*

**Martha S. Lombrudo S.**  
Traductora Oficial Juramentada  
Resolución No. 835 Minjusticia

FIRMADO EN: \_\_\_\_\_

EL: \_\_\_\_\_

Merck Patent GmbH

ppa.

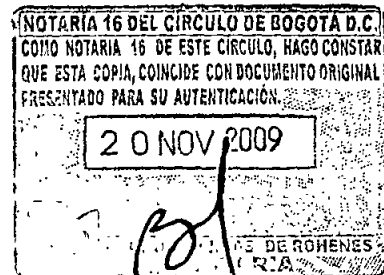
(Firma Autógrafa)  
Dr. Hartmann

ppa.

(Firma Autógrafa)  
Dr. Horstmann

Por: \_\_\_\_\_

Notario Público



*Martha I. Samiunto S.*

**Martha I. Samiunto S.**  
Traductora Oficial Juramentada  
Resolución No. 835 Minjusticia

**CERTIFICACIÓN NOTARIAL**

El suscrito Notario Público certifica que el señor \_\_\_\_\_  
compareció ante mí y firmó el documento anterior, que lo conozco personalmente  
y estoy seguro que él tiene la facultad legal para otorgarlo. Que él es  
\_\_\_\_\_ de la Compañía \_\_\_\_\_, y por consiguiente  
está autorizado para otorgar dicho documento. Que esta compañía está  
organizada bajo las leyes de \_\_\_\_\_, y cuya sede se encuentra ubicada  
en el \_\_\_\_\_. Además certifico que el acto a través  
del cual se expide y otorga este documento incluye los que constituyen el objeto  
corporativo de la mencionada Compañía. Como también certifico que dicha  
compañía desarrolla su propósito corporativo de acuerdo con las leyes de su  
incorporación y domicilio.

Tengo la certeza sobre la veracidad de todos estos hechos debido a que examiné  
los documentos respectivos que consisten en \_\_\_\_\_.

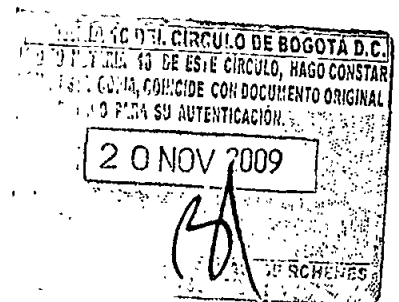
Doy testimonio de todo lo anterior.

Por: \_\_\_\_\_  
NOTARIO PÚBLICO (firma)

Expedido y firmado en

Fecha:

(Este documento se debe legalizar a través de Apostilla)



*Martha S. Samiengo S.*  
**Martha S. Samiengo S.**

Traductora Oficial Juramentada  
Resolución No. 835 Minjusticia

Lista de Escrituras No. 403 para el año 2008

Por la presente certifico que las firmas del documento adjunto son verdaderas, y fueron suscritas hoy en mi presencia en Frankfurter StaÙe 250 en Darmstadt, por:

1) El señor **Dr. Arno Hartmann**

Nacido el 29 de octubre de 1960

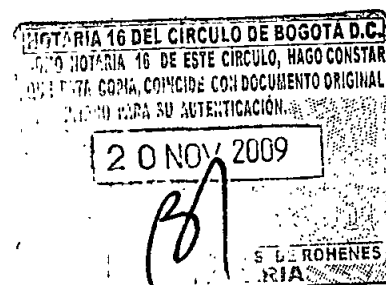
Y

2) El señor **Dr. Stefan Horstmann**

Nacido el 9 de septiembre de 1967

Dirección comercial:

Frankfurter StaÙe 250 in 64293 Darmstadt/ Germany



- A quienes conozco personalmente -

Basado en la inspección que realicé hoy al Registro Comercial de la Corte Local (Amtsgericht) Darmstadt – HRB No. 1547 - de

**Merck Patent GmbH en Darmstadt**

Por la presente certifico que el señor. Dr. Arno Hartmann y el Señor. Dr. Stefan Horstmann - ambos como prokurist (poseedores de un Poder Estatutario Especial de Representación) - actuando en conjunto tienen el poder y autoridad para representar y vincular a Merck Patent GmbH

El notario preguntó a quienes comparecieron, si ellos o alguno de los miembros de su firma han actuado en relación con el asunto que es sujeto de este instrumento, excepto en materia notarial. Los comparecientes lo negaron.

Darmstadt, 7 de abril de 2008.

Firma y sello de:



Firma Autógrafa - Ilegible  
- Alexander Pfeiffer -  
Notario

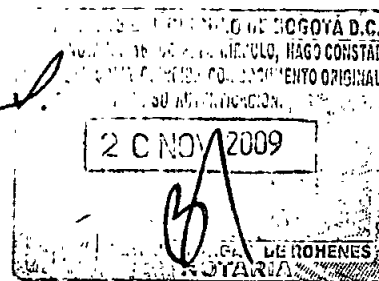
**CERTIFICO QUE ESTA ES UNA TRADUCCIÓN FIEL DEL INGLÉS AL ESPAÑOL DE LOS DOCUMENTOS QUE HE TENIDO A LA VISTA; QUE SOY TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL ACREDITADA POR RESOLUCIÓN N° 835 DEL 3 DE MAYO DE 1988 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA Y QUE ESTOY REGISTRADA ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.**

**Bogotá, 29 de abril de 2008.**

*Martha L. Samudio S.*

**Martha L. Samudio S.**

**Traductora Oficial Juramentada  
Resolución No. 835 Minjusticia**



## APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **República Federal de Alemania**

El presente documento público

2. está firmado por Alexander Pfeiffer, en Darmstadt  
3. en su calidad de Notario  
4. el documento está provisto del sello del Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt

**confirmado**

5. en Darmstadt  
6. el 8 de abril de 2008  
7. por el Presidente del Tribunal regional  
8. bajo el No. 910 E 2 / 1 - 735 / 08  
9. Sello:

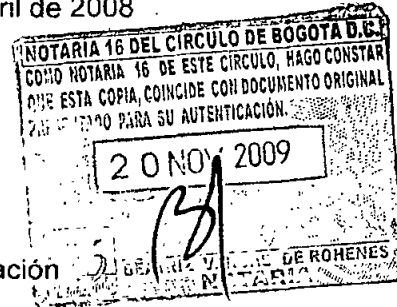
10. Firma

En representación

Wellwnreuther

Juez-Presidente

(firma y sello)



*Alvaro B. Fajardo*  
*Alvaro B. Fajardo*  
*Alvaro B. Fajardo*  
P. 1 Min. Justicia No. 83

MINISTERIO DE  
RELACIONES  
EXTERIORES

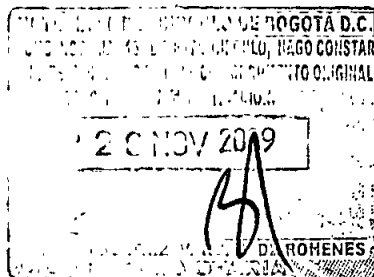
NO ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO

115316

2008 MAY -8 P 12:13

*mgw*  
ESTA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DE SEMPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

*md*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
, BOGOTÁ D.C.



|                                              |                                                                                      |                               |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Handelsregister B des Amtsgerichts Darmstadt | Abteilung B<br>Wiedergabe des aktuellen Registerinhalts<br>Abruf vom 25.3.2008 16:07 | Nummer der Firma:<br>HRB 1547 |
| -Ausdruck-                                   | Seite 1 von 2                                                                        |                               |

1. Anzahl der bisherigen Eintragungen:

2

2. a) Firma:

Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung

b) Sitz, Niederlassung, Zweigniederlassungen:

Darmstadt

c) Gegenstand des Unternehmens:

Der Erwerb, die Verwaltung und die Verwertung gewerblicher Schutzrechte.

3. Grund- oder Stammkapital:

50.000,00 DEM

4. a) Allgemeine Vertretungsregelung:

Ist nur ein Geschäftsführer bestellt, so vertritt er die Gesellschaft allein. Sind mehrere Geschäftsführer bestellt, so wird die Gesellschaft durch zwei Geschäftsführer oder durch einen Geschäftsführer gemeinsam mit einem Prokuristen vertreten.

b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis:

Geschäftsführer: Dr. Schmidt-Lorenz, Tilmann, Stuttgart, \*22.04.1953

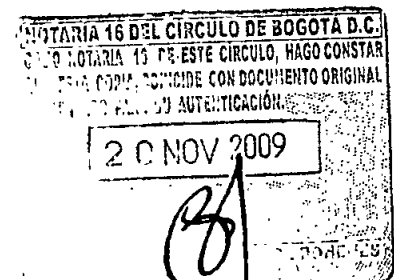
5. Prokura:

Gesamtprokura gemeinsam mit einem Geschäftsführer oder einem anderen Prokuristen:

Dr. Hartmann, Arno, Reinheim, \*29.10.1960

Dr. Horstmann, Stefan, Heppenheim, \*09.09.1967

Dr. Losert, Wolfgang, Hünfelden, \*06.03.1957



6. a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag:

Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Gesellschaftsvertrag vom 18.03.1970

Zuletzt geändert durch Beschluss vom 25.07.1985

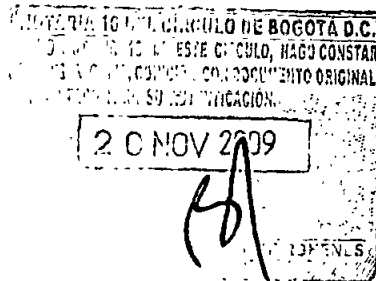
b) Sonstige Rechtsverhältnisse:

Die Gesellschaft hat am 01.08.1992 mit Zustimmung der Gesellschafterversammlung vom 03.08.1992 mit der Merck Verwaltungsgesellschaft mit beschränkter Haftung in Darmstadt einen Ergebnisabführungsvertrag geschlossen.

7. a) Tag der letzten Eintragung:

|                                                 |                                                                                         |                                      |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Handelsregister B des<br>Amtsgerichts Darmstadt | Abteilung B<br>Wiedergabe des aktuellen<br>Registerinhalts<br>Abruf vom 25.3.2008 16:07 | Nummer der Firma:<br><b>HRB 1547</b> |
| <b>-Ausdruck-</b>                               | Seite 2 von 2                                                                           |                                      |

17.07.2006



Die Übereinstimmung des von mir,

**Notar Alexander Pfeiffer**

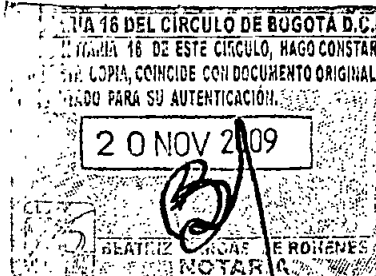
in Darmstadt,

gefertigten Ausdrucks aus dem elektronischen  
Handelsregister mit dem mir am Bildschirm an-  
gezeigten Inhalt wird hiermit beglaubigt.

Darmstadt, den 25.03.2008

  
Alexander Pfeiffer

-Notar-



# APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Alexander Pfeiffer

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notars

Alexander Pfeiffer in Darmstadt

Bestätigt **26. März 2008**

5. in Darmstadt

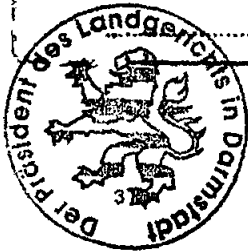
6. am

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter 910 E 2/1 - 6.11.08

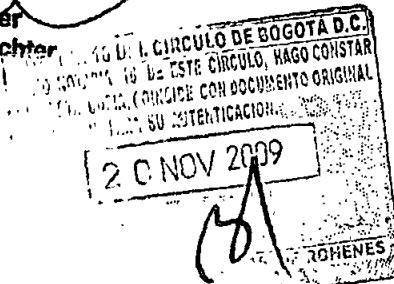
9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift



im Auftrag

Wollenreuther  
Vorsitzender Richter



**Extracto autenticado 12729-P**

|                                                             |                                                                                                       |                                               |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Registro comercial B del<br>Tribunal municipal de Darmstadt | Sección B<br>Reproducción del contenido<br>actual del Registro<br>Petición del 25 de marzo de<br>2004 | Número de la Razón social:<br><b>HRB 1547</b> |
| - Extracto -                                                | Página 1 de 2                                                                                         |                                               |

**1. Número de las anotaciones hechas hasta ahora:**

2

**2. a) Razón social:**

Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung

**b) Domicilio, agencia, sucursales**

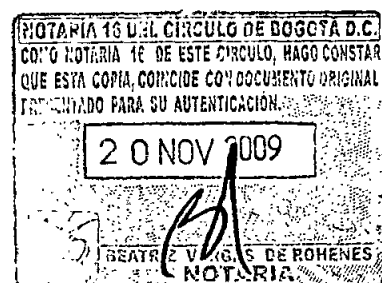
Darmstadt

**c) Objeto de la empresa**

La adquisición, administración y valuación de derechos protegidos.

**3. Capital social:**

50.000,00 marcos alemanes



**4. a) Regulación general sobre representación:**

*Marga B. Freyre V.*  
*Ing. en Comercio Exterior*  
*Reg. Min. Justicia No. 834/86*

Si sólo se nombró a un gerente, éste representará la sociedad solo. Si se nombró a varios gerentes, entonces la sociedad será representada por un gerente junto con un apoderado.

**b) Junta directiva, Órgano de dirección, Directores gerentes, Socios responsables personales, Gerentes, Autorizados a representar y permisos especiales de representación:**

Gerente: Dr. Schmidt-Lorenz, Tilmann, Stuttgart, nacido el 22 de abril de 1953

**5. Poder:**

Poder general junto con un gerente u otro apoderado:

Dr. Hartmann, Arno, Reinheim, nacido el 29 de octubre de 1960

Dr. Horstmann, Stefan, Heppenheim, nacido el 9 de septiembre de 1967

Dr. Losert, Wolfgang, Hünfelden, nacido el 6 de marzo de 1957

**6. a) Forma jurídica, comienzo, estatutos o contrato de sociedad**

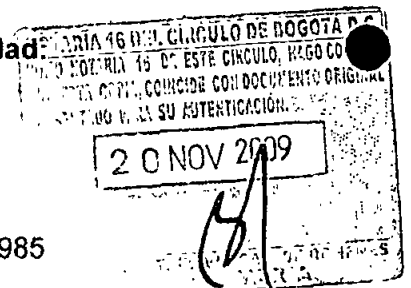
Sociedad Limitada

Contrato de sociedad, del 18 de marzo de 1970

Modificado por última vez mediante acuerdo del 25 de julio de 1985

**b) Otras relaciones jurídicas:**

El 1 de agosto de 1992, con autorización de la Asamblea de Socios, del 3 de agosto de 1992, la Sociedad firmó con la firma Merck Verwaltungsgesellschaft



*Handwritten signature: Hugo B. Fajardo*  
Representante legal  
Kilómetro 11, Bogotá No. 8, 19

mit beschränkter Haftung in Darmstadt un contrato de transferencia de beneficios.

**7. a) Fecha de la última anotación:**

17 de julio de 2006

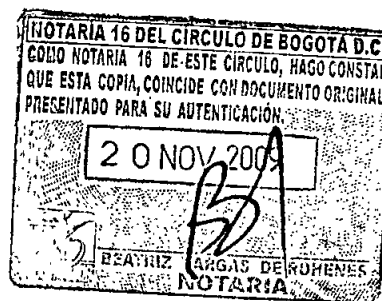
Por este medio, se autentica la coincidencia del extracto preparado por mí, Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt, extraído del Registro comercial electrónico, con el contenido mostrado en la pantalla.

Darmstadt, 25 de marzo de 2008

Alexander Pfeiffer

Notario

(firma y sello)



*Miguel B. Fajardo*  
*Traductor Oficial*  
*República de Colombia*

## APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: **República Federal de Alemania**

El presente documento público

2. está firmado por Alexander Pfeiffer, en Darmstadt
3. en su calidad de Notario
4. el documento está provisto del sello del Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt

confirmado

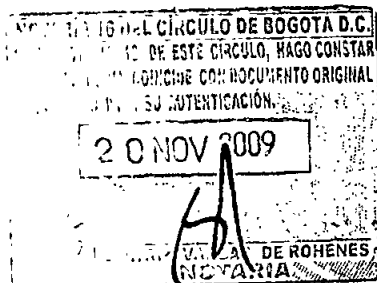
5. en Darmstadt
6. el 26 de marzo de 2008
7. por el Presidente del Tribunal regional
8. bajo el No. 910 E 2 / 1 - 616 / 08
9. Sello:
10. Firma

En representación

Wellwnreuther

Juez-Presidente

(firma y sello)



*Marcelo B. Pizarro V.*  
*Abogado*  
*Resol. Min. Justicia No. 834/86*

NO ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO

2009 MAY -8 P 12:13

*gpc*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE  
RELACIONES  
EXTERIORES

115315

*Marco Fajardo*  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPLEA  
LAS FIRMAS INDICADAS

|                                                                                                                                       |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.                                                                                                 |  |
| COMO NOTARIA 15 DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR<br>QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL<br>PRESENTADO PARA SU AUTENTICACION. |  |
| 20 NOV 2009                                                                                                                           |  |
| <i>[Signature]</i>                                                                                                                    |  |
| CEAYRIZ VARGA DE ROHENES<br>NOTARIA                                                                                                   |  |

Merck Patent Gesellschaft

mit beschränkter Haftung

64271 Darmstadt

DERIVADOS DE PIRIMIDINIL-PIRIDAZINONA

DERIVADOS DE PIRIMIDINIL-PIRIDAZINONAAntecedentes de la invención

Era objeto de la invención hallar nuevos compuestos con valiosas propiedades, en especial aquellos que pueden utilizarse para preparar medicamentos.

La presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos en los cuales la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de quinasas, en especial las tirosina quinasas y/o las serina/treonina quinasas, desempeñan un papel importante, además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades causadas por las quinasas.

La presente invención se refiere en especial a compuestos y al uso de compuestos en los que la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de la Metquinasa desempeña un papel importante.

Uno de los mecanismos principales con los cuales se produce la regulación celular, es por medio de la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana que, a su vez, modulan las vías bioquímicas en la célula. La fosforilación de las proteínas representa un paso a través del cual se propagan las señales intracelulares de molécula a molécula, lo cual resulta finalmente en una reacción de las células. Estas cascadas de transducción de señales están reguladas hacia

arriba y se superponen a menudo, tal como se infiere de la presencia de muchas proteína quinasas y fosfatasas. La fosforilación de proteínas aparece preferentemente en los restos de serina, treonina o tirosina, y por este motivo las proteína quinasas se clasificaron según la especificidad de su lugar de fosforilación, es decir serina/treonina quinasas y tirosina quinasas. Dado que la fosforilación es un proceso en las células ampliamente difundido y como los fenotipos celulares son influidos en gran parte por la actividad de estas vías, se supone en la actualidad que debe atribuirse una cantidad de estados patológicos y/o enfermedades a la activación discrepante o a las mutaciones funcionales en los componentes moleculares de las cascadas de quinasas. En consecuencia, se otorgó gran importancia a la caracterización de estas proteínas y compuestos que son capaces de modular su actividad (para artículo de síntesis, véase: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

El papel de la tirosina quinasa receptora Met en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de la inhibición de la activación de Met dependiente del HGF (*hepatocyte growth factor*, 'factor de crecimiento de hepatocitos') es descrito por S. Bertou et al. en *Oncogene*, Vol. 23, N.º 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor SU11274 allí descrito, un compuesto de pirrol-indolina, es potencialmente apropiado para combatir el cáncer.

Otro inhibidor de la Met-quinasa para la terapia contra el cáncer es descrito por J. G. Christensen et al. en Cancer Res. 2003, 63(21), 7345-55.

Informan de otro inhibidor de la tirosina quinasa para el  
5 combate del cáncer H. Hov et al. en Clinical Cancer Research Vol. 10, 6686-6694 (2004). El compuesto PHA-665752, un derivado de indol, está dirigido contra el receptor de HGF c-Met. Además, allí se informa que HGF y Met contribuyen de modo considerable con el proceso maligno de diversas formas de cáncer  
10 como, por ejemplo, mieloma múltiple.

Por ello, se desea la síntesis de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de las tirosina quinasas y/o serina/treonina-  
15 quinasas, en especial de la Met-quinasa, y constituye un objeto de la presente invención.

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

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I que inhiben, regulan y/o modulan la  
20 transducción de señales de la Met-quinasa, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su uso en el tratamiento de enfermedades y dolencias causadas por Met-quinasa tales como angiogénesis, cáncer, origen, crecimiento y proliferación del tumor, arterioesclerosis, oftalmo-  
25

patías, tales como degeneración macular asociada a la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, cicatrización, rechazo de trasplantes, afecciones metabólicas y del sistema inmune, incluso enfermedades autoinmunes, cirrosis, diabetes y afecciones de los vasos sanguíneos, también inestabilidad y permeabilidad, y similares en mamíferos.

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

La presente invención se dirige a procedimientos para la regulación, modulación o inhibición de la Met-quinasa para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con una actividad desregulada o alterada de la Met-quinasa. En especial, los compuestos de la fórmula I también se pueden emplear en el tratamiento de determinadas formas de cáncer. Además, los compuestos de la fórmula I se pueden usar para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en determinadas quimioterapias existentes contra el cáncer y/o se pueden usar para recomponer la eficacia de determinadas quimioterapias y radioterapias existentes contra el cáncer.

Además, los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar para el aislamiento y el ensayo de la actividad o la expresión de la Met-quinasa. Por otra parte, son apropiados en especial para usar en procedimientos de diagnóstico de enfermedades relacionadas con una actividad desregulada o alterada de la Met-quinasa.

Se puede mostrar que los compuestos según la invención presentan un efecto antiproliferativo en un modelo tumoral de xenoinjerto *in vivo*. Los compuestos según la invención pueden administrarse a un paciente que presenta un trastorno hiperproliferativo, por ejemplo, para inhibir el crecimiento tumoral, para reducir la inflamación asociada con un trastorno linfoproliferativo, para inhibir el rechazo al trasplante, o el daño neurológico debido a la reparación tisular, etc. Los presentes compuestos pueden resultar útiles a los fines profilácticos o terapéuticos. Tal como se usa en la presente, el término "tratamiento" se usa para referirse tanto a la prevención de enfermedades como al tratamiento de las patologías preexistentes. La prevención de la proliferación está acompañada de la administración de los compuestos según la invención antes del desarrollo de la enfermedad manifiesta, por ejemplo, para prevenir el crecimiento de los tumores, para prevenir el crecimiento de metástasis, para disminuir la restenosis asociada con la cirugía cardiovascular, etc. De modo alternativo, los compuestos se usan para tratar enfermedades progresivas,

estabilizando o mejorando los síntomas clínicos del paciente.

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

La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede ser determinada por medio de pruebas *in vitro*. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención en distintas concentraciones durante un período suficiente para permitir que los ingredientes activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, de manera usual entre aproximadamente una hora y una semana. Para una prueba *in vitro* pueden usarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Luego se cuentan las células viables que quedaron después del tratamiento.

La dosis variará según el compuesto específico utilizado, el trastorno específico, el estado del paciente, etc. Normalmente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir sustancialmente la población celular no deseable en el tejido blanco, mientras se conserva la viabilidad del paciente. El tratamiento continuará generalmente hasta que se produzca una reducción sustancial, por ejemplo, al menos aproximadamente 50 % de disminución de la carga celular, y puede continuarse con

él hasta que ya no se detecten más células indeseables en el organismo.

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

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

Existen numerosos sistemas de ensayos para identificar los inhibidores de quinasas. Por ejemplo, en los ensayos de proximidad con centelleo (por ejemplo, Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) o en los ensayos en placa se puede medir la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con  $\gamma$ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor no es posible detectar una señal o solamente es detectable una señal radiactiva menor. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución temporal homogénea (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) son de utilidad como métodos de ensayo (por ejemplo, Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo no radiactivos basados en ELISA emplean fosfo-anticuerpos (fosfo-AC) específicos. El fosfo-AC solamente se une a un sustrato fosforilado. Esta unión es detectable con un anticuerpo secundario anti-oveja conjugado con peroxidasa que se mide por quimioluminiscencia (véase, por ejemplo, Ross et al., Biochem. J.).

Existen muchos trastornos asociados con una desregulación de la proliferación celular y la muerte celular (apoptosis). Las dolencias de interés incluyen, sin estar limitados a ellas, las siguientes. Los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento de una serie de distintas dolencias, donde hay proliferación y/o migración de las células de la

musculatura lisa, y/o células inflamatorias en la capa íntima  
 de un vaso, que resulta en un flujo sanguíneo restringido a  
 través de ese vaso, por ejemplo, lesiones oclusivas neoínti-  
 mas. Entre los trastornos vasculares oclusivos de trasplante  
 5 de interés se cuentan aterosclerosis, enfermedad vascular co-  
 ronaria después de trasplante, estenosis de la vena del injer-  
 to, restenosis de injerto protésico peri-anastomótico, reste-  
 nosis post-angioplastia o colocación del stent, y similares.

#### ESTADO DE LA TÉCNICA

10 Se describen otros derivados de piridazina como inhibido-  
 res de la MET-quinasa en el documento WO 2007/065518.

Las tiadiazinonas se describen en los documentos DE  
 19604388, WO 2003/037349, WO 2007/057093, o bien, WO  
 2007/057092.

15 Se describen dihidropiridazinonas para combatir el cáncer  
 en el documento WO 03/037349 A1.

Otras piridazinas para el tratamiento de enfermedades del  
 sistema inmunológico, enfermedades isquémicas e inflamatorias  
 se conocen de los documentos EP 1 043 317 A1 y EP 1 061 077  
 20 A1.

En los documentos EP 0 738 716 A2 y EP 0 711 759 B1 se  
 describen otras dihidropiridazinonas y piridazinonas como fun-  
 gicidas e insecticidas.

Otras piridazinonas se describen como agentes cardiotóni-  
 25 cos en el documento US 4.397.854.

En el documento JP 57-95964 se publican otras piridazinas.

El uso de otros inhibidores de la MET-quinasa para el combate del cáncer se describe en el documento WO 2007/075567.

5

#### SÍNTESIS DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos seleccionados del grupo

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

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un animal o en el ser humano buscada o pretendida, por ejemplo, por un investigador o un médico.

Más allá de ello, la expresión "cantidad de terapéuticamente efectiva" es una cantidad que, en comparación con el sujeto correspondiente que no recibió esta cantidad, tiene como consecuencia:

mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de un estado patoló-

gico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos colaterales o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

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

También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Aquí se trata, con preferencia particular, de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

#### SALES FARMACÉUTICAS Y OTRAS FORMAS

Los compuestos según la invención mencionados pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas que pueden derivarse de distintos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según formas de proceder conocidas por el especialista. Las formas salinas farmacéuticamente inocuas de los compuestos según la invención se preparan en su gran mayoría de manera convencional. Siempre que el compuesto según la invención contenga un grupo ácido carboxílico, una de sus sales apropiadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada en la sal por adición de bases correspondiente. Bases de este tipo son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, en-

tre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos también se cuentan aquí. En determinados compuestos, se forman sales por adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo ácido halohídricos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquil- y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a ello, entre las sales por adición de ácidos farmacéuticamente inocuas de los compuestos se cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canferato, canfersulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrógeno-fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múci-

co), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno-fosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual no representan ninguna limitación.

Además, se cuentan entre las sales básicas de los compuestos según la invención sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar ninguna limitación. Entre las sales precedentemente mencionadas se prefieren amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos que derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexila-



sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y tro-  
metamina, lo cual no debe representar ninguna limitación.

Las sales por adición de ácidos de compuestos básicos se  
preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una  
5 cantidad suficiente del ácido deseado, obteniéndose la sal de  
manera usual. La base libre se puede regenerar poniendo en  
contacto la forma salina con una base y aislando la base libre  
de manera usual. Las formas básicas libres se distinguen en  
cierto sentido de sus correspondientes formas salinas en cuan-  
10 to a determinadas propiedades físicas, tal como solubilidad en  
solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención,  
las sales corresponden por lo demás a sus correspondientes  
formas básicas libres.

Tal como se mencionó, las sales por adición de bases far-  
15 macéuticamente inocuas de los compuestos se forman con metales  
o aminas tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o ami-  
nas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio  
y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-  
dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina,  
20 etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales por adición de bases de los compuestos ácidos  
según la invención se preparan poniendo en contacto la forma  
ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada,  
obteniéndose la sal de manera usual. El ácido libre se puede  
25 regenerar poniendo en contacto la forma salina con un ácido y

aislando del ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en  
5 el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus formas ácidas libres pertinentes.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente inocuas de este tipo, la invención comprende también sales múltiples. Entre  
10 las formas salinas múltiples típicas se cuentan, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo cual no debe representar ninguna limitación.

En cuanto a lo anteriormente dicho, se ve que, por "sal  
15 farmacéuticamente inocua" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto en forma de una de sus sales, en especial cuando esta forma salina le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra  
20 forma salina del principio activo que se utilizó con anterioridad. La forma salina farmacéuticamente inocua del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinamia  
25 de este principio activo respecto de su eficacia terapéutica

en el organismo.

También son objeto de la invención los medicamentos que comprenden al menos un compuesto según la invención y/o sus tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas  
5 las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen por unidad de dosis una cantidad predeterminada de principio activo. Una unidad de  
10 este tipo puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, con preferencia especial, 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, de acuerdo con el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o bien pueden administrarse for-  
15 mulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó con anterioridad, o una fracción  
20 correspondiente de ella de un principio activo. Por otra parte, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse con un procedimiento de conocimiento general en el campo farmacéutico especializado.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser  
25 administradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por

vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Formulaciones de este tipo pueden prepararse con todos los procedimientos conocidos en el campo farmacéutico especializado, reuniendo p.ej. el principio activo con el o los excipientes o coadyuvantes.

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

De esta manera, se puede combinar, por ejemplo, en la administración oral en forma de un comprimido o cápsula el componente activo con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente inocuo como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, etc. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino apropiado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de igual manera como, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manita. Asimismo puede haber un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las cápsulas se obtienen preparando una mezcla en polvo tal como se describió con anterioridad y llenando con ella

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

Además, en caso de ser deseado o necesario, pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y desintegrantes apropiados, así como colorantes en la mezcla. A los aglutinantes apropiados corresponden almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, goma natural y sintética como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. A los lubricantes utilizados en estas formas posológicas pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. A los desintegrantes pertenecen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantán, etc. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en tabletas. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto triturado de una manera apropiada

con un diluyente o una base, tal como se describió con anterioridad, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la solución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta puede granularse humectándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, almidón, pasta, acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla en polvo por una máquina tableteadora, donde se forman grumos moldeados no homogéneos que se parten en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes fundidos para comprimidos. La mezcla lubricada se comprime luego para formar tabletas. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un excipiente inerte fluido y luego comprimirlos directamente en tabletas sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. También puede haber una capa de protección transparente o no transparente compuesta por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar las

diferentes unidades de dosis.

Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad pre-

5 determinada de compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor apropiado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Además pue-

10 den agregarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoesteáricos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, etc.

15 Las formulaciones de unidades de dosis para la administración oral pueden incluirse opcionalmente en microcápsulas. La formulación puede prepararse así de modo que se prolongue o retrase la liberación como, por ejemplo, por revestimiento o inclusión de material particulado en polímeros, ceras, etc.

20 Los compuestos según la invención, así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas

25 pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, por

ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos según la invención, así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales pueden ser suministrados usando anticuerpos monoclonales como soportes  
5 individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores medicamentosos dirigidos. Polímeros de este tipo pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspártamida o polilisina de óxido de polietileno,  
10 sustituidos con radicales palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son apropiados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto estrecho prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera puede administrarse, por  
20 ejemplo, el principio activo del parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

25 Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administra-

ción tópica pueden estar formulados en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como ungüento o crema tópicos. En caso de formular un ungüento, el principio activo puede aplicarse ya sea con una base de crema parafínica o una miscible con agua. De modo alternativo, el principio activo puede formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos, pertenecen las gotas oftálmicas, en donde el principio activo está disuelto o suspendido en un soporte apropiado, en especial un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos de disolución oral, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación rectal pueden administrarse en forma de óvulos o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con una granulometría dentro del rango, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspiraba rapé, es decir in-

halándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones apropiadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden  
5 soluciones de principio activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden ser generados por medio de distintos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o in-  
10 sufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser administradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral se cuentan las soluciones inyectables  
15 estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, buffers, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del paciente en tratamiento; así como suspensiones estériles acuosas y no  
20 acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, ampollas selladas y viales y almacenarse en estado liofilizado, de modo que solamente se requiere la adición del líquido soporte estéril, por  
25 ejemplo, agua para fines inyectables, inmediatamente antes de

usar. Las soluciones inyectables y las soluciones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

Se entiende que las formulaciones, además de los componentes mencionados en especial con anterioridad, pueden contener otros agentes usuales en el campo especializado respecto del correspondiente tipo de formulación; de esta manera, las formulaciones apropiadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

Una cantidad de eficacia terapéutica de un compuesto según la invención depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado de salud exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en última instancia es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de intestino grueso o de mama, varía en general en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en especial, típicamente, en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad efectiva por día sería usualmente de 70 a 700 mg, en donde esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo,

dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcional puede determinarse *per se* como parte de la cantidad eficaz del compuesto según la invención. Puede suponerse que similares 5 dosis son apropiadas para el tratamiento de los demás estados patológicos mencionados con anterioridad.

Además, son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención y/o sus 10 tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

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

15 (a) una cantidad efectiva de un compuesto según la invención y/o sus tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicinal. 20

El kit contiene recipientes apropiados como cajas, frascos, sachets o ampollas individuales. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas que contienen, cada una, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención y/o sus 25 tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas

las proporciones,

y una cantidad efectiva de otro principio activo medicamento disuelto o en forma liofilizada.

USO

- 5            Los presentes compuestos son apropiados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en especial para el ser humano, en el tratamiento de enfermedades originadas por las tirosina quinasas. Entre estas enfermedades se cuentan la proliferación de células tumorales, la neoformación vascular patológica (o angiogénesis) que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neoformación vascular en el ojo (retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y similares), así como inflamaciones (psoriasis, artritis reumatoidea y otros).
- 10
- 15            La presente invención comprende el uso de los compuestos según la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo de carcinoma de cerebro, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón. Otro grupo de formas cancerosas preferidas son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de
- 20
- 25    mama.

Asimismo queda comprendido el uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 según la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad  
5 que en la que participa la angiogénesis.

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

10 El uso de los compuestos según la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, también entra dentro del alcance de la presente invención. Entre este tipo de enfermedades inflamatorias se  
15 cuentan, por ejemplo, artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis de contacto, tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad y similares.

También está comprendido el uso de los compuestos según la invención para preparar un medicamento para el tratamiento  
20 o la prevención de una enfermedad originada por las tirosina quinasas o una dolencia originada por las tirosina quinasas en un mamífero, en donde en este procedimiento se administra a un mamífero enfermo que requiere de este tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la invención.  
25 La cantidad terapéutica depende de las distintas enfermedades

y puede ser determinada por el especialista sin demasiado esfuerzo.

La presente invención también comprende el uso de los compuestos según la invención para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una vascularización retiniana.

Procedimientos para el tratamiento o la prevención de oftalmopatías como retinopatía diabética y degeneración macular asociada a la edad también son parte integral de la invención.

10 El uso para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis de contacto y tipos tardíos de una reacción de hipersensibilidad, así como el tratamiento o la prevención de osteopatías del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo, entra

15 asimismo dentro del alcance de la presente invención.

La expresión "enfermedades o dolencias originadas por las tirosina quinasas" se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de una o varias tirosina quinasas. Las tirosina quinasas participan, directa o indirectamente, en las

20 vías de transducción de señales de diversas actividades celulares, entre ellas la proliferación, la adhesión y la migración, así como la diferenciación. Entre las enfermedades que están asociadas con la actividad de las tirosina quinasas, se cuentan la proliferación de células tumorales, la neoformación

25 vascular patológica que estimula el crecimiento de tumores só-

lidos, la neoformación vascular en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad y similares), así como las inflamaciones (psoriasis, artritis reumatoidea y similares).

5        Los compuestos según la invención pueden administrarse en pacientes para el tratamiento del cáncer, en especial de tumores de rápido crecimiento.

De esta manera, es objeto de la invención el uso de compuestos según la invención, así como de sus tautómeros y este-  
10 reoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en donde la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de las quinasas desempeña un papel importante.

15        En este caso, se prefiere la Met-quinasa.

Se prefiere el uso de compuestos según la invención, así como de sus tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son afectadas por la  
20 inhibición de las tirosina quinasas a través de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1.

Se prefiere en especial el uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son afectadas por inhibición de la Met-quinasa a través de los com-  
25 puestos según la invención de acuerdo con la reivindicación 1.

Se prefiere especialmente el uso para el tratamiento de una enfermedad, en donde la enfermedad es un tumor sólido.

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

El tumor sólido también está seleccionado, con preferencia, del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

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

Los compuestos según la invención divulgados pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, incluyendo anticancerígenos. Tal como se usan aquí, el término "anticancerígeno" se refiere a todo agente que se administra a un paciente con cáncer a los fines del tratamiento del cáncer.

El tratamiento anticancerígeno aquí definido puede utilizarse como única terapia o puede comprender adicionalmente al compuesto según la invención una operación o terapia de irra-

diación o quimioterapia usuales. Una quimioterapia de este tipo puede comprender una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

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

(ii) agentes citostáticos, como anti-estrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes que regulan hacia abajo el receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejem-

plo, 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 la aromatasa  
 5 (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, como finasterida;

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

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, tales inhibidores comprenden anticuerpos del factor de crecimiento, factor de crecimiento, anticuerpos del receptor (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab  
 15 [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina / treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmicos (por ejemplo, inhibidores de las tirosina quinasas  
 20 de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (Gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (Erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo,  
 25 plo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento pro-

venientes de las plaquetas y por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos;

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

(vi) agentes que dañan los vasos como combretastatina A4 y los compuestos divulgados 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 contra los blancos enumerados precedentemente, como ISIS 2503, un anti-ras-antisentido;

(viii) preparaciones de terapia genética, incluyendo por ejemplo preparaciones para reemplazar genes modificados, como p53 modificado o BRCA1 o BRCA2, preparaciones de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a gene) que utilizan la citosindesaminasa, timidinquinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, así como preparaciones para elevar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o ala terapia de

irradiación, como la terapia génica de resistencia a multifármacos; y

(ix) preparaciones para inmunoterapia, incluyendo por ejemplo preparaciones ex vivo e in vivo para elevar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, como transfección de citoquinas, como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias granulocitos macrófagos, preparaciones para reducir la anergia de células T, preparación utilizando células inmunes transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citoquina, preparaciones que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquina y preparaciones que usan anticuerpos antiidiotípicos.

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

| Tabla 1.               |                   |                         |
|------------------------|-------------------|-------------------------|
| Agentes de alquilación | Ciclofosfamida    | Lomustina               |
|                        | Busulfano         | Procarbazina            |
|                        | Ifosfamida        | Altretamina             |
|                        | Melfalano         | Fosfato de estramustina |
|                        | Hexametilmelamina |                         |
|                        | Tiotepa           | Mecloretamina           |
|                        | Clorambucilo      | Estreptozocina          |
|                        | Dacarbazina       | Temozolomida            |

|                    | Carmustina                                                                                                                                                         | Semustina                                                                                                                                                                                |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Agentes de platino | Cisplatino<br>Oxaliplatino<br>Espiropatino<br>Carboxiftalatopla-<br>tino<br>Tetraplatino<br>Ormiplatino<br>Iproplatino                                             | Carboplatino<br>ZD-0473 (AnorMED)<br>Lobaplatino (Ae-<br>tema)<br>Satraplatino<br>(Johnson Matthey)<br>BBR-3464 (Hoff-<br>mann-La Roche)<br>SM-11355 (Sumito-<br>mo)<br>AP-5280 (Access) |
| Antimetabolitos    | Azacitidina<br>Gemcitabina<br>Capecitabina<br>5-Fluorouracilo<br>Floxuridina<br>2-<br>Clorodesoxiadenosina<br>6-Mercaptopurina<br>6-Tioguanina<br>Citarabina<br>2- | Tomudex<br>Trimetrexato<br>Desoxicoformi-<br>cina<br>Fludarabina<br>Pentostatina<br>Raltitrexed<br>Hidroxiurea<br>Decitabina (Su-<br>perGen)<br>Clofarabina                              |

|                                 |                                    |                          |
|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
|                                 | Fluorodesoxicitidina (Bioenvision) |                          |
|                                 | Metotrexato                        | Irofulveno (MGI          |
|                                 | Idatrexato                         | Pharma)                  |
|                                 |                                    | DMDC (Hoffmann-La        |
|                                 |                                    | Roche)                   |
|                                 |                                    | Etinilcitidina           |
|                                 |                                    | (Taiho)                  |
|                                 |                                    |                          |
| Inhibidores de la topoisomerasa | Amsacrina                          | Rubitecano (SuperGen)    |
|                                 | Epirubicina                        |                          |
|                                 | Etopósido                          | Mesilato de etoposide    |
|                                 | Tenipósido o mitoxantrona          | teciano (Daiichi)        |
|                                 | Irinotecano (CPT-11)               | Quinamed (ChemGenex)     |
|                                 | 7-Etil-10-hidroxicamptotecina      | Gimatecano (Sigma-Tau)   |
|                                 | Topotecano                         | Diflomotecano            |
|                                 | Dexrazoxanet (Topo-Target)         | (Beaufour-Ipsen)         |
|                                 | Pixantrona (Novuspharma)           | TAS-103 (Taiho)          |
|                                 |                                    | Elsamitrucina (Spectrum) |
|                                 | Análogo de rebecamicina (Exelixis) | J-107088 (Merck & Co)    |
|                                 | BBR-3576 (Novuspharma)             | BNP-1350 (BioNumerik)    |

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            | CKD-602 (Chong<br>Kun Dang)<br>KW-2170 (Kyowa<br>Hakko)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Antibióticos antitumorales | Dactinomicina (Acti- Amonafid<br>nomicina D) Azonafid<br>Doxorrubicina Antrapirazol<br>(Adriamicina) Oxantrazol<br>Desoxirubicina Losoxantrona<br>Valrubicina Sulfato de bleo-<br>Daunorrubicina (Dau- micina (Blenoxan)<br>nomicina) Ácido bleomicíni-<br>Epirubicina co<br>Terarrubicina Bleomicina A<br>Idarrubicina Bleomicina B<br>Rubidazona Mitomicina C<br>Plicamicina MEN-10755 (Mena-<br>Porfiomicina rini)<br>Cianomorfolinodoxo- GPX-100 (Gem<br>rrubicina Pharmaceuticals)<br>Mitoxantrona (Novan-<br>tron) |
| Agentes antimitóticos      | Paclitaxel SB 408075                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                      |                   |
|----------------------|-------------------|
| Docetaxel            | (GlaxoSmith-      |
| Colchicina           | Kline)            |
| Vinblastina          | E7010 (Abbott)    |
| Vincristina          | PG-TXL (Cell The- |
| Vinorelbina          | rapeutics)        |
| Vindesina            | IDN 5109 (Bayer)  |
| Dolastatina 10 (NCI) | A 105972 (Abbott) |
| Rizoxina (Fujisawa)  | A 204197 (Abbott) |
| Mivobulina (Warner-  | LU 223651 (BASF)  |
| Lambert)             | D 24851 (ASTA Me- |
| Cemadotina (BASF)    | dica)             |
| RPR 109881A (Aven-   | ER-86526 (Eisai)  |
| tis)                 | Combretas-tatina  |
| TXD 258 (Aventis)    | A4 (BMS)          |
| Epotilona B (Novar-  | Isohomohali-      |
| tis)                 | condrina B (Phar- |
| T 900607 (Tularik)   | maMar)            |
| T 138067 (Tularik)   | ZD 6126 (AstraZe- |
| Criptoficina 52 (Eli | neca)             |
| Lilly)               | PEG-Paclitaxel    |
| Vinflunina (Fabre)   | (Enzon)           |
| Auristatina PE (Tei- | AZ10992 (Asahi)   |
| oku Hormone)         | ;DN-5109 (Indena) |
| BMS 247550 (BMS)     | AVLB (Prescient   |
| BMS 184476 (BMS)     | NeuroPharma)      |

|                       |                      |                   |
|-----------------------|----------------------|-------------------|
|                       | BMS 188797 (BMS)     | Azaepotilona B    |
|                       | Taxoprexina (Protar- | (BMS)             |
|                       | ga)                  | BNP-7787 (BioNu-  |
|                       |                      | merik)            |
|                       |                      | Profármaco CA-4   |
|                       |                      | (OXiGENE)         |
|                       |                      | Dolastatina 10    |
|                       |                      | (NrH)             |
|                       |                      | CA-4 (OXiGENE)    |
|                       |                      |                   |
| Inhibidores de aroma- | Aminoglutetimida     | Exemestano        |
| tasa                  | Letrozol             | Atamestano (Bio-  |
|                       | Anastrazol           | Medicines)        |
|                       | Formestano           | YM-511 (Yamanou-  |
|                       |                      | chi)              |
|                       |                      |                   |
| Inhibidores de la ti- | Pemetrexed (Eli Li-  | Nolatrexed (Exi-  |
| midilato sintetasa    | lly)                 | mias)             |
|                       | ZD-9331 (BTG)        | CoFactor™ (Bio-   |
|                       |                      | Keys)             |
|                       |                      |                   |
| Antagonistas de ADN   | Trabectedina (Phar-  | Mafosfamida (Bax- |
|                       | maMar)               | ter Internatio-   |
|                       | Glufosfamida (Baxter | nal)              |
|                       | International)       | Apaziquon (Spec-  |

|                                                  |                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | Albúmina + 32P (Iso- trum Pharmaceuti-<br>tope Solutions) cals)<br>Timectacina (NewBio- O6-Bencilguanina<br>tics) (Paligent)<br>Edotreotid (Novar-<br>tis)           |
| Inhibidores de la far-<br>nesiltransferasa       | Arglabina (NuOncolo- Tipifarnib (John-<br>gy Labs) son & Johnson)<br>Ionafernib (Sche- Alcohol perilili-<br>ring-Plough) co (DOR BioPhar-<br>BAY-43-9006 (Bayer) ma) |
| Inhibidores de la bom-<br>ba                     | CBT-1 (CBA Pharma) Triclorhidrato de<br>Tariquidar (Xenova) zosuquidar (Eli<br>MS-209 (Schering AG) Lilly)<br>Dicitrato de bi-<br>ricodar (Vertex)                   |
| Inhibidores de la his-<br>tona acetiltransferasa | Tacedinalina (Pfi- Pivaloiloxime-<br>zer) tilbutirato (Ti-<br>SAHA (Aton Pharma) tan)<br>MS-275 (Schering AG) Depsipeptido (Fu-<br>jisawa)                           |

|                                           |                                  |                                  |
|-------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Inhibidores de la metaloproteinasa        | Neovastat (Aeterna Laboratories) | CMT-3 (CollaGenex)               |
| Inhibidores de ribonucleótido reductasa   | Marimastat (British Biotech)     | BMS-275291 (Celltech)            |
|                                           | Maltolato de galio (Titan)       | Tezacitabina (Aventis)           |
|                                           | Triapina (Vion)                  | Didox (Molecules for Health)     |
| Agonistas/antagonistas de TNF-alfa        | Virulizina (Lorus Therapeutics)  | Revimid (Celgene)                |
|                                           | CDC-394 (Celgene)                |                                  |
| Antagonistas del receptor de endotelina A | Atrasentano (Abbott)             | YM-598 (Yamanouchi)              |
|                                           | ZD-4054 (AstraZeneca)            |                                  |
| Agonistas del receptor de ácido retinoico | Fenretinid (Johnson & Johnson)   | Alitretinoína (Ligand)           |
|                                           | LGD-1550 (Ligand)                |                                  |
| Inmunomoduladores                         | Interferón Oncófago (Antigenics) | Terapia de dexametasona (Anosys) |
|                                           | GMK (Progenics)                  | Pentrix (Austrian Cancer         |

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | Vacuna contra adeno- Technology)<br>carcinoma (Biomira) JSF-154 (Tragen)<br>CTP-37 (AVI BioPhar- Vacuna anticance-<br>ma) rígena (Inter-<br>JRX-2 (Immuno-Rx) cell)<br>PEP-005 (Peplin Bio- Norelina (Bios-<br>tech) tar)<br>Vacunas contra BLP-25 (Biomira)<br>synchrovax (CTL Im- MGV (Progenics)<br>muno) ;3-Alethin (Dove-<br>Vacuna contra mela- tail)<br>noma (CTL Immuno) CLL-Thera (Vaso-<br>Vacuna p21-RAS (Gem- gen)<br>Vax) |                                                                                                                                                  |
| Agentes hormonales y<br>antihormonales | Estrógenos<br>Estrógenos conjuga-<br>dos<br>Etinilestradiol<br>Clorotrianiseno<br>Idenestrol<br>Caproato de hidroxipro-<br>gesterona<br>Medroxiprogesterona<br>Testosterona                                                                                                                                                                                                                                                            | Prednisona<br>Metilpredni-<br>solona<br>Prednisolona<br>Aminoglutetimida<br>Leuprolida<br>Goserelina<br>Leuporelina<br>Bicalutamida<br>Flutamida |

|                                    |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                  |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | Propionato de testosterone<br>Fluoximesterona<br>Metiltestosterona<br>Dietilstilbestrol<br>Megestrol<br>Tamoxifeno<br>Toremofina<br>Dexametasona           | Octreotida<br>Nilutamida<br>Mitotano<br>P-04 (Novogen)<br>2-Metoxiestradiol (EntreMed)<br>Arzoxifeno (Eli Lilly)<br>Dexametasona |
| Agentes fotodinámicos              | Talaporfina (Light Sciences)<br>Teralux (Theratechnologies)<br>Motexafin-Gadolinio (Pharmacocycles)<br>Hipericina                                          | Bacteriofobia de Pd (Yeda)<br>Texafirina de luz (Pharmacia)<br>Hipericina                                                        |
| Inhibidores de la tirosina quinasa | Imatinib (Novartis)<br>Leflunomida (Sugen/Pharmacia)<br>ZD1839 (AstraZeneca)<br>Erlotinib (Oncogene Science)<br>Canertinib (Pfizer)<br>Escualamina (Genae) | Kahalid F (Pharmacia)<br>CEP-701 (Cephalon)<br>CEP-751 (Cephalon)<br>MLN518 (Millepium)                                          |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | ra) PKC412 (Novartis)<br>SU5416 (Pharmacia) Fenoxodiol O<br>SU6668 (Pharmacia) Trastuzumab (Ge-<br>ZD4190 (AstraZeneca) nentech)<br>ZD6474 (AstraZeneca) C225 (ImClone)<br>Vatalanib (Novartis) rhu-Mab (Genen-<br>PKI166 (Novartis) tech)<br>GW2016 (GlaxoSmith- MDX-H210 (Meda-<br>Kline) rex)<br>EKB-509 (Wyeth) 2C4 (Genentech)<br>EKB-569 (Wyeth) MDX-447 (Medarex)<br>ABX-EGF (Abgenix)<br>IMC-1C11 (ImClo-<br>ne) |
| Diversos agentes | SR-27897 (inhibidor BCX-1777 (inhibi-<br>de CCK-A, Sanofi- dor de PNP, Bio-<br>Synthelabo) Cryst)<br>Tocladesina (agonis- Ranpirnasa (esti-<br>ta cíclico de AMP, mulante de ribo-<br>Ribapharm) nucleasa, Alfa-<br>Alvocidib (inhibidor cell)<br>de CDK, Aventis) Galarrubicina<br>CV-247 (inhibidor de (inhibidor de la<br>COX-2, Ivy Medical) síntesis de ARN,<br>P54 (inhibidor de Dong-A)                           |

|                                                                               |                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| COX-2, Phytopharm)                                                            | Tirapazamina                                                             |
| CapCell™ (estimulan-<br>te de CYP450, Bava-<br>rian Nordic)                   | (agente de reduc-<br>ción, SRI Inter-<br>national)                       |
| GCS-100 (antagonista<br>de gal3, GlycoGene-<br>sys)                           | N-Acetil-cisteína<br>(agente de reduc-<br>ción, Zambon)                  |
| Inmunógeno de G17DT<br>(inhibidor de gas-<br>trina, Aphton)                   | R-Flur-biprofeno<br>(inhibidor de NF-<br>kappaB, Encore)                 |
| Efaproxiral (Oxyge-<br>nator, Allos Thera-<br>peutics)                        | 3CPA (inhibidor<br>de NF-kappaB, Ac-<br>tive Biotech)                    |
| PI-88 (inhibidor de<br>heparanasa, Progen)                                    | Seocalcitol (ago-<br>nista del recep-<br>tor de la vitami-<br>na D, Leo) |
| Tesmilifeno (antago-<br>nista de histamina,<br>YM BioSciences)                | 131-I-TM-601 (an-<br>tagonista de ADN,<br>Trans-Molecular)               |
| Histamina (agonista<br>del receptor de his-<br>tamina H <sub>2</sub> , Maxim) | Eflornitina (in-<br>hibidor de ODC,<br>ILEX Oncology)                    |
| Tiazofurina (inhibi-<br>dor de IMPDH, Ribap-<br>harm)                         | Ácido minodrónico<br>(inhibidor de os-                                   |
| Cilengitida (antago-                                                          |                                                                          |

|  |                                                                |                                                                    |
|--|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|  | nista de integrina, teoclastos, Yama-<br>Merck KGaA)           | nouchi)                                                            |
|  | SR-31747 (antagonis-<br>ta de IL-1, Sanofi-<br>Synthelabo)     | Indisulam (esti-<br>mulante de p53,<br>Eisai)                      |
|  | CCI-779 (inhibidor<br>de la mTOR-quinasa,<br>Wyeth)            | Aplidina (inhibi-<br>dor de PPT, Phar-<br>maMar)                   |
|  | Exisulind (inhibidor<br>de PDE-V, Cell Path-<br>ways)          | Rituximab (anti-<br>cuerpo CD20, Ge-<br>nentech)                   |
|  | CP-461 (inhibidor de<br>PDE-V, Cell Path-<br>ways)             | Gemtuzumab (anti-<br>cuerpo CD33,<br>Wyeth Ayerst)                 |
|  | AG-2037 (inhibidor<br>de GART, Pfizer)                         | PG2 (incentivador<br>de la hematopoye-<br>sis, Pharmagene-<br>sis) |
|  | WX-UK1 (inhibidor<br>del activador de<br>plasminógeno, Willex) | Immunol™ (enjua-<br>gue bucal de tri-<br>closano, Endo)            |
|  | PBI-1402 (estimulan-<br>te de PMN, ProMetic<br>LifeSciences)   | Triacetil-uridina<br>(profármaco de<br>uridina, Wells-<br>tat)     |
|  | Bortezomib (inhibi-<br>dor de proteasoma,<br>Millennium)       |                                                                    |

|                                                                 |                                                      |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)                   | SN-4071 (agente antisarcoma, Signature BioScience)   |
| TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik)        | TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix)            |
| PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) | PCK-3145 (estimulador de la apoptosis, Procyon)      |
| Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)                       | Doranidazol (estimulador de la apoptosis, Pola)      |
| Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)                 | CHS-828 (agente citotóxico, Leo)                     |
| CDA-II (estimulador de apoptosis, Everlife)                     | ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)           |
| SDX-101 (estimulador de la apoptosis, Salmedix)                 | MX6 (estimulador de la apoptosis, MAXIA)             |
| Ceflatonina (estimulador de apoptosis, ChemGenex)               | Apomina (estimulador de la apoptosis, ILEX Oncology) |

|  |                                                       |
|--|-------------------------------------------------------|
|  | Urocidina (estimulador de la apoptosis, Bioniche)     |
|  | Ro-31-7453 (estimulador de la apoptosis, La Roche)    |
|  | Brostalicina (estimulador de la apoptosis, Pharmacia) |

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

## 5 ENSAYOS

Los compuestos de la fórmula I descritos en los ejemplos se probaron en los ensayos descritos más abajo, y se halló que presentan un efecto inhibidor de quinasas. Se conocen otros ensayos de la bibliografía y pueden ser fácilmente realizados por la persona especialista en el arte (ver, por ejemplo, Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al.,

*J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

#### Medición de la actividad de la Met-quinasa

La Met-quinasa se expresa según indicaciones del fabricante (Met, activa, Upstate, catálogo N.º 14-526) a los fines de la producción de proteínas en células de insectos (Sf21; *S. frugiperda*) y la ulterior purificación por cromatografía por afinidad como proteína humana recombinante "N-terminal 6His-tagged" en un vector de expresión de baculovirus.

10 Para la medición de la actividad de la quinasa, puede remitirse a diversos sistemas de medición que se hallan a disposición. En un procedimiento de centelleo por proximidad (Sorg et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19), el procedimiento FlashPlate o la prueba de unión por filtra-  
15 do, se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o de un péptido como sustrato con ATP marcado radiactivamente ( $^{32}\text{P}$ -ATP,  $^{33}\text{P}$ -ATP). Al existir un compuesto inhibidor, no se puede detectar ninguna señal o una reducida señal radiactiva. Además, son útiles las tecnologías de transferencia de  
20 energía de resonancia por fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTR-FRET), y polarización por fluorescencia (FP) para los métodos de ensayo (por ejemplo Sills et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo basados en ELISA no radiactivo  
25 usan fosfoanticuerpos específicos (AB). El fosfoAB sólo se

une al sustrato fosforilado. Esta unión se detecta mediante un anticuerpo secundario conjugado a peroxidasa, medido p. ej. por quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

5 Procedimiento Flashplate (Met-quinasa):

Como placas de ensayo sirven placas de microtitulación Flashplate<sup>R</sup> de 96 cavidades de la empresa Perkin Elmer (Cat. N.º SMP200). En la placa de ensayo se pipetea los componentes de la reacción de quinasa descrita más abajo.

- 10 La Met-quinasa y el sustrato poli-Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1) se incuban con <sup>33</sup>P-ATP radiomarcado en presencia y ausencia de sustancias de ensayo en un volumen total de 100 µl a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detiene con 150 µl de una solución de EDTA 60 mM.
- 15 Tras incubar durante otros 30 min a temperatura ambiente, se filtran los sobrenadantes por succión y las cavidades se lavan tres veces con 200 µl de solución de NaCl al 0,9% por vez. La medición de la radiactividad ligada se realiza por medio de un medidor de centelleo (Topcount NXT, empresa Per-
- 20 kin-Elmer).

Como valor pleno se usa la reacción de quinasa sin inhibidor. Ésta deberá estar aproximadamente en el rango de 6000-9000 cpm. Como valor cero farmacológico se utiliza estaurosporina en una concentración final de 0,1 µM. Una de-

25 terminación de los valores de inhibición (IC<sub>50</sub>) se realiza

utilizando el programa RS1\_MTS ().

Condiciones de la reacción de quinasas por cavidad:

30 µl de tampón de ensayo

10 µl de la sustancia por ensayar en tampón de ensayo con

5 10% de DMSO

10 µl de ATP (concentración final 1 µM frío, 0,35 µCi de <sup>33</sup>P-ATP)

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

10 Soluciones utilizadas:

- Tampón de ensayo:

50 mM de HEPES

3 mM de cloruro de magnesio

3 µM de ortovanadato de sodio

15 3 mM de cloruro de manganeso (II)

1 mM de ditioneitol (DTT)

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

- Solución de detención:

60 mM de Titriplex III (EDTA)

20 - <sup>33</sup>P-ATP: Perkin-Elmer;

- Met-quinasa: Upstate, Cat. N.º 14-526, detención 1 µg/10  
µl; actividad espec. 954 U/mg;

- Poli-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma Cat. N.º P1152

25 Ensayos in vivo (FIG. 1/1)

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

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

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

Los compuestos "A18" y "A22" presentan una acción antitumoral convincente.

Previa y posteriormente, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos que figuran a continuación, "ela-

boración usual" significa que, de ser necesario, se agrega agua, de ser necesario se ajusta -según la constitución del producto final- a valores pH de entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de Rf sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masa (MS):

10 EI (ionización mediante impacto electrónico)  $M^+$

FAB (bombardeo rápido de átomos)  $(M+H)^+$

ESI (ionización por electronebulización)  $(M+H)^+$

APCI-MS (ionización química a presión atmosférica - espectrometría de masa)  $(M+H)^+$ .

15 **Análisis de HPLC/MS**

se realizan en una columna de 3  $\mu$  Silica-Rod, con un gradiente de 210 segundos de 20 a 100% de agua/acetonitrilo / 0,01% de ácido trifluoroacético, a 2,2 ml/min de flujo, y detección a 220 nm.

20 **Análisis de HPLC (método A)**

Columna: Chromolith RP18e 100\*3 mm

Flujo: 2 ml/min

Solvente A:  $H_2O$  + 0,1% de ácido trifluoroacético

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

25 Gradiente 5 min

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

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

#### Análisis de HPLC (método B)

Columna: Chromolith RP18e 100\*3 mm

5 Flujo: 4 ml/min

Solvente A: H<sub>2</sub>O + 0,05% de HCOOH

Solvente B: acetonitrilo + 10% de solvente A

Gradiente 8 min

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

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

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

#### Análisis de HPLC (método C)

Velocidad de flujo: 2 ml/min

99:01 - 0:100 agua + 0,1% (en vol.) de TFA : acetonitrilo +

15 0,1% (en vol.) de TFA

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

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

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

Columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de largo, diámetro interno 3 mm, longitud de eje: 220 mm  
20

Tiempo de retención Rt. en minutos [min].

#### Ejemplo 1 (ejemplo comparativo)

La preparación de los compuestos

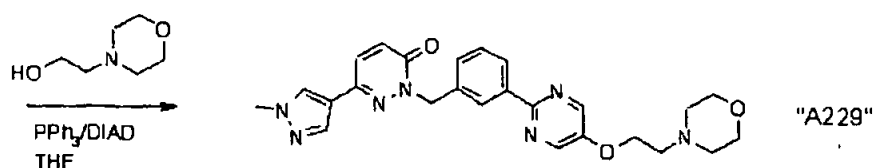
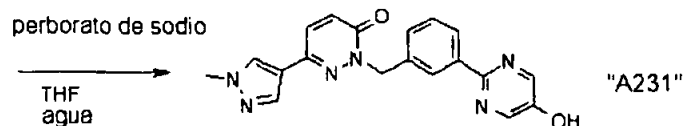
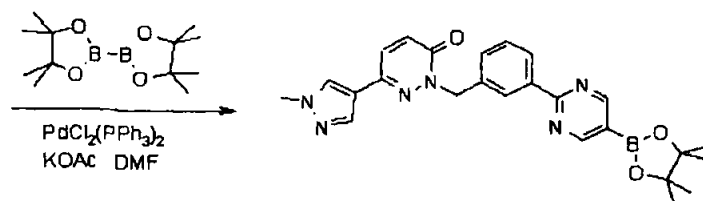
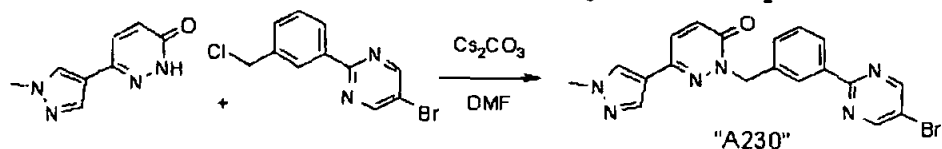
6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-  
25 etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A229"),

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")

5

se realiza análogamente al siguiente esquema



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 durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 400 ml de agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío; 2-

[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en forma de cristales de color marrón amarillento; p. f. 184° C; ESI 423, 425.

Una suspensión de 14,0 g (33,0 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en 65 ml de DMF se mezcla con 10,9 g (42,9 g) de bis(pinacolato)diboro y 9,72 g (99,0 mmol) de acetato de potasio y se calienta bajo nitrógeno hasta 70 °C. Después de agitar durante 15 minutos a esta temperatura, se añaden 695 mg (0,99 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 70 °C bajo nitrógeno. Se deja enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añaden agua y diclorometano, se filtra por kieselguhr y se separa la fase orgánica. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y el residuo se re-cristaliza en 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 en forma de cristales marrones; p. f. 204° C;

<sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 1,34 (s, 12H), 3,87 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,80 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,45 (bs, 1H), 9,01 (s, 2H).

A una suspensión de 13,4 g (28,4 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-

2-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en 55 ml de THF y 55 ml de agua se añaden bajo enfriamiento con hielo en porciones 8,50 g (85,1 mmol) de perborato de sodio y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción  
 5 se filtra sobre kieselguhr por succión. El filtrado se concentra al vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen original y se lleva con ácido clorhídrico 2 N a un valor pH de 1. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-  
 10 bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en forma de cristales de color ligeramente beige; p. f. 239° C; ESI 361.

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)-  
 15 2H-piridazin-3-ona en 2 ml de THF se añaden sucesivamente 394 mg (1,50 mmol) de trifenilfosfina y 242 µl (2,00 mmol) de 4-(2-hidroxietil)morfolina. Luego se añaden gota a gota bajo enfriamiento con hielo, lentamente, 294 µl (1,50 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La solución obtenida se agita durante  
 20 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora al vacío y el residuo oleoso se disuelve en 2-propanol. El sólido obtenido después de algún tiempo se filtra por succión, se lava con 2-propanol y éter ter.-butilmetílico y se seca al vacío: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-  
 25 morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-

ona ("A229") en forma de cristales incoloros; p. f. 134° C;  
ESI 474;

<sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-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 5,33 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,43 (dt, J<sub>1</sub> = 7,3 Hz, J<sub>2</sub> = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,22 (dt, J<sub>1</sub> = 7,5 Hz, J<sub>2</sub> = 1,5 Hz, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,64 (s, 2H).

Por formación de sal, se obtiene a partir de "A229" el p-  
10 toluensulfonato y el fosfato.

Análogamente se obtienen en condiciones estándar los siguientes compuestos

| Compuesto<br>N.º | Nombre y/o estructura                                                                                                               | ESI<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| "A232"           | clorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (de "A229")   | 474                       |
| "A236"           | diclorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (de "A229") | 474                       |

### Ejemplo 2

15 Análogamente al Ejemplo 1, se obtienen en condiciones es-

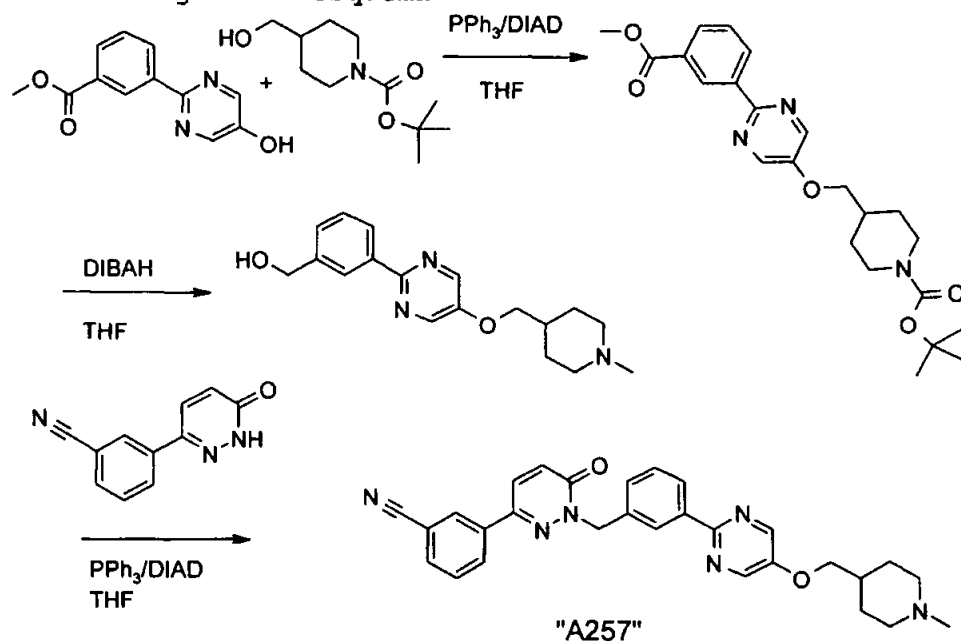
tándar los siguientes compuestos

|      |                                                                                                                      |  |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|      |                                                                                                                      |  |
| "A1" | sulfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona    |  |
| "A2" | mesilato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona   |  |
| "A3" | besilato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona   |  |
| "A4" | p-tosilato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona |  |
| "A5" | fumarato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona   |  |
| "A6" | maleato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona    |  |
|      |                                                                                                                      |  |

**Ejemplo 3 (ejemplo comparativo)**

La preparación del compuesto 3-(1-{3-[5-(1-metil-  
5 piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-

dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A257") se realiza análogamente al siguiente esquema



A una suspensión de 13,0 g (56,5 mmol) de éster metílico  
 5 del ácido 3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzoico y 13,4 g (62,1  
 mmol) de N-Boc-piperidinmetanol en 115 ml de THF se añaden  
 17,7 g (67,8 mmol) de trifenilfosfina y se enfría hasta 5 °C.  
 A la suspensión mantenida a esta temperatura se añaden gota a  
 gota bajo agitación en un lapso de 45 minutos 13,3 ml (67,8  
 10 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se  
 agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se añaden  
 otros 22,2 g (84,7 mmol) de trifenilfosfina y 16,6 ml (84,7  
 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se  
 agita durante 18 horas a temperatura ambiente y se concentra  
 15 al vacío. El sólido obtenido se filtra por succión, se lava

con éter dietílico y se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: éster ter-butílico del ácido 4-[2-(3-metoxycarbonil-fenil)-pirimidin-5-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico en forma de cristales de color amarillo limón; p. f. 166° C; ESI 428.

A una suspensión de 1,71 g (3,99 mmol) de éster ter-butílico del ácido 4-[2-(3-metoxycarbonil-fenil)-pirimidin-5-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico en 20 ml de THF se añaden gota a gota bajo nitrógeno 25 ml (25 mmol) de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en THF. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se mezcla con 1 ml de una solución saturada de sulfato de sodio. El precipitado obtenido se filtra por succión y se lava con THF y 2-propanol caliente. El filtrado se evapora y se recrystaliza en éter ter.-butilmetílico: {3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol en forma de cristales beige; p. f. 175° C; ESI 314.

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 añaden sucesivamente 264 mg (1,30 mmol) de 3-(6-Oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y 397 mg (1,5 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla de reacción se enfría en baño de hielo y se añaden bajo 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 se

cromatografía en una columna de gel de sílice con dicloro-  
 metano / metanol. Las fracciones que contienen producto se  
 combinan, se evaporan, el residuo se digiere con éter ter.-  
 butilmetílico, se filtra por succión y se seca al vacío: 3-(1-  
 5 {3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-  
 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en forma de  
 cristales incoloros; p. f. 177 °C; ESI 493;

<sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-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,  
 10 2H), 5,45 (s, 2H), 7,16 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,73  
 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 10  
 Hz, 1H), 8,24 (m, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,64 (s, 2H).

Por formación de sal, se obtienen a partir de "A257" el  
 hemisulfato, citrato, tartrato, sulfato, succinato y clor-  
 15 hidrato.

#### Ejemplo 4

Análogamente al Ejemplo 3, se obtienen en condiciones es-  
 tándar los siguientes compuestos

| Compuesto<br>N.º | Nombre y/o estructura                                                                                                                                                 | ESI<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| "A7"             | 1 g de "A257" en 150 ml de acetona se<br>mezcla con 2,233 ml de ácido clorhídri-<br>co 1 N, formándose una solución clara.<br>Se filtra, se agita durante 16 h a tem- |                           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | peratura ambiente y se separa el pro-<br>ducto precipitado clorhidrato de 3-(1-<br>{3-[5-(1-metil-piperidin-4-<br>ilmetoxi)pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-<br>1,6-dihidro-piridazin-3-il)-<br>benzonitrilo, monohidrato ("A7"). |  |
| <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 10,374 (sb, 1H), 8,658 (s, 2H), 8,381 (m, 2H), 8,243 (m, 2H), 8,175 (d, 1H), 7,932 (d, 1H), 7,723 (t, 1H), 7,495 (m, 2H), 7,163 (d, 1H), 5,452 (s, 2H), 4,095 (d, 1H), 3,440 (m, 2H), 2,723 (s, 3H), 2,058 (m, 1H), 1,982 (m, 2H), 1,613 (m, 2H); |                                                                                                                                                                                                                                |  |
| Análisis elemental:                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                |  |
| Real                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Teórico                                                                                                                                                                                                                        |  |
| C = 63,6%                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | C = 63,7%                                                                                                                                                                                                                      |  |
| H = 5,6%                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | H = 5,7%                                                                                                                                                                                                                       |  |
| N = 15,2%                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | N = 15,4%                                                                                                                                                                                                                      |  |
| O = 8,9%                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | O = 8,8%                                                                                                                                                                                                                       |  |
| Cl = 6,0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Cl = 6,5%                                                                                                                                                                                                                      |  |
| "A8"                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | bromhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo                                                                                                |  |
| "A9"                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | mesilato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-                                                                                                                                                         |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                              |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo                                                                       |  |
| <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9,309 (sb, 1H), 8,654 (s, 2H), 8,380 (m, 2H), 8,246 (m, 2H), 8,174 (d, 1H), 7,929 (d, 1H), 7,720 (t, 1H), 7,493 (m, 2H), 7,160 (d, 1H), 5,449 (s, 2H), 4,102 (d, 2H), 3,482 (m, 2H), 2,993 (m, 2H), 2,783 (s, 3H), 2,352 (s, 3H), 1,973 (m, 3H), 1,551 (m, 2H)               |                                                                                                                              |  |
| "A10"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | besilato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo |  |
| "A11"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | malato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo   |  |
| <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 8,654 (s, 2H), 8,375 (m, 2H), 8,237 (m, 2H), 8,167 (d, 1H), 7,927 (d, 1H), 7,719 (t, 1H), 7,491 (m, 2H), 7,157 (d, 1H), 5,447 (s, 2H), 4,087 (d, 2H), 3,977 (m, 2H), 3,195 (d, 2H), 2,585 (m, 2H), 2,545 (s, 3H), 2,356 (m, 1H), 1,947 (m, 1H), 1,896 (m, 2H), 1,466 (m, 2H) |                                                                                                                              |  |
| "A12"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | fumarato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-                 |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | il)-benzonitrilo                                                                                                               |  |
| <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 8,654 (s, 2H), 8,377 (m, 2H), 8,218-8,250 (m, 2H), 8,167 (d, 1H), 7,926 (d, 1H), 7,716 (t, 1H), 7,476-7,489 (m, 2H), 7,156 (d, 1H), 6,546 (s, 2H), 5,445 (s, 2H), 4,062 (d, 2H), 3,019 (d, 2H), 2,365 (s, 3H), 2,273 (t, 2H), 1,807-1,890 (m, 3H), 1,386-1,462 (m, 2H) |                                                                                                                                |  |
| "A13"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | maleato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo    |  |
| <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9,451 (sb, 1H), 8,655 (s, 2H), 8,379 (m, 2H), 8,248 (m, 2H), 8,170 (d, 1H), 7,930 (d, 1H), 7,719 (t, 1H), 7,493 (m, 2H), 7,160 (d, 1H), 6,032 (s), 5,450 (s, 2H), 4,120 (d, 2H), 3,442 (m, 2H), 2,990 (m, 2H), 2,764 (s, 3H), 2,026 (m, 3H), 1,571 (m, 2H)             |                                                                                                                                |  |
| "A14"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | p-tosilato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo |  |
| <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,117 (sb, 1H), 8,651 (s, 2H), 8,375 (m, 2H), 8,240 (m, 2H), 8,171 (d, 1H), 7,929 (d, 1H), 7,719 (t, 1H), 7,486 (m, 4H), 7,158 (d, 1H), 7,109 (d, 2H), 5,448 (s, 2H), 4,106 (sb, 1H), 3,460 (sb,                                                                             |                                                                                                                                |  |

2H), 2,772 (s, 3H), 2,284 (s, 3H), 1,998 (m, 3H), 1,513 (m, 2H)

#### Datos farmacológicos

Tabla 1 Inhibición de la Met-quinasa de algunos compuestos según la invención

| Compuesto<br>N.º | IC <sub>50</sub><br>(ensayo celular) | IC <sub>50</sub><br>(ensayo enzimático) |
|------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|
| "A1"             | < 100 nM                             | < 100 nM                                |
| "A2"             | < 100 nM                             | < 100 nM                                |
| "A3"             | < 100 nM                             | < 100 nM                                |
| "A4"             | < 100 nM                             | < 100 nM                                |
| "A5"             | < 100 nM                             | < 100 nM                                |
| "A6"             | < 100 nM                             | < 100 nM                                |
| "A7"             | < 100 nM                             | < 100 nM                                |
| "A8"             | < 100 nM                             | < 100 nM                                |
| "A9"             | < 100 nM                             | < 100 nM                                |
| "A10"            | < 100 nM                             | < 100 nM                                |
| "A11"            | < 100 nM                             | < 100 nM                                |
| "A12"            | < 100 nM                             | < 100 nM                                |
| "A13"            | < 100 nM                             | < 100 nM                                |
| "A14"            | < 100 nM                             | < 100 nM                                |

5 Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

**EJEMPLO A: FRASCOS-AMPOLLA PARA INYECTABLES**

Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y 5 g de hidrógeno-fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a  
5 frascos-ampolla para inyectables, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en forma estéril. Cada frasco-ampolla para inyectables contiene 5 mg de principio activo.

**EJEMPLO B: SUPOSITORIOS**

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

**EJEMPLO C: SOLUCIÓN**

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

**EJEMPLO D: UNGÜENTO**

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

25 **EJEMPLO E: COMPRIMIDOS**

Se comprime una mezcla de 1 kg de un principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera convencional para formar comprimidos, de modo tal que cada comprimido contenga 10 mg de principio activo.

**EJEMPLO F: GRAGEAS**

Análogamente al ejemplo E se prensan los comprimidos que luego se recubren de manera convencional con una cobertura de sacarosa, almidón de papa, talco, goma tragacanto y colorante.

**EJEMPLO G: CÁPSULAS**

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

**EJEMPLO H: AMPOLLAS**

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

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos seleccionados del grupo

| N.°  | Nombre y/o estructura                                                                                                         |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| "A1" | sulfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)- <u>pirimidin-2-il</u> ]-bencil}-2H-piridazin-3-ona    |
| "A2" | mesilato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)- <u>pirimidin-2-il</u> ]-bencil}-2H-piridazin-3-ona   |
| "A3" | besilato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)- <u>pirimidin-2-il</u> ]-bencil}-2H-piridazin-3-ona   |
| "A4" | p-tosilato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)- <u>pirimidin-2-il</u> ]-bencil}-2H-piridazin-3-ona |
| "A5" | fumarato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)- <u>pirimidin-2-il</u> ]-bencil}-2H-piridazin-3-ona   |
| "A6" | maleato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)- <u>pirimidin-2-il</u> ]-bencil}-2H-piridazin-3-ona    |
| "A7" | clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-            |

|       |                                                                                                                                 |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       | benzonitrilo, monohidrato                                                                                                       |
| "A8"  | bromhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo |
| "A9"  | mesilato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo    |
| "A10" | besilato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo    |
| "A11" | malato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo      |
| "A12" | fumarato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo    |
| "A13" | maleato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo     |
| "A14" | p-tosilato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo  |
|       |                                                                                                                                 |

así como sus tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

2. Medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o coadyuvantes.

5           3. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, así como sus tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en las que la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción  
10 de señales de las quinasas desempeña un papel importante.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3 de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, así como de sus tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el trata-  
15 miento de enfermedades que son afectadas por la inhibición de las tirosina quinasas a través de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-14.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades  
20 que son afectadas por inhibición de la Met-quinasa a través de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1.

6. Uso de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, en donde la enfermedad por tratar es un tumor sólido.

7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde  
25 el tumor sólido proviene del grupo de tumores del epitelio es-

camoso, las vejigas, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el útero, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o el pulmón.

5                   8.     Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el tumor sólido proviene del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

                  9.     Uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde  
10 de el tumor sólido proviene del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

                  10.    Uso de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, en  
15 donde la enfermedad por tratar es un tumor del sistema sanguíneo e inmune.

                  11.    Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el tumor proviene del grupo de leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda y/o  
20 leucemia linfática crónica.

                  12.    Medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y/o sus tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

25                   13.    Kit compuesto por envases separados de

(a) una cantidad activa de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y/o sus tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

5 (b) una cantidad activa de otro principio activo medicamentoso.

RESUMEN

Los compuestos seleccionados del grupo de acuerdo con la reivindicación 1 son inhibidores de las tirosina quinasas, en especial de la Met-quinasa, y pueden utilizarse, por ejemplo,  
5 para el tratamiento de tumores.

(19) World Intellectual Property Organisation  
International Bureau



(43) International Publication Date  
15 January 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number:  
**WO 2009/007074 A1**

- (51) International Patent Classification:  
C07D 403/14 (2006.01) C07D 417/10 (2006.01)  
C07D 413/10 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
- (21) International Application Number: PCT/EP2008/005508
- (22) International Filing Date: 4 July 2008 (04.07.2008)
- (25) Filing Language: German
- (26) Publication Language: German
- (30) Priority Data:  
10 2007 032 507.1 12 July 2007 (12.07.2007) DE  
PCT/EP2008/003473 29 April 2008 (29.04.2008) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **SCHADT, Oliver** [DE/DE]; Forststrasse 4, 63517 Rodenbach (DE). **DORSCH, Dieter** [DE/DE]; Koenigsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). **STIEBER, Frank** [DE/DE]; Max-Reger-Strasse 16, 69121 Heidelberg (DE). **BLAU-KAT, Andree** [DE/DE]; Branichstrasse 9, 69198 Schriesheim (DE).
- (74) Common Representative: **MERCK PATENT GMBH**; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (81) Designated states (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated states (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— with international search report

(54) Title: PYRIMIDINYL-PYRIDAZINONE DERIVATIVES

(57) Abstract: Compounds selected from the group according to Claim 1 are inhibitors of tyrosine kinases, in particular of Met kinase, and can be employed, inter alia, for the treatment of tumours.

## Pyrimidinyl-pyridazinone derivatives

### 5 BACKGROUND OF THE INVENTION

The invention had the object of finding novel compounds having valuable properties, in particular those which can be used for the preparation of medicaments.

10 The present invention relates to compounds and to the use of compounds in which the inhibition, regulation and/or modulation of signal transduction by kinases, in particular tyrosine kinases and/or serine/threonine kinases, plays a role, furthermore to pharmaceutical compositions which comprise  
15 these compounds, and to the use of the compounds for the treatment of kinase-induced diseases.

In particular, the present invention relates to compounds and to the use of compounds in which the inhibition, regulation and/or modulation of signal  
20 transduction by Met kinase plays a role.

One of the principal mechanisms by which cellular regulation is effected is through the transduction of extracellular signals across the membrane that  
25 in turn modulate biochemical pathways within the cell. Protein phosphorylation represents one course by which intracellular signals are propagated from molecule to molecule resulting finally in a cellular response. These signal transduction cascades are highly regulated and often overlap, as is evident from the existence of many protein kinases as well as phosphatases.  
30 Phosphorylation of proteins occurs predominantly at serine, threonine or tyrosine residues, and protein kinases have therefore been classified by their specificity of phosphorylation site, i.e. serine/threonine kinases and tyrosine kinases. Since phosphorylation is such a ubiquitous process  
35 within cells and since cellular phenotypes are largely influenced by the activity of these pathways, it is currently believed that a number of disease

states and/or diseases are attributable to either aberrant activation or functional mutations in the molecular components of kinase cascades. Consequently, considerable attention has been devoted to the characteri-  
5 sation of these proteins and compounds that are able to modulate their activity (for a review see: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

10 The role of the receptor tyrosine kinase Met in human oncogenesis and the possibility of inhibition of HGF (hepatocyte growth factor)dependent Met activation are described by S. Berthou et al. in *Oncogene*, Vol. 23, No. 31, pages 5387-5393 (2004). The inhibitor SU11274 described therein, a pyrrole-indoline compound, is potentially suitable for combating cancer.

15 Another Met kinase inhibitor for cancer therapy is described by J.G. Christensen et al. in *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55.

A further tyrosine kinase inhibitor for combating cancer is reported by H. Hov et al. in *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694 (2004). The  
20 compound PHA-665752, an indole derivative, is directed against the HGF receptor c-Met. It is furthermore reported therein that HGF and Met make a considerable contribution to the malignant process of various forms of cancer, such as, for example, multiple myeloma.

25 The synthesis of small compounds which specifically inhibit, regulate and/or modulate signal transduction by tyrosine kinases and/or serine/threonine kinases, in particular Met kinase, is therefore desirable and an aim of the present invention.

30 It has been found that the compounds according to the invention and salts thereof have very valuable pharmacological properties while being well tolerated.

35 The present invention specifically relates to compounds of the formula I which inhibit, regulate and/or modulate signal transduction by Met kinase,

to compositions which comprise these compounds, and to processes for the use thereof for the treatment of Met kinase-induced diseases and complaints, such as angiogenesis, cancer, tumour formation, growth and propagation, arteriosclerosis, ocular diseases, such as age-induced macular degeneration, choroidal neovascularisation and diabetic retinopathy, inflammatory diseases, arthritis, thrombosis, fibrosis, glomerulonephritis, neurodegeneration, psoriasis, restenosis, wound healing, transplant rejection, metabolic diseases and diseases of the immune system, also autoimmune diseases, cirrhosis, diabetes and diseases of the blood vessels, also instability and permeability and the like in mammals.

Solid tumours, in particular fast-growing tumours, can be treated with Met kinase inhibitors. These solid tumours include monocytic leukaemia, brain, urogenital, lymphatic system, stomach, laryngeal and lung carcinoma, including lung adenocarcinoma and small-cell lung carcinoma.

The present invention is directed to processes for the regulation, modulation or inhibition of Met kinase for the prevention and/or treatment of diseases in connection with unregulated or disturbed Met kinase activity. In particular, the compounds of the formula I can also be employed in the treatment of certain forms of cancer. The compounds of the formula I can furthermore be used to provide additive or synergistic effects in certain existing cancer chemotherapies, and/or can be used to restore the efficacy of certain existing cancer chemotherapies and radiotherapies.

The compounds of the formula I can furthermore be used for the isolation and investigation of the activity or expression of Met kinase. In addition, they are particularly suitable for use in diagnostic methods for diseases in connection with unregulated or disturbed Met kinase activity.

It can be shown that the compounds according to the invention have an antiproliferative action in vivo in a xenotransplant tumour model. The com-

pounds according to the invention are administered to a patient having a hyperproliferative disease, for example to inhibit tumour growth, to reduce inflammation associated with a lymphoproliferative disease, to inhibit transplant rejection or neurological damage due to tissue repair, etc. The present compounds are suitable for prophylactic or therapeutic purposes. As used herein, the term "treatment" is used to refer to both prevention of diseases and treatment of pre-existing conditions. The prevention of proliferation is achieved by administration of the compounds according to the invention prior to the development of overt disease, for example to prevent the growth of tumours, prevent metastatic growth, diminish restenosis associated with cardiovascular surgery, etc. Alternatively, the compounds are used for the treatment of ongoing diseases by stabilising or improving the clinical symptoms of the patient.

The host or patient can belong to any mammalian species, for example a primate species, particularly humans; rodents, including mice, rats and hamsters; rabbits; horses, cows, dogs, cats, etc. Animal models are of interest for experimental investigations, providing a model for treatment of human disease.

The susceptibility of a particular cell to treatment with the compounds according to the invention can be determined by in vitro tests. Typically, a culture of the cell is combined with a compound according to the invention at various concentrations for a period of time which is sufficient to allow the active agents to induce cell death or to inhibit migration, usually between about one hour and one week. In vitro testing can be carried out using cultivated cells from a biopsy sample. The viable cells remaining after the treatment are then counted.

The dose varies depending on the specific compound used, the specific disease, the patient status, etc. A therapeutic dose is typically sufficient considerably to reduce the undesired cell population in the target tissue while the viability of the patient is maintained. The treatment is generally

continued until a considerable reduction has occurred, for example an at least about 50% reduction in the cell burden, and may be continued until essentially no more undesired cells are detected in the body.

5

For identification of a signal transduction pathway and for detection of interactions between various signal transduction pathways, various scientists have developed suitable models or model systems, for example cell culture models (for example Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) and  
10 models of transgenic animals (for example White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). For the determination of certain stages in the signal transduction cascade, interacting compounds can be utilised in order to modulate the signal (for example Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). The compounds according to the invention can also be used as  
15 reagents for testing kinase-dependent signal transduction pathways in animals and/or cell culture models or in the clinical diseases mentioned in this application.

20

Measurement of the kinase activity is a technique which is well known to the person skilled in the art. Generic test systems for the determination of the kinase activity using substrates, for example histone (for example Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, pages 333-338) or the basic myelin  
25 protein, are described in the literature (for example Campos-González, R. and Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, page 14535).

For the identification of kinase inhibitors, various assay systems are available. In scintillation proximity assay (Sorg et al., J. of. Biomolecular  
30 Screening, 2002, 7, 11-19) and flashplate assay, the radioactive phosphorylation of a protein or peptide as substrate with  $\gamma$ ATP is measured. In the presence of an inhibitory compound, a decreased radioactive signal, or none at all, is detectable. Furthermore, homogeneous time-resolved fluo-  
35 rescence resonance energy transfer (HTR-FRET) and fluorescence polariz-

sation (FP) technologies are suitable as assay methods (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

5 Other non-radioactive ELISA assay methods use specific phospho-antibodies (phospho-ABs). The phospho-AB binds only the phosphorylated substrate. This binding can be detected by chemiluminescence using a second peroxidase-conjugated anti-sheep antibody (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

10 There are many diseases associated with deregulation of cellular proliferation and cell death (apoptosis). The conditions of interest include, but are not limited to, the following. The compounds according to the invention are suitable for the treatment of various conditions where there is proliferation  
15 and/or migration of smooth muscle cells and/or inflammatory cells into the intimal layer of a vessel, resulting in restricted blood flow through that vessel, for example in the case of neointimal occlusive lesions. Occlusive graft vascular diseases of interest include atherosclerosis, coronary vascular  
20 disease after grafting, vein graft stenosis, peri-anastomatic prosthetic restenosis, restenosis after angioplasty or stent placement, and the like.

#### **PRIOR ART**

25 Other pyridazine derivatives are described as MET kinase inhibitors in WO 2007/065518.

Thiadiazinones are described in DE19604388, WO2003/037349  
WO2007/057093 or WO2007/057092.

30 Dihydropyridazinones for combating cancer are described in WO 03/037349 A1.

Other pyridazines for the treatment of diseases of the immune system, ischaemic and inflammatory diseases are known from EP 1 043 317 A1 and  
35 EP 1 061 077 A1.

EP 0 738 716 A2 and EP 0 711 759 B1 describe other dihydropyridazinones and pyridazinones as fungicides and insecticides.

Other pyridazinones are described as cardiotonic agents in US 4,397,854.

5 JP 57-95964 discloses other pyridazinones.

The use of other MET kinase inhibitors for combating cancer is described in WO 2007/075567.

10

## **SUMMARY OF THE INVENTION**

The invention relates to compounds selected from the group

15

The invention also relates to the optically active forms (stereoisomers), the enantiomers, the racemates, the diastereomers and the hydrates and solvates of these compounds. The term solvates of the compounds is taken to mean adductions of inert solvent molecules onto the compounds which form owing to their mutual attractive force. solvates are, for example, 20 mono- or dihydrates or alkoxides.

25

The expression "effective amount" denotes the amount of a medicament or of a pharmaceutical active ingredient which causes in a tissue, system, animal or human a biological or medical response which is sought or desired, for example, by a researcher or physician.

30

In addition, the expression "therapeutically effective amount" denotes an amount which, compared with a corresponding subject who has not received this amount, has the following consequence:

35

improved treatment, healing, prevention or elimination of a disease, syndrome, condition, complaint, disorder or side-effects or also the reduction in the advance of a disease, complaint or disorder.

The expression "therapeutically effective amount" also encompasses the amounts which are effective for increasing normal physiological function.

5 The invention also relates to the use of mixtures of the compounds of the formula I, for example mixtures of two diastereomers, for example in the ratio 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 or 1:1000.

These are particularly preferably mixtures of stereoisomeric compounds.

10 Pharmaceutical salts and other forms

The said compounds according to the invention can be used in their final non-salt form. On the other hand, the present invention also encompasses the use of these compounds in the form of their pharmaceutically accept-  
15 able salts, which can be derived from various organic and inorganic acids and bases by procedures known in the art. Pharmaceutically acceptable salt forms of the compounds according to the invention are for the most part prepared by conventional methods. If the compound according to the  
20 invention contains a carboxyl group, one of its suitable salts can be formed by reacting the compound with a suitable base to give the corresponding base-addition salt. Such bases are, for example, alkali metal hydroxides, including potassium hydroxide, sodium hydroxide and lithium hydroxide; alkaline earth metal hydroxides, such as barium hydroxide and calcium  
25 hydroxide; alkali metal alkoxides, for example potassium ethoxide and sodium propoxide; and various organic bases, such as piperidine, diethanolamine and N-methylglutamine. The aluminium salts of the compounds are likewise included. In the case of certain compounds, acid-addition salts  
30 can be formed by treating these compounds with pharmaceutically acceptable organic and inorganic acids, for example hydrogen halides, such as hydrogen chloride, hydrogen bromide or hydrogen iodide, other mineral acids and corresponding salts thereof, such as sulfate, nitrate or phosphate and the like, and alkyl- and monoarylsulfonates, such as ethane-  
35 sulfonate, toluenesulfonate and benzenesulfonate, and other organic acids and corresponding salts thereof, such as acetate, trifluoroacetate, tartrate,

maleate, succinate, citrate, benzoate, salicylate, ascorbate and the like. Accordingly, pharmaceutically acceptable acid-addition salts of the compounds include the following: acetate, adipate, alginate, arginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate (besylate), bisulfate, bisulfite, bromide, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, caprylate, chloride, chlorobenzoate, citrate, cyclopentanepropionate, digluconate, dihydrogenphosphate, dinitrobenzoate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, galacterate (from mucic acid), galacturonate, glucoheptanoate, gluconate, glutamate, glycerophosphate, hemisuccinate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hippurate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, iodide, isethionate, isobutyrate, lactate, lactobionate, malate, maleate, malonate, mandelate, metaphosphate, methanesulfonate, methylbenzoate, monohydrogenphosphate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, oleate, palmoate, pectinate, persulfate, phenylacetate, 3-phenylpropionate, phosphate, phosphonate, phthalate, but this does not represent a restriction.

Furthermore, the base salts of the compounds according to the invention include aluminium, ammonium, calcium, copper, iron(III), iron(II), lithium, magnesium, manganese(III), manganese(II), potassium, sodium and zinc salts, but this is not intended to represent a restriction. Of the above-mentioned salts, preference is given to ammonium; the alkali metal salts sodium and potassium, and the alkaline earth metal salts calcium and magnesium. Salts of the compounds which are derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary and tertiary amines, substituted amines, also including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic ion exchanger resins, for example arginine, betaine, caffeine, chloroprocaine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine (benzathine), dicyclohexylamine, diethanolamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lidocaine, lysine,

5 meglumine, N-methyl-D-glucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethanolamine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine and tris(hydroxymethyl)methylamine (tromethamine), but this is not intended to represent a restriction.

10 Compounds of the present invention which contain basic nitrogen-containing groups can be quaternised using agents such as (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl halides, for example methyl, ethyl, isopropyl and tert-butyl chloride, bromide and iodide; di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl sulfates, for example dimethyl, diethyl and diamyl sulfate; (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)alkyl halides, for example decyl, dodecyl, lauryl, myristyl and stearyl chloride, bromide and iodide; and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl halides, for example benzyl chloride and phenethyl bromide. Both water- and oil-soluble compounds according to the invention can be prepared using such salts.

20 The above-mentioned pharmaceutical salts which are preferred include acetate, trifluoroacetate, besylate, citrate, fumarate, gluconate, hemisuccinate, hippurate, hydrochloride, hydrobromide, isethionate, mandelate, meglumine, nitrate, oleate, phosphonate, pivalate, sodium phosphate, stearate, sulfate, sulfosalicylate, tartrate, thiomalate, tosylate and tromethamine, but this is not intended to represent a restriction.

25 The acid-addition salts of basic compounds are prepared by bringing the free base form into contact with a sufficient amount of the desired acid, causing the formation of the salt in a conventional manner. The free base can be regenerated by bringing the salt form into contact with a base and isolating the free base in a conventional manner. The free base forms differ in a certain respect from the corresponding salt forms thereof with respect to certain physical properties, such as solubility in polar solvents; 30 for the purposes of the invention, however, the salts otherwise correspond to the respective free base forms thereof.

As mentioned, the pharmaceutically acceptable base-addition salts of the compounds are formed with metals or amines, such as alkali metals and alkaline earth metals or organic amines. Preferred metals are sodium, potassium, magnesium and calcium. Preferred organic amines are N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, N-methyl-D-glucamine and procaine.

The base-addition salts of acidic compounds according to the invention are prepared by bringing the free acid form into contact with a sufficient amount of the desired base, causing the formation of the salt in a conventional manner. The free acid can be regenerated by bringing the salt form into contact with an acid and isolating the free acid in a conventional manner. The free acid forms differ in a certain respect from the corresponding salt forms thereof with respect to certain physical properties, such as solubility in polar solvents; for the purposes of the invention, however, the salts otherwise correspond to the respective free acid forms thereof.

If a compound according to the invention contains more than one group which is capable of forming pharmaceutically acceptable salts of this type, the invention also encompasses multiple salts. Typical multiple salt forms include, for example, bitartrate, diacetate, difumarate, dimeglumine, diphosphate, disodium and trihydrochloride, but this is not intended to represent a restriction.

With regard to that stated above, it can be seen that the expression "pharmaceutically acceptable salt" in the present connection is taken to mean an active ingredient which comprises a compound in the form of one of its salts, in particular if this salt form imparts improved pharmacokinetic properties on the active ingredient compared with the free form of the active ingredient or any other salt form of the active ingredient used earlier. The pharmaceutically acceptable salt form of the active ingredient can also provide this active ingredient for the first time with a desired pharmaco-

kinetic property which it did not have earlier and can even have a positive influence on the pharmacodynamics of this active ingredient with respect to its therapeutic efficacy in the body.

5

The invention furthermore relates to medicaments comprising at least one compound according to the invention and/or tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and optionally excipients and/or adjuvants.

10

Pharmaceutical formulations can be administered in the form of dosage units which comprise a predetermined amount of active ingredient per dosage unit. Such a unit can comprise, for example, 0.5 mg to 1 g, preferably 1 mg to 700 mg, particularly preferably 5 mg to 100 mg, of a compound according to the invention, depending on the condition treated, the method of administration and the age, weight and condition of the patient, or pharmaceutical formulations can be administered in the form of dosage units which comprise a predetermined amount of active ingredient per dosage unit. Preferred dosage unit formulations are those which comprise a daily dose or part-dose, as indicated above, or a corresponding fraction thereof of an active ingredient. Furthermore, pharmaceutical formulations of this type can be prepared using a process which is generally known in the pharmaceutical art.

20

25

Pharmaceutical formulations can be adapted for administration via any desired suitable method, for example by oral (including buccal or sublingual), rectal, nasal, topical (including buccal, sublingual or transdermal), vaginal or parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous or intradermal) methods. Such formulations can be prepared using all processes known in the pharmaceutical art by, for example, combining the active ingredient with the excipient(s) or adjuvant(s).

35

Pharmaceutical formulations adapted for oral administration can be administered as separate units, such as, for example, capsules or tablets; powders or granules; solutions or suspensions in aqueous or non-aqueous liquids; edible foams or foam foods; or oil-in-water liquid emulsions or water-in-oil liquid emulsions.

Thus, for example, in the case of oral administration in the form of a tablet or capsule, the active-ingredient component can be combined with an oral, non-toxic and pharmaceutically acceptable inert excipient, such as, for example, ethanol, glycerol, water and the like. Powders are prepared by comminuting the compound to a suitable fine size and mixing it with a pharmaceutical excipient comminuted in a similar manner, such as, for example, an edible carbohydrate, such as, for example, starch or mannitol. A flavour, preservative, dispersant and dye may likewise be present.

Capsules are produced by preparing a powder mixture as described above and filling shaped gelatine shells therewith. Glidants and lubricants, such as, for example, highly disperse silicic acid, talc, magnesium stearate, calcium stearate or polyethylene glycol in solid form, can be added to the powder mixture before the filling operation. A disintegrant or solubiliser, such as, for example, agar-agar, calcium carbonate or sodium carbonate, may likewise be added in order to improve the availability of the medication after the capsule has been taken.

In addition, if desired or necessary, suitable binders, lubricants and disintegrants as well as dyes can likewise be incorporated into the mixture. Suitable binders include starch, gelatine, natural sugars, such as, for example, glucose or beta-lactose, sweeteners made from maize, natural and synthetic rubber, such as, for example, acacia, tragacanth or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes, and the like. The lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium

chloride and the like. The disintegrants include, without being restricted thereto, starch, methylcellulose, agar, bentonite, xanthan gum and the like. The tablets are formulated by, for example, preparing a powder mixture, granulating or dry-pressing the mixture, adding a lubricant and a disintegrant and pressing the entire mixture to give tablets. A powder mixture is prepared by mixing the compound comminuted in a suitable manner with a diluent or a base, as described above, and optionally with a binder, such as, for example, carboxymethylcellulose, an alginate, gelatine or polyvinylpyrrolidone, a dissolution retardant, such as, for example, paraffin, an absorption accelerator, such as, for example, a quaternary salt, and/or an absorbant, such as, for example, bentonite, kaolin or dicalcium phosphate. The powder mixture can be granulated by wetting it with a binder, such as, for example, syrup, starch paste, acacia mucilage or solutions of cellulose or polymer materials and pressing it through a sieve. As an alternative to granulation, the powder mixture can be run through a tableting machine, giving lumps of non-uniform shape, which are broken up to form granules. The granules can be lubricated by addition of stearic acid, a stearate salt, talc or mineral oil in order to prevent sticking to the tablet casting moulds. The lubricated mixture is then pressed to give tablets. The compounds according to the invention can also be combined with a free-flowing inert excipient and then pressed directly to give tablets without carrying out the granulation or dry-pressing steps. A transparent or opaque protective layer consisting of a shellac sealing layer, a layer of sugar or polymer material and a gloss layer of wax may be present. Dyes can be added to these coatings in order to be able to differentiate between different dosage units.

Oral liquids, such as, for example, solution, syrups and elixirs, can be prepared in the form of dosage units so that a given quantity comprises a pre-specified amount of the compound. Syrups can be prepared by dissolving the compound in an aqueous solution with a suitable flavour, while elixirs are prepared using a non-toxic alcoholic vehicle. Suspensions can be formulated by dispersion of the compound in a non-toxic vehicle. Solubilisers

and emulsifiers, such as, for example, ethoxylated isostearyl alcohols and polyoxyethylene sorbitol ethers, preservatives, flavour additives, such as, for example, peppermint oil or natural sweeteners or saccharin, or other artificial sweeteners and the like, can likewise be added.

The dosage unit formulations for oral administration can, if desired, be encapsulated in microcapsules. The formulation can also be prepared in such a way that the release is extended or retarded, such as, for example, by coating or embedding of particulate material in polymers, wax and the like.

The compounds according to the invention and salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof can also be administered in the form of liposome delivery systems, such as, for example, small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from various phospholipids, such as, for example, cholesterol, stearylamine or phosphatidylcholines.

The compounds according to the invention and the salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof can also be delivered using monoclonal antibodies as individual carriers to which the compound molecules are coupled. The compounds can also be coupled to soluble polymers as targeted medicament carriers. Such polymers may encompass polyvinylpyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamidophenol, polyhydroxyethylaspartamidophenol or polyethylene oxide polylysine, substituted by palmitoyl radicals. The compounds may furthermore be coupled to a class of biodegradable polymers which are suitable for achieving controlled release of a medicament, for example polylactic acid, poly-epsilon-caprolactone, polyhydroxybutyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydroxypyranes, polycyanoacrylates and crosslinked or amphipathic block copolymers of hydrogels.

Pharmaceutical formulations adapted for transdermal administration can be administered as independent plasters for extended, close contact with the epidermis of the recipient. Thus, for example, the active ingredient can be delivered from the plaster by iontophoresis, as described in general  
5 terms in *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Pharmaceutical compounds adapted for topical administration can be formulated as ointments, creams, suspensions, lotions, powders, solutions,  
10 pastes, gels, sprays, aerosols or oils.

For the treatment of the eye or other external tissue, for example mouth and skin, the formulations are preferably applied as topical ointment or cream. In the case of formulation to give an ointment, the active ingredient  
15 can be employed either with a paraffinic or a water-miscible cream base. Alternatively, the active ingredient can be formulated to give a cream with an oil-in-water cream base or a water-in-oil base.

Pharmaceutical formulations adapted for topical application to the eye include eye drops, in which the active ingredient is dissolved or suspended in a suitable carrier, in particular an aqueous solvent.  
20

Pharmaceutical formulations adapted for topical application in the mouth encompass lozenges, pastilles and mouthwashes.  
25

Pharmaceutical formulations adapted for rectal administration can be administered in the form of suppositories or enemas.  
30

Pharmaceutical formulations adapted for nasal administration in which the carrier substance is a solid comprise a coarse powder having a particle size, for example, in the range 20-500 microns, which is administered in  
35 the manner in which snuff is taken, i.e. by rapid inhalation via the nasal passages from a container containing the powder held close to the nose.

Suitable formulations for administration as nasal spray or nose drops with a liquid as carrier substance encompass active-ingredient solutions in water or oil.

5

Pharmaceutical formulations adapted for administration by inhalation encompass finely particulate dusts or mists, which can be generated by various types of pressurised dispensers with aerosols, nebulisers or insufflators.

10

Pharmaceutical formulations adapted for vaginal administration can be administered as pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or spray formulations.

15

Pharmaceutical formulations adapted for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions comprising antioxidants, buffers, bacteriostatics and solutes, by means of which the formulation is rendered isotonic with the blood of the recipient to be treated; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions, which may comprise suspension media and thickeners. The formulations can be administered in single-dose or multidose containers, for example sealed ampoules and vials, and stored in freeze-dried (lyophilised) state, so that only the addition of the sterile carrier liquid, for example water for injection purposes, immediately before use is necessary. Injection solutions and suspensions prepared in accordance with the recipe can be prepared from sterile powders, granules and tablets.

20

25

30

It goes without saying that, in addition to the above particularly mentioned constituents, the formulations may also comprise other agents usual in the art with respect to the particular type of formulation; thus, for example, formulations which are suitable for oral administration may comprise flavours.

35

5 A therapeutically effective amount of a compound according to the invention depends on a number of factors, including, for example, the age and weight of the animal, the precise condition that requires treatment, and its severity, the nature of the formulation and the method of administration, and is ultimately determined by the treating doctor or vet. However, an effective amount of a compound according to the invention for the treatment of neoplastic growth, for example colon or breast carcinoma, is generally in the range from 0.1 to 100 mg/kg of body weight of the recipient (mammal) per day and particularly typically in the range from 1 to 10 mg/kg of body weight per day. Thus, the actual amount per day for an adult mammal weighing 70 kg is usually between 70 and 700 mg, where this amount can be administered as a single dose per day or usually in a series of part-doses (such as, for example, two, three, four, five or six) per day, so that the total daily dose is the same. An effective amount of a salt or solvate or of a physiologically functional derivative thereof can be determined as the fraction of the effective amount of the compound according to the invention *per se*. It can be assumed that similar doses are suitable for the treatment of other conditions mentioned above.

25 The invention furthermore relates to medicaments comprising at least one compound according to the invention and/or tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and at least one further medicament active ingredient.

The invention also relates to a set (kit) consisting of separate packs of

30 (a) an effective amount of a compound according to the invention and/or tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios,

and

35 (b) an effective amount of a further medicament active ingredient.

The set comprises suitable containers, such as boxes, individual bottles, bags or ampoules. The set may, for example, comprise separate ampoules, each containing an effective amount of a compound according to the invention and/or tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and an effective amount of a further medicament active ingredient in dissolved or lyophilised form.

## USE

The present compounds are suitable as pharmaceutical active ingredients for mammals, especially for humans, in the treatment of tyrosine kinase-induced diseases. These diseases include the proliferation of tumour cells, pathological neovascularisation (or angiogenesis) which promotes the growth of solid tumours, ocular neovascularisation (diabetic retinopathy, age-induced macular degeneration and the like) and inflammation (psoriasis, rheumatoid arthritis and the like).

The present invention encompasses the use of the compounds according to the invention and/or physiologically acceptable salts and solvates thereof for the preparation of a medicament for the treatment or prevention of cancer. Preferred carcinomas for the treatment originate from the group cerebral carcinoma, urogenital tract carcinoma, carcinoma of the lymphatic system, stomach carcinoma, laryngeal carcinoma and lung carcinoma. A further group of preferred forms of cancer are monocytic leukaemia, lung adenocarcinoma, small-cell lung carcinomas, pancreatic cancer, glioblastomas and breast carcinoma.

Also encompassed is the use of the compounds according to Claim 1 according to the invention for the preparation of a medicament for the treatment or prevention of a disease in which angiogenesis is implicated.

Such a disease in which angiogenesis is implicated is an ocular disease, such as retinal vascularisation, diabetic retinopathy, age-induced macular degeneration and the like.

5 The use of compounds according to the invention and/or physiologically acceptable salts and solvates thereof for the preparation of a medicament for the treatment or prevention of inflammatory diseases also falls within the scope of the present invention. Examples of such inflammatory diseases include rheumatoid arthritis, psoriasis, contact dermatitis, delayed  
10 hypersensitivity reaction and the like.

Also encompassed is the use of the compounds according to the invention for the preparation of a medicament for the treatment or prevention of a tyrosine kinase-induced disease or a tyrosine kinase-induced condition in a  
15 mammal, in which to this method a therapeutically effective amount of a compound according to the invention is administered to a sick mammal in need of such treatment. The therapeutic amount varies according to the specific disease and can be determined by the person skilled in the art without undue effort.

20 The present invention also encompasses the use compounds of the formula I and/or physiologically acceptable salts and solvates thereof for the preparation of a medicament for the treatment or prevention of retinal vascularisation.

25 Methods for the treatment or prevention of ocular diseases, such as diabetic retinopathy and age-induced macular degeneration, are likewise part of the invention. The use for the treatment or prevention of inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis, psoriasis, contact dermatitis and  
30 delayed hypersensitivity reaction, as well as the treatment or prevention of bone pathologies from the group osteosarcoma, osteoarthritis and rickets, likewise falls within the scope of the present invention.

The expression "tyrosine kinase-induced diseases or conditions" refers to  
35 pathological conditions that depend on the activity of one or more tyrosine kinases. Tyrosine kinases either directly or indirectly participate in the signal transduction pathways of a variety of cellular activities, including prolif-

eration, adhesion and migration and differentiation. Diseases associated with tyrosine kinase activity include proliferation of tumour cells, pathological neovascularisation that promotes the growth of solid tumours, ocular  
5 neovascularisation (diabetic retinopathy, age-induced macular degeneration and the like) and inflammation (psoriasis, rheumatoid arthritis and the like).

10 The compounds according to the invention can be administered to patients for the treatment of cancer, in particular fast-growing tumours.

The invention thus relates to the use of compounds according to the invention and tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof  
15 in all ratios, for the preparation of a medicament for the treatment of diseases in which the inhibition, regulation and/or modulation of kinase signal transduction plays a role.

20 Preference is given here to Met kinase.

Preference is given to the use of compounds according to the invention and tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios,  
25 for the preparation of a medicament for the treatment of diseases which are influenced by inhibition of tyrosine kinases by the compounds according to Claim 1.

30 Particular preference is given to the use for the preparation of a medicament for the treatment of diseases which are influenced by inhibition of Met kinase by the compounds according to the invention according to Claim 1.

35 Especial preference is given to the use for the treatment of a disease where the disease is a solid tumour.

5 The solid tumour is preferably selected from the group of tumours of the lung, squamous epithelium, the bladder, the stomach, the kidneys, of head and neck, the oesophagus, the cervix, the thyroid, the intestine, the liver, the brain, the prostate, the urogenital tract, the lymphatic system, the stomach and/or the larynx.

10 The solid tumour is furthermore preferably selected from the group lung adenocarcinoma, small-cell lung carcinomas, pancreatic cancer, glioblastomas, colon carcinoma and breast carcinoma.

15 Preference is furthermore given to the use for the treatment of a tumour of the blood and immune system, preferably for the treatment of a tumour selected from the group of acute myeloid leukaemia, chronic myeloid leukaemia, acute lymphatic leukaemia and/or chronic lymphatic leukaemia.

20 The disclosed compounds according to the invention can be administered in combination with other known therapeutic agents, including anticancer agents. As used here, the term "anticancer agent" relates to any agent which is administered to a patient with cancer for the purposes of treating the cancer.

25 The anti-cancer treatment defined herein may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the compound of the invention, conventional surgery or radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may include one or more of the following categories of anti- tumour agents:

30 (i) antiproliferative/antineoplastic/DNA-damaging agents and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example cis-platin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chloroambucil, busulphan and nitrosoureas); anti-metabolites (for example antifolates such as fluoropyrimidines like  
35 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside, hydroxyurea and gemcitabine); antitumour antibiotics (for example anthra-

- 5 cyclines, like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin) ; antimitotic agents (for example vinca alkaloids, like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine, and taxoids, like taxol and taxotere) ; topoisomerase in-
- 10 hibitors (for example epipodophyllotoxins, like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan, irinotecan and camptothecin) and cell-differentiating agents (for example all-trans-retinoic acid, 13-cis-retinoic acid and fenreti-
- 15 nide);
- (ii) cytostatic agents, such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and idoxifyfene), oestrogen receptor downregulators (for example fulvestrant), antiandrogens (for example bi-
- 20 calutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antago-
- nists or LHRH agonists (for example goserelin, leuprorelin and buserelin), progesterones (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibi-
- 25 tors of 5 $\alpha$ -reductase, such as finasteride;
- (iii) agents which inhibit cancer cell invasion (for example metallopro-
- teinase inhibitors, like marimastat, and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function);
- (iv) inhibitors of growth factor function, for example such inhibitors in-
- 30 clude growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies (for ex-
- ample the anti-erbB2 antibody trastuzumab [Herceptin<sup>TM</sup>] and the anti-erbB1 antibody cetuximab [C225]), farnesyl transferase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors, for example inhibitors of
- 35 the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors, such as N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy) quinazolin-4-amine (gefitinib, AZD1839), N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis (2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin-4-amine (CI 1033) ), for example inhibitors of the platelet-

derived growth factor family and for example inhibitors of the hepatocyte growth factor family;

(v) antiangiogenic agents, such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, (for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab [Avastin<sup>TM</sup>], compounds such as those disclosed in published international patent applications

WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354) and

compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin  $\alpha v \beta 3$  function and angiostatin);

(vi) vessel-damaging agents, such as combretastatin A4 and compounds disclosed in international patent applications WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 and WO 02/08213;

(vii) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such as ISIS 2503, an anti-Ras antisense;

(viii) gene therapy approaches, including, for example, approaches for replacement of aberrant genes, such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug therapy) approaches, such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme, and approaches for increasing patient tolerance to chemotherapy or radiotherapy, such as multi-drug resistance gene therapy; and

(ix) immunotherapy approaches, including, for example, ex-vivo and in-vivo approaches for increasing the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines, such as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony stimulating factor, approaches for decreasing T-cell anergy, approaches using transfected immune cells, such as cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines, and approaches using anti-idiotypic antibodies.

The medicaments from Table 1 below are preferably, but not exclusively, combined with the compounds of the formula I.

|    |                          |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | Table 1.                 |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 10 | Alkylating agents        | Cyclophosphamide<br>Busulfan<br>Ifosfamide<br>Melphalan<br>Hexamethylmelamine<br>Thiotepa<br>chloroambucil<br>Dacarbazine<br>Carmustine                                                                           | Lomustine<br>Procarbazine<br>Altretamine<br>Estramustine phosphate<br>Mechloroethamine<br>Streptozocin<br>Temozolomide<br>Semustine                                                                                                              |
| 15 | Platinum agents          | Cisplatin<br>Oxaliplatin<br>Spiroplatin<br>Carboxyphthalatoplatinum<br>Tetraplatin<br>Orniplatin<br>Iproplatin                                                                                                    | Carboplatin<br>ZD-0473 (AnorMED)<br>Lobaplatin (Aetema)<br>Satraplatin (Johnson<br>Matthey)<br>BBR-3464<br>(Hoffmann-La Roche)<br>SM-11355 (Sumitomo)<br>AP-5280 (Access)                                                                        |
| 20 | Antimetabolites          | Azacytidine<br>Gemcitabine<br>Capecitabine<br>5-fluorouracil<br>Floxuridine<br>2-chlorodesoxyadenosine<br>6-Mercaptopurine<br>6-Thioguanine<br>Cytarabine<br>2-fluorodesoxycytidine<br>Methotrexate<br>Idatrexate | Tomudex<br>Trimetrexate<br>Deoxycoformycin<br>Fludarabine<br>Pentostatin<br>Raltitrexed<br>Hydroxyurea<br>Decitabine (SuperGen)<br>Clofarabine (Bioenvision)<br>Irofulven (MGI Pharma)<br>DMDC (Hoffmann-La<br>Roche)<br>Ethinylcytidine (Taiho) |
| 25 |                          |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 30 | Topoisomerase inhibitors | Amsacrine<br>Epirubicin<br>Etoposide<br>Teniposide or<br>mitoxantrone<br>Irinotecan (CPT-11)<br>7-ethyl-10-                                                                                                       | Rubitecan (SuperGen)<br>Exatecan mesylate<br>(Daiichi)<br>Quinamed (ChemGenex)<br>Gimatecan (Sigma- Tau)<br>Diflomotecan (Beaufour-<br>Ipsen)                                                                                                    |
| 35 |                          |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                  |

|    |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  |                           | hydroxycamptothecin<br>Topotecan<br>Dexrazoxanet<br>(TopoTarget)<br>Pixantrone (Novuspharma)<br>Rebeccamycin analogue<br>(Exelixis)<br>BBR-3576 (Novuspharma)                                                                                                                                                                                                                                                        | TAS-103 (Taiho)<br>Elsamitrucin (Spectrum)<br>J-107088 (Merck & Co)<br>BNP-1350 (BioNumerik)<br>CKD-602 (Chong Kun<br>Dang)<br>KW-2170 (Kyowa Hakko)                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 10 | Antitumour<br>antibiotics | Dactinomycin (Actinomycin<br>D)<br>Doxorubicin (Adriamycin)<br>Deoxyrubicin<br>Valrubicin<br>Daunorubicin<br>(Daunomycin)<br>Epirubicin<br>Therarubicin<br>Idarubicin<br>Rubidazon<br>Plicamycinp<br>Porfiromycin<br>Cyanomorpholinodoxo-<br>rubicin<br>Mitoxantron (Novantron)                                                                                                                                      | Amonafide<br>Azonafide<br>Anthrapyrazole<br>Oxantrazole<br>Losoxantrone<br>Bleomycin sulfate<br>(Blenoxan)<br>Bleomycinic acid<br>Bleomycin A<br>Bleomycin B<br>Mitomycin C<br>MEN-10755 (Menarini)<br>GPX-100 (Gem<br>Pharmaceuticals)                                                                                                                                                                                                   |
| 15 |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 20 | Antimitotic agents        | Paclitaxel<br>Docetaxel<br>Colchicine<br>Vinblastine<br>Vincristine<br>Vineorelbine<br>Vindesine<br>Dolastatin 10 (NCI)<br>Rhizoxin (Fujisawa)<br>Mivobulin (Warner-<br>Lambert)<br>Cemadotin (BASF)<br>RPR 109881A (Aventis)<br>TXD 258 (Aventis)<br>Epothilone B (Novartis)<br>T 900607 (Tularik)<br>T 138067 (Tularik)<br>Cryptophycin 52 (Eli Lilly)<br>Vinflunine (Fabre)<br>Auristatin PE (Teikoku<br>Hormone) | SB 408075<br>(GlaxoSmithKline)<br>E7010 (Abbott)<br>PG-TXL (Cell<br>Therapeutics)<br>IDN 5109 (Bayer)<br>A 105972 (Abbott)<br>A 204197 (Abbott)<br>LU 223651 (BASF)<br>D 24851 (ASTA Medica)<br>ER-86526 (Eisai)<br>Combretastatin A4 (BMS)<br>Isohomohalichondrin-B<br>(PharmaMar)<br>ZD 6126 (AstraZeneca)<br>PEG-Paclitaxel (Enzon)<br>AZ10992 (Asahi)<br>IDN-5109 (Indena)<br>AVLB (Prescient<br>NeuroPharma)<br>Azaepothilon B (BMS) |
| 25 |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 30 |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 35 |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | BMS 247550 (BMS)<br>BMS 184476 (BMS)<br>BMS 188797 (BMS)<br>Taxoprexin (Protarga) | BNP- 7787 (BioNumerik)<br>CA-4-prodrug (OXiGENE)<br>Dolastatin-10 (NrH)<br>CA-4 (OXiGENE)                                                                                                                                                                              |
| 5  | Aromatase inhibitors                                                              | Aminoglutethimide<br>Letrozole<br>Anastrozole<br>Formestan<br>Exemestan<br>Atamestan (BioMedicines)<br>YM-511 (Yamanouchi)                                                                                                                                             |
| 10 | Thymidylate synthase inhibitors                                                   | Pemetrexed (Eli Lilly)<br>ZD-9331 (BTG)<br>Nolatrexed (Eximias)<br>CoFactor™ (BioKeys)                                                                                                                                                                                 |
| 15 | DNA antagonists                                                                   | Trabectedin (PharmaMar)<br>Glufosfamide (Baxter International)<br>Albumin + 32P (Isotope Solutions)<br>Thymectacin (NewBiotics)<br>Edotreotid (Novartis)<br>Mafosfamide (Baxter International)<br>Apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals)<br>O6-benzylguanine (Paligent) |
| 20 | Farnesyl transferase inhibitors                                                   | Arglabin (NuOncology Labs)<br>Ionafernib (Schering-Plough)<br>BAY-43-9006 (Bayer)<br>Tipifarnib (Johnson & Johnson)<br>Perillyl alcohol (DOR BioPharma)                                                                                                                |
| 25 | Pump inhibitors                                                                   | CBT-1 (CBA Pharma)<br>Tariquidar (Xenova)<br>MS-209 (Schering AG)<br>Zosuquidar trihydrochloride (Eli Lilly)<br>Biricodar dicitrate (Vertex)                                                                                                                           |
|    | Histone acetyl transferase inhibitors                                             | Tacedinaline (Pfizer)<br>SAHA (Aton Pharma)<br>MS-275 (Schering AG)<br>Pivaloyloxymethyl butyrate (Titan)<br>Depsipeptide (Fujisawa)                                                                                                                                   |
| 30 | Metalloproteinase inhibitors<br>Ribonucleoside reductase inhibitors               | Neovastat (Aeterna Laboratories)<br>Marimastat (British Biotech)<br>Gallium maltolate (Titan)<br>Triapin (Vion)<br>CMT -3 (CollaGenex)<br>BMS-275291 (Celltech)<br>Tezacitabine (Aventis)<br>Didox (Molecules for Health)                                              |
| 35 | TNF-alpha agonists/antagonists                                                    | Virulizin (Lorus Therapeutics)<br>CDC-394 (Celgene)<br>Revimid (Celgene)                                                                                                                                                                                               |

|    |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | Endothelin-A receptor antagonists | Atrasentan (Abbot)<br>ZD-4054 (AstraZeneca)                                                                                                                                                                                                                                                                          | YM-598 (Yamanouchi)                                                                                                                                                                                                                                             |
| 5  | Retinoic acid receptor agonists   | Fenretinide (Johnson & Johnson)<br>LGD-1550 (Ligand)                                                                                                                                                                                                                                                                 | Alitretinoin (Ligand)                                                                                                                                                                                                                                           |
| 10 | Immunomodulators                  | Interferon<br>Oncophage (Antigenics)<br>GMK (Progenics)<br>Adenocarcinoma vaccine (Biomira)<br>CTP-37 (AVI BioPharma)<br>JRX-2 (Immuno-Rx)<br>PEP-005 (Peplin Biotech)<br>Synchrovax vaccines (CTL Immuno)<br>Melanoma vaccine (CTL Immuno)<br>p21-RAS vaccine (Gem-Vax)                                             | Dexosome therapy (Anosys)<br>Pentrix (Australian Cancer Technology)<br>JSF-154 (Tragen)<br>Cancer vaccine (Intercell)<br>Norelin (Biostar)<br>BLP-25 (Biomira)<br>MGV (Progenics)<br>!3-Alethin (Dovetail)<br>CLL-Thera (Vasogen)                               |
| 20 | Hormonal and antihormonal agents  | Oestrogens<br>Conjugated oestrogens<br>Ethinylloestradiol<br>chlorotrianisene<br>Idenestrol<br>Hydroxyprogesterone caproate<br>Medroxyprogesterone<br>Testosterone<br>Testosterone propionate<br>Fluoxymesterone<br>Methyltestosterone<br>Diethylstilbestrol<br>Megestrol<br>Tamoxifen<br>Toremofin<br>Dexamethasone | Prednisone<br>Methylprednisolone<br>Prednisolone<br>Aminoglutethimide<br>Leuprolide<br>Goserelin<br>Leuporelin<br>Bicalutamide<br>Flutamide<br>Octreotide<br>Nilutamide<br>Mitotan<br>P-04 (Novogen)<br>2-Methoxyoestradiol (EntreMed)<br>Arzoxifen (Eli Lilly) |
| 35 | Photodynamic agents               | Talaporfin (Light Sciences)<br>Theralux (Theratechnologies)<br>Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)                                                                                                                                                                                                                  | Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda)<br>Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics)<br>Hypericin                                                                                                                                                                               |
|    | Tyrosine kinase                   | Imatinib (Novartis)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kahalide F (PharmaMar)                                                                                                                                                                                                                                          |

|    |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | inhibitors     | Leflunomide(Sugen/Pharmacia)<br>ZD1839 (AstraZeneca)<br>Erlotinib (Oncogene Science)<br>Canertinib (Pfizer)<br>Squalamine (Genaera)<br>SU5416 (Pharmacia)<br>SU6668 (Pharmacia)<br>ZD4190 (AstraZeneca)<br>ZD6474 (AstraZeneca)<br>Vatalanib (Novartis)<br>PKI166 (Novartis)<br>GW2016 (GlaxoSmith-Kline)<br>EKB-509 (Wyeth)<br>EKB-569 (Wyeth)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | CEP- 701 (Cephalon)<br>CEP-751 (Cephalon)<br>MLN518 (Millenium)<br>PKC412 (Novartis)<br>Phenoxodiol O<br>Trastuzumab (Genentech)<br>C225 (ImClone)<br>rhu-Mab (Genentech)<br>MDX-H210 (Medarex)<br>2C4 (Genentech)<br>MDX-447 (Medarex)<br>ABX-EGF (Abgenix)<br>IMC-1C11 (ImClone)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 15 | Various agents | SR-27897 (CCK-A inhibitor, Sanofi-Synthelabo)<br>Tocladesine (cyclic AMP agonist, Ribapharm)<br>Alvocidib (CDK inhibitor, Aventis)<br>CV-247 (COX-2 inhibitor, Ivy Medical)<br>P54 (COX-2 inhibitor, Phytopharm)<br>CapCell™ (CYP450 stimulant, Bavarian Nordic)<br>GCS-100 (gal3 antagonist, GlycoGenesys)<br>G17DT immunogen (gas-trin inhibitor, Aphton)<br>Efaproxiral (oxygenator, Allos Therapeutics)<br>PI-88 (heparanase inhibitor, Progen)<br>Tesmilifen (histamine antagonist, YM BioSciences)<br>Histamine (histamine H2 receptor agonist, Maxim)<br>Tiazofurin (IMPDH inhibitor, Ribapharm)<br>Cilengitide (integrin antagonist, Merck KGaA)<br>SR-31747 (IL-1 antagonist, Sanofi-Synthelabo) | BCX-1777 (PNP inhibitor, BioCryst)<br>Ranpirnase (ribonuclease stimulant, Alfacell)<br>Galarubicin (RNA synthesis inhibitor, Dong-A)<br>Tirapazamine (reducing agent, SRI International)<br>N-Acetylcysteine (reducing agent, Zambon)<br>R-Flurbiprofen (NF-kappaB inhibitor, Encore)<br>3CPA (NF-kappaB inhibitor, Active Biotech)<br>Seocalcitol (vitamin D receptor agonist, Leo)<br>131-I-TM-601 (DNA antagonist, TransMolecular)<br>Eflornithin (ODC inhibitor, ILEX Oncology)<br>Minodronic acid (osteoclast inhibitor, Yamanouchi)<br>Indisulam (p53 stimulant, Eisai)<br>Aplidin (PPT inhibitor, PharmaMar)<br>Rituximab (CD20 antibody, Genentech) |
| 20 |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 25 |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 30 |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 35 |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|    |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  |                   | CCI-779 (mTOR kinase inhibitor, Wyeth)<br>Exisulind (PDE-V inhibitor, Cell Pathways)<br>CP-461 (PDE-V inhibitor, Cell Pathways)<br>AG-2037 (GART inhibitor, Pfizer)<br>WX-UK1 (plasminogen activator inhibitor, Willex)<br>PBI-1402 (PMN stimulant, ProMetic LifeSciences)<br>Bortezomib (proteasome inhibitor, Millennium)<br>SRL-172 (T-cell stimulant, SR Pharma)<br>TLK-286 (glutathione-S transferase inhibitor, Telik)<br>PT-100 (growth factor agonist, Point Therapeutics)<br>Midostaurin (PKC inhibitor, Novartis)<br>Bryostatin-1 (PKC stimulant, GPC Biotech)<br>CDA-II (apoptosis promoter, Everlife)<br>SDX-101 (apoptosis promoter, Salmedix)<br>Ceflatonin (apoptosis promoter, ChemGenex) | Gemtuzumab (CD33 antibody, Wyeth Ayerst)<br>PG2 (haematopoiesis promoter, Pharmagenesis)<br>Immunol™ (triclosan mouthwash, Endo)<br>Triacetyluridine (uridine prodrug, Wellstat)<br>SN-4071 (sarcoma agent, Signature BioScience)<br>TransMID-107™ (immunotoxin, KS Biomedix)<br>PCK-3145 (apoptosis promoter, Procyon)<br>Doranidazole (apoptosis promoter, Pola)<br>CHS-828 (cytotoxic agent, Leo)<br>Trans-retinic acid (differentiator, NIH)<br>MX6 (apoptosis promoter, MAXIA)<br>Apomine (apoptosis promoter, ILEX Oncology)<br>Urocidin (apoptosis promoter, Bioniche)<br>Ro-31-7453 (apoptosis promoter, La Roche)<br>Brostallicin (apoptosis promoter, Pharmacia) |
| 10 |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 15 |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 20 |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 25 | Alkylating agents | Cyclophosphamide<br>Busulfan<br>Ifosfamide<br>Melphalan<br>Hexamethylmelamine<br>Thiotepa<br>chloroambucil<br>Dacarbazine<br>Carmustine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Lomustine<br>Procarbazine<br>Altretamine<br>Estramustine phosphate<br>Mechloroethamine<br>Streptozocin<br>Temozolomide<br>Semustine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 30 |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 35 | Platinum agents   | Cisplatin<br>Oxaliplatin<br>Spiroplatin<br>Carboxyphthalatoplatinum<br>Tetraplatin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Carboplatin<br>ZD-0473 (AnorMED)<br>Lobaplatin (Aetema)<br>Satraplatin (Johnson Matthey)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|    |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | Ormiplatin<br>Iproplatin | BBR-3464<br>(Hoffmann-La Roche)<br>SM-11355 (Sumitomo)<br>AP-5280 (Access)                                                                                                                                                                                                                  |
| 5  | Antimetabolites          | Azacytidine<br>Gemcitabine<br>Capecitabine<br>5-fluorouracil<br>Floxuridine<br>2-chlorodesoxyadenosine<br>6-Mercaptopurine<br>6-Thioguanine<br>Cytarabine<br>2-fluorodesoxycytidine<br>Methotrexate<br>Idatrexate                                                                           |
| 10 |                          | Tomudex<br>Trimetrexate<br>Deoxycoformycin<br>Fludarabine<br>Pentostatin<br>Raltitrexed<br>Hydroxyurea<br>Decitabine (SuperGen)<br>Clofarabine (Bioenvision)<br>Irofulven (MGI Pharma)<br>DMDC (Hoffmann-La Roche)<br>Ethynylcytidine (Taiho)                                               |
| 15 | Topoisomerase inhibitors | Amsacrine<br>Epirubicin<br>Etoposide<br>Teniposide or mitoxantrone<br>Irinotecan (CPT-11)<br>7-ethyl-10-hydroxycamptothecin<br>Topotecan<br>Dexrazoxanet (TopoTarget)<br>Pixantrone (Novuspharma)<br>Rebeccamycin analogue (Exelixis)<br>BBR-3576 (Novuspharma)                             |
| 20 |                          | Rubitecan (SuperGen)<br>Exatecan mesylate (Daiichi)<br>Quinamed (ChemGenex)<br>Gimatecan (Sigma- Tau)<br>Diflomotecan (Beaufour-Ipsen)<br>TAS-103 (Taiho)<br>Elsamitrucin (Spectrum)<br>J-107088 (Merck & Co)<br>BNP-1350 (BioNumerik)<br>CKD-602 (Chong Kun Dang)<br>KW-2170 (Kyowa Hakko) |
| 25 | Antitumour antibiotics   | Dactinomycin (Actinomycin D)<br>Doxorubicin (Adriamycin)<br>Deoxyrubicin<br>Valrubicin<br>Daunorubicin (Daunomycin)<br>Epirubicin<br>Therarubicin<br>Idarubicin<br>Rubidazon<br>Plicamycinp                                                                                                 |
| 30 |                          | Amonafide<br>Azonafide<br>Anthrapyrazole<br>Oxantrazole<br>Losoxantrone<br>Bleomycin sulfate (Blenoxan)<br>Bleomycinic acid<br>Bleomycin A<br>Bleomycin B<br>Mitomycin C<br>MEN-10755 (Menarini)                                                                                            |
| 35 |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|    |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                       | Porfiromycin<br>Cyanomorpholinodoxo-<br>rubicin<br>Mitoxantron (Novantron)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | GPX-100 (Gem<br>Pharmaceuticals)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 5  | Antimitotic agents                    | Paclitaxel<br>Docetaxel<br>Colchicine<br>Vinblastine<br>Vincristine<br>Vinorelbine<br>Vindesine<br>Dolastatin 10 (NCI)<br>Rhizoxin (Fujisawa)<br>Mivobulin (Warner-<br>Lambert)<br>Cemadotin (BASF)<br>RPR 109881A (Aventis)<br>TXD 258 (Aventis)<br>Epothilone B (Novartis)<br>T 900607 (Tularik)<br>T 138067 (Tularik)<br>Cryptophycin 52 (Eli Lilly)<br>Vinflunine (Fabre)<br>Auristatin PE (Teikoku<br>Hormone)<br>BMS 247550 (BMS)<br>BMS 184476 (BMS)<br>BMS 188797 (BMS)<br>Taxoprexin (Protarga) | SB 408075<br>(GlaxoSmithKline)<br>E7010 (Abbott)<br>PG-TXL (Cell<br>Therapeutics)<br>IDN 5109 (Bayer)<br>A 105972 (Abbott)<br>A 204197 (Abbott)<br>LU 223651 (BASF)<br>D 24851 (ASTA Medica)<br>ER-86526 (Eisai)<br>Combretastatin A4 (BMS)<br>Isohomohalichondrin-B<br>(PharmaMar)<br>ZD 6126 (AstraZeneca)<br>PEG-Paclitaxel (Enzon)<br>AZ10992 (Asahi)<br>IDN-5109 (Indena)<br>AVLB (Prescient<br>NeuroPharma)<br>Azaepothilon B (BMS)<br>BNP- 7787 (BioNumerik)<br>CA-4-prodrug (OXiGENE)<br>Dolastatin-10 (Nrh)<br>CA-4 (OXiGENE) |
| 25 | Aromatase<br>inhibitors               | Aminoglutethimide<br>Letrozole<br>Anastrozole<br>Formestan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Exemestan<br>Atamestan (BioMedicines)<br>YM-511 (Yamanouchi)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 30 | Thymidylate<br>synthase<br>inhibitors | Pemetrexed (Eli Lilly)<br>ZD-9331 (BTG)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Nolatrexed (Eximias)<br>CoFactor™ (BioKeys)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 35 | DNA antagonists                       | Trabectedin (PharmaMar)<br>Glufosfamide (Baxter<br>International)<br>Albumin + 32P (Isotope<br>Solutions)<br>Thymectacin (NewBiotics)<br>Edotreotid (Novartis)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Mafosfamide (Baxter<br>International)<br>Apaziquone (Spectrum<br>Pharmaceuticals)<br>O6-benzylguanine<br>(Paligent)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|    |                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | Farnesyl transferase inhibitors                                     | Arglabin (NuOncology Labs)<br>Ionafernib (Schering-Plough)<br>BAY-43-9006 (Bayer)                                                                                                                                                                              | Tipifarnib (Johnson & Johnson)<br>Perillyl alcohol (DOR BioPharma)                                                                                                                                                                |
|    | Pump inhibitors                                                     | CBT-1 (CBA Pharma)<br>Tariquidar (Xenova)<br>MS-209 (Schering AG)                                                                                                                                                                                              | Zosuquidar trihydrochloride (Eli Lilly)<br>Biricodar dicitrate (Vertex)                                                                                                                                                           |
| 10 | Histone acetyl transferase inhibitors                               | Tacedinaline (Pfizer)<br>SAHA (Aton Pharma)<br>MS-275 (Schering AG)                                                                                                                                                                                            | Pivaloyloxymethyl butyrate (Titan)<br>Depsipeptide (Fujisawa)                                                                                                                                                                     |
| 15 | Metalloproteinase inhibitors<br>Ribonucleoside reductase inhibitors | Neovastat (Aeterna Laboratories)<br>Marimastat (British Biotech)<br>Gallium maltolate (Titan)<br>Triapin (Vion)                                                                                                                                                | CMT -3 (CollaGenex)<br>BMS-275291 (Celltech)<br>Tezacitabine (Aventis)<br>Didox (Molecules for Health)                                                                                                                            |
| 20 | TNF-alpha agonists/ antagonists                                     | Virulizin (Lorus Therapeutics)<br>CDC-394 (Celgene)                                                                                                                                                                                                            | Revimid (Celgene)                                                                                                                                                                                                                 |
|    | Endothelin-A receptor antagonists                                   | Atrasentan (Abbot)<br>ZD-4054 (AstraZeneca)                                                                                                                                                                                                                    | YM-598 (Yamanouchi)                                                                                                                                                                                                               |
| 25 | Retinoic acid receptor agonists                                     | Fenretinide (Johnson & Johnson)<br>LGD-1550 (Ligand)                                                                                                                                                                                                           | Alitretinoin (Ligand)                                                                                                                                                                                                             |
| 30 | Immuno-modulators                                                   | Interferon<br>Oncophage (Antigenics)<br>GMK (Progenics)<br>Adenocarcinoma vaccine (Biomira)<br>CTP-37 (AVI BioPharma)<br>JRX-2 (Immuno-Rx)<br>PEP-005 (Peplin Biotech)<br>Synchrovax vaccines (CTL Immuno)<br>Melanoma vaccine (CTL Immuno)<br>p21-RAS vaccine | Dexosome therapy (Anosys)<br>Pentrix (Australian Cancer Technology)<br>JSF-154 (Tragen)<br>Cancer vaccine (Intercell)<br>Norelin (Biostar)<br>BLP-25 (Biomira)<br>MGV (Progenics)<br>!3-Alethin (Dovetail)<br>CLL-Thera (Vasogen) |
| 35 |                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                   |

|    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | (GemVax)                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 5  | Hormonal and antihormonal agents | Oestrogens<br>Conjugated oestrogens<br>Ethynyloestradiol<br>chlorotrianisene<br>Idenestrol<br>Hydroxyprogesterone caproate<br>Medroxyprogesterone<br>Testosterone<br>Testosterone propionate<br>Fluoxymesterone<br>Methyltestosterone<br>Diethylstilbestrol<br>Megestrol<br>Tamoxifen<br>Toremofin<br>Dexamethasone                                                    |
| 10 |                                  | Prednisone<br>Methylprednisolone<br>Prednisolone<br>Aminoglutethimide<br>Leuprolide<br>Goserelin<br>Leuporelin<br>Bicalutamide<br>Flutamide<br>Octreotide<br>Nilutamide<br>Mitotan<br>P-04 (Novogen)<br>2-Methoxyoestradiol (EntreMed)<br>Arzoxifen (Eli Lilly)                                                                                                        |
| 15 |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 20 | Photodynamic agents              | Talaporfin (Light Sciences)<br>Theralux (Theratechnologies)<br>Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)<br>Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda)<br>Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics)<br>Hypericin                                                                                                                                                                               |
| 25 | Tyrosine kinase inhibitors       | Imatinib (Novartis)<br>Leflunomide (Sugen/Pharmacia)<br>ZD1839 (AstraZeneca)<br>Erlotinib (Oncogene Science)<br>Canertinib (Pfizer)<br>Squalamine (Genaera)<br>SU5416 (Pharmacia)<br>SU6668 (Pharmacia)<br>ZD4190 (AstraZeneca)<br>ZD6474 (AstraZeneca)<br>Vatalanib (Novartis)<br>PKI166 (Novartis)<br>GW2016 (GlaxoSmithKline)<br>EKB-509 (Wyeth)<br>EKB-569 (Wyeth) |
| 30 |                                  | Kahalide F (PharmaMar)<br>CEP-701 (Cephalon)<br>CEP-751 (Cephalon)<br>MLN518 (Millenium)<br>PKC412 (Novartis)<br>Phenoxodiol O<br>Trastuzumab (Genentech)<br>C225 (ImClone)<br>rhu-Mab (Genentech)<br>MDX-H210 (Medarex)<br>2C4 (Genentech)<br>MDX-447 (Medarex)<br>ABX-EGF (Abgenix)<br>IMC-1C11 (ImClone)                                                            |
| 35 | Various agents                   | SR-27897 (CCK-A inhibitor, Sanofi-Synthelabo)<br>BCX-1777 (PNP inhibitor, BioCryst)<br>Ranpirnase (ribonuclease)                                                                                                                                                                                                                                                       |

|    |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                        |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | Tocladesine (cyclic AMP agonist, Ribapharm)<br>Alvocidib (CDK inhibitor, Aventis)<br>CV-247 (COX-2 inhibitor, Ivy Medical)<br>P54 (COX-2 inhibitor, Phytopharm)<br>CapCell™ (CYP450 stimulant, Bavarian Nordic) | stimulant, Alfacell)<br>Galarubicin (RNA synthesis inhibitor, Dong-A)<br>Tirapazamine (reducing agent, SRI International)<br>N-Acetylcysteine (reducing agent, Zambon)<br>R-Flurbiprofen (NF-kappaB inhibitor, Encore) |
| 10 | GCS-100 (gal3 antagonist, GlycoGenesys)<br>G17DT immunogen (gastrin inhibitor, Aphton)<br>Efaproxiral (oxygenator, Allos Therapeutics)<br>PI-88 (heparanase inhibitor, Progen)                                  | 3CPA (NF-kappaB inhibitor, Active Biotech)<br>Seocalcitol (vitamin D receptor agonist, Leo)<br>131-I-TM-601 (DNA antagonist, TransMolecular)                                                                           |
| 15 | Tesmilifen (histamine antagonist, YM BioSciences)<br>Histamine (histamine H2 receptor agonist, Maxim)<br>Tiazofurin (IMPDH inhibitor, Ribapharm)                                                                | Eflornithin (ODC inhibitor, ILEX Oncology)<br>Minodronic acid (osteoclast inhibitor, Yamanouchi)<br>Indisulam (p53 stimulant, Eisai)                                                                                   |
| 20 | Cilengitide (integrin antagonist, Merck KGaA)<br>SR-31747 (IL-1 antagonist, Sanofi-Synthelabo)<br>CCI-779 (mTOR kinase inhibitor, Wyeth)                                                                        | Aplidin (PPT inhibitor, PharmaMar)<br>Rituximab (CD20 antibody, Genentech)<br>Gemtuzumab (CD33 antibody, Wyeth Ayerst)<br>PG2 (haematopoiesis promoter, Pharmagenesis)                                                 |
| 25 | Exisulind (PDE-V inhibitor, Cell Pathways)<br>CP-461 (PDE-V inhibitor, Cell Pathways)<br>AG-2037 (GART inhibitor, Pfizer)                                                                                       | Immunol™ (triclosan mouthwash, Endo)<br>Triacetyluridine (uridine prodrug, Wellstat)<br>SN-4071 (sarcoma agent, Signature BioScience)                                                                                  |
| 30 | WX-UK1 (plasminogen activator inhibitor, Willex)<br>PBI-1402 (PMN stimulant, ProMetic LifeSciences)<br>Bortezomib (proteasome inhibitor, Millennium)                                                            | TransMID-107™ (immunotoxin, KS Biomedix)<br>PCK-3145 (apoptosis promoter, Procyon)<br>Doranidazole (apoptosis promoter, Pola)                                                                                          |
| 35 | SRL-172 (T-cell stimulant, SR Pharma)<br>TLK-286 (glutathione-S transferase inhibitor, Telik)                                                                                                                   | CHS-828 (cytotoxic agent, Leo)                                                                                                                                                                                         |

|                                             |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>10 |  | PT-100 (growth factor agonist, Point Therapeutics)<br>Midostaurin (PKC inhibitor, Novartis)<br>Bryostatin-1 (PKC stimulant, GPC Biotech)<br>CDA-II (apoptosis promoter, Everlife)<br>SDX-101 (apoptosis promoter, Salmedix)<br>Ceflatonin (apoptosis promoter, ChemGenex) | Trans-retinic acid (differentiator, NIH)<br>MX6 (apoptosis promoter, MAXIA)<br>Apomine (apoptosis promoter, ILEX Oncology)<br>Urocidin (apoptosis promoter, Bioniche)<br>Ro-31-7453 (apoptosis promoter, La Roche)<br>Brostallicin (apoptosis promoter, Pharmacia) |
|---------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

15 A combined treatment of this type can be achieved with the aid of simultaneous, consecutive or separate dispensing of the individual components of the treatment. Combination products of this type employ the compounds according to the invention.

## ASSAYS

20 The compounds of the formula I described in the examples were tested by the assays described below and were found to have kinase inhibitory activity. Other assays are known from the literature and could readily be performed by the person skilled in the art (see, for example, Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; 25 Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

### 30 Measurement of Met kinase activity

According to the manufacturer's data (Met, active, upstate, catalogue No. 14-526), Met kinase is expressed for the purposes of protein production in insect cells (Sf21; *S. frugiperda*) and subsequent affinity-chromatographic 35 purification as "N-terminal 6His-tagged" recombinant human protein in a baculovirus expression vector.

5 The kinase activity can be measured using various available measurement systems. In the scintillation proximity method (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), the flashplate method or the filter binding test, the radioactive phosphorylation of a protein or peptide as substrate is measured using radioactively labelled ATP ( $^{32}\text{P}$ -ATP,  $^{33}\text{P}$ -ATP). In the case of the presence of an inhibitory compound, a reduced radioactive signal, or none at all, can be detected. Furthermore, homogeneous time-  
10 resolved fluorescence resonance energy transfer (HTR-FRET) and fluorescence polarisation (FP) technologies can be used as assay methods (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

15 Other non-radioactive ELISA assay methods use specific phospho-antibodies (phospho-ABs). The phospho-antibody only binds the phosphorylated substrate. This binding can be detected by chemiluminescence using a second peroxidase-conjugated antibody (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

20

#### Flashplate method (Met kinase)

The test plates used are 96-well Flashplate<sup>R</sup> microtitre plates from Perkin Elmer (Cat. No. SMP200). The components of the kinase reaction described below are pipetted into the assay plate. The Met kinase and the  
25 substrate poly Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1), are incubated for 3 hrs at room temperature with radioactively labelled  $^{33}\text{P}$ -ATP in the presence and absence of test substances in a total volume of 100  $\mu\text{l}$ . The reaction is terminated using 150  $\mu\text{l}$  of a 60 mM EDTA solution. After incubation for a  
30 further 30 min at room temperature, the supernatants are filtered off with suction, and the wells are washed three times with 200  $\mu\text{l}$  of 0.9% NaCl solution each time. The measurement of the bound radioactivity is carried out by means of a scintillation measuring instrument (Topcount NXT,  
35 Perkin-Elmer).

The full value used is the inhibitor-free kinase reaction. This should be approximately in the range 6000-9000 cpm. The pharmacological zero value used is staurosporin in a final concentration of 0.1 mM. The inhibitory values (IC<sub>50</sub>) are determined using the RS1\_MTS program.

Kinase reaction conditions per well:

30 µl of assay buffer

10 µl of substance to be tested in assay buffer with 10% of DMSO

10 µl of ATP (final concentration 1 µM cold, 0.35 µCi of <sup>33</sup>P-ATP)

50 µl of Met kinase/substrate mixture in assay buffer;

(10 ng of enzyme/well, 50 ng of pAGLT/well)

Solutions used:

- Assay buffer:

50 mM HEPES

3 mM magnesium chloride

3 µM sodium orthovanadate

3 mM manganese(II) chloride

1 mM dithiothreitol (DTT)

pH = 7.5 (to be set using sodium hydroxide)

- Stop solution:

60 mM Titriplex III (EDTA)

- <sup>33</sup>P-ATP: Perkin-Elmer;

- Met kinase: Upstate, Cat. No. 14-526, Stock 1 µg/10 µl; spec.

activity 954 U/mg;

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

In-vivo tests (Fig. 1/1)

Experimental procedure: Female Balb/C mice (breeder: Charles River Wiga) were 5 weeks old on arrival. They were acclimatised to our keeping

conditions for 7 days. Each mouse was subsequently injected subcutaneously in the pelvic area with 4 million TPR-Met/NIH3T3 cells in 100 µl of PBS (without Ca<sup>++</sup> and Mg<sup>++</sup>). After 5 days, the animals were randomised into 3 groups, so that each group of 9 mice had an average tumour volume of 110 µl (range: 55 – 165). 100 µl of vehicle (0.25% methylcellulose/100 mM acetate buffer, pH 5.5) were administered daily to the control group, and 200 mg/kg of "A56" or "A91" dissolved in the vehicle (volume likewise 100 µl/animal) were administered daily to the treatment groups, in each case by gastric tube. After 9 days, the controls had an average volume of 1530 µl and the experiment was terminated.

Measurement of the tumour volume: The length (L) and breadth (B) were measured using a Vernier calliper, and the tumour volume was calculated from the formula  $L \times B \times B/2$ .

Keeping conditions: 4 or 5 animals per cage, feeding with commercial mouse food (Sniff).

The compounds "A18" and "A22" have a significant antitumoural action.

Above and below, all temperatures are indicated in °C. In the following examples, "conventional work-up" means: water is added if necessary, the pH is adjusted, if necessary, to values between 2 and 10, depending on the constitution of the end product, the mixture is extracted with ethyl acetate or dichloromethane, the phases are separated, the organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated, and the residue is purified by chromatography on silica gel and/or by crystallisation. R<sub>f</sub> values on silica gel; eluent: ethyl acetate/methanol 9:1.

Mass spectrometry (MS): EI (electron impact ionisation) M<sup>+</sup>  
FAB (fast atom bombardment) (M+H)<sup>+</sup>  
ESI (electrospray ionisation) (M+H)<sup>+</sup>

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionisation - mass spectrometry)  
(M+H)<sup>+</sup>.

Mass spectrometry (MS): EI (electron impact ionisation) M<sup>+</sup>  
FAB (fast atom bombardment) (M+H)<sup>+</sup>  
ESI (electrospray ionisation) (M+H)<sup>+</sup>

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionisation - mass spectrometry)  
(M+H)<sup>+</sup>.

#### **HPLC/MS analyses**

are carried out in a 3 µ Silica-Rod column with a 210 second gradient from  
20 to 100% water/acetonitrile/0.01% of trifluoroacetic acid, at a flow rate of  
2.2 ml/min, and detection at 220 nm.

#### **HPLC analyses (Method A)**

Column: Chromolith RP18e 100\*3 mm

Flow rate: 2 ml/min

Solvent A: H<sub>2</sub>O + 0.1% of trifluoroacetic acid

Solvent B: acetonitrile + 0.1% of trifluoroacetic acid

Gradient 5 min

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

4-5 min: 1:99 – 1:99

#### **HPLC analyses (Method B)**

Column: Chromolith RP18e 100\*3 mm

Flow rate: 4 ml/min

Solvent A: H<sub>2</sub>O + 0.05% of HCOOH

Solvent B: acetonitrile + 10% of solvent A

Gradient 8 min

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

1-7 min: 99:1 – 1:99

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

**HPLC analysis (Method C)**

5

Flow rate: 2 ml/min

99:01 - 0:100 water + 0.1% (vol.) of TFA : acetonitrile + 0.1% (vol.) of TFA

0.0 to 0.2 min: 99:01

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

10

3.8 to 4.2 min: 0:100

Column: Chromolith Performance RP18e; 100 mm long, internal diameter  
3 mm, wavelength: 220nm

15

Retention time Rt in minutes [min].

**Example 1 (comparative example)**

20

The preparation of the compounds

6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]-  
benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A229"),

2-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-  
3-one ("A230") and

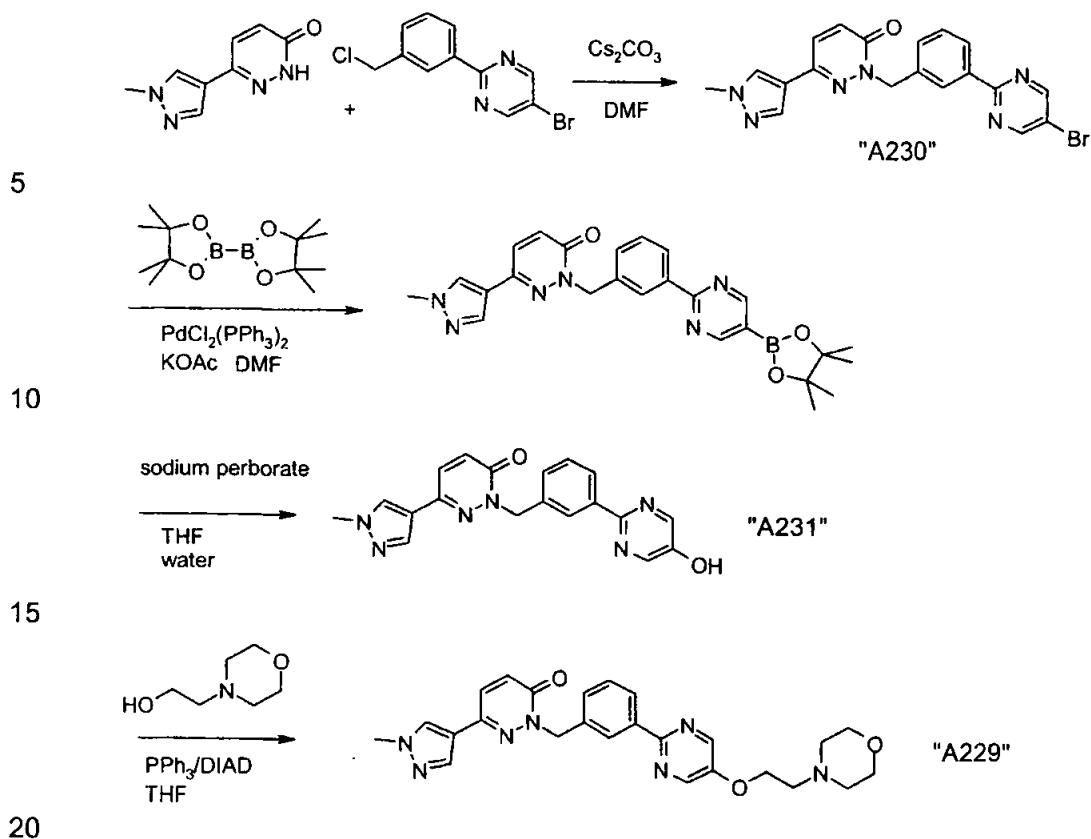
25

2-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyri-  
dazin-3-one ("A231")

is carried out analogously to the following scheme

30

35



12.4 g (43.6 mmol) of 5-bromo-2-(3-chloromethylphenyl)pyrimidine and 14.2 g (43.6 mmol) of caesium carbonate are added to a suspension of 7.68 g (43.6 mmol) of 6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one in 90 ml of DMF, and the mixture is stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture is added to 400 ml of water. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo; 2-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one as yellow-brown crystals; m.p. 184°C; ESI 423, 425.

10.9 g (42.9 g) of bis(pinacolato)diboron and 9.72 g (99.0 mmol) of potassium acetate are added to a suspension of 14.0 g (33.0 mmol) of 2-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one in 65 ml of DMF, and the mixture is heated to 70°C under nitrogen. After stirring for 15 minutes at this temperature, 695 mg (0.99 mmol) of bis(triphenyl-

phosphine)palladium(II) chloride are added, and the reaction mixture is stirred at 70°C under nitrogen for 18 hours. The reaction mixture is allowed to cool to room temperature, water and dichloromethane are added, the mixture is filtered through kieselguhr, and the organic phase is separated off. The organic phase is dried over sodium sulfate, evaporated, and the residue is recrystallised from 2-propanol: 6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one as grey crystals; m.p. 204°C;

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 1.34 (s, 12H), 3.87 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.45 (bs, 1H), 9.01 (s, 2H).

8.50 g (85.1 mmol) of sodium perborate are added in portions with ice-cooling to a suspension of 13.4 g (28.4 mmol) of 6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one in 55 ml of THF and 55 ml of water, and the mixture is stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture is filtered through kieselguhr with suction. The filtrate is concentrated to about half the original volume in vacuo and adjusted to a pH of 1 using 2 N hydrochloric acid. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo: 2-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one as pale-beige crystals; m.p. 239°C; ESI 361.

394 mg (1.50 mmol) of triphenylphosphine and 242 µl (2.00 mmol) of 4-(2-hydroxyethyl)morpholine are added successively to a suspension of 360 mg (1.00 mmol) of 2-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one in 2 ml of THF. 294 µl (1.50 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate are then slowly added dropwise with ice-cooling. The resultant solution is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated in vacuo, and the oily residue is dissolved in 2-propanol. The solid which forms after some time is filtered off with suction, washed with 2-propanol and tert-butyl methyl ether and dried in vacuo: 6-(1-methyl-1H-

pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A229") as colourless crystals; m.p. 134°C; ESI 474;

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-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, 1H), 7.43 (dt, J<sub>1</sub> = 7.3 Hz, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.22 (dt, J<sub>1</sub> = 7.5 Hz, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.64 (s, 2H).

Salt formation from "A229" gives the p-toluenesulfonate and the phosphate.

The following compounds are obtained analogously under standard conditions

| Compound No. | Name and/or structure                                                                                                                 | ESI [M+H] <sup>+</sup> |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| "A232"       | 6-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride (from "A229")   | 474                    |
| "A236"       | 6-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, dihydrochloride (from "A229") | 474                    |

## Example 2

The following compounds are obtained analogously to Example 1 under standard conditions

|      |                                                                                                                 |  |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|      |                                                                                                                 |  |
| "A1" | 6-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, sulfate |  |
| "A2" | 6-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one,         |  |

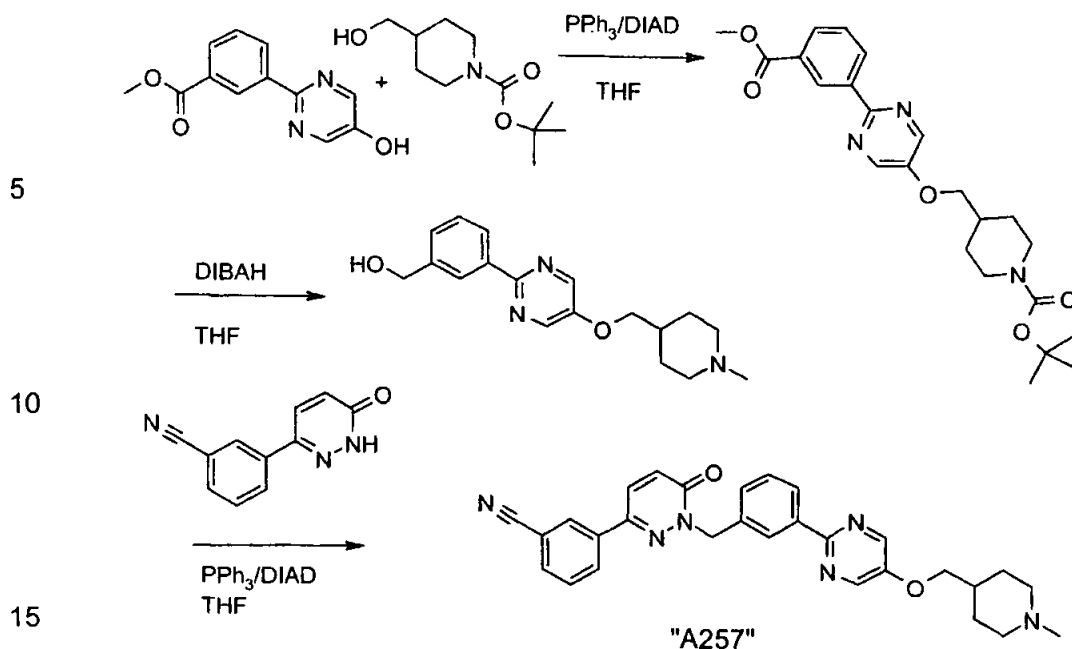
|    |      |                                                                                                                        |  |
|----|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|    |      | mesylate                                                                                                               |  |
| 5  | "A3" | 6-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one,<br>besylate   |  |
|    | "A4" | 6-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one,<br>p-tosylate |  |
| 10 | "A5" | 6-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one,<br>fumarate   |  |
| 15 | "A6" | 6-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one,<br>maleate    |  |
|    |      |                                                                                                                        |  |

### 20 **Example 3 (comparative example)**

The preparation of the compound 3-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile ("A257") is  
25 carried out analogously to the following scheme

30

35



17.7 g (67.8 mmol) of triphenylphosphine are added to a suspension of 13.0 g (56.5 mmol) of methyl 3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzoate and 13.4 g (62.1 mmol) of N-Boc-piperidinylmethanol in 115 ml of THF, and the mixture is cooled to 5°C. 13.3 ml (67.8 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate are added dropwise to the suspension held at this temperature over the course of 45 minutes with stirring. The reaction mixture is stirred at room temperature for 1 hour. A further 22.2 g (84.7 mmol) of triphenylphosphine and 16.6 ml (84.7 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate are subsequently added. The reaction mixture is stirred at room temperature for 18 hours and evaporated in vacuo. The resultant solid is filtered off with suction, washed with diethyl ether and chromatographed on a silica-gel column with dichloromethane/methanol as eluent: tert-butyl 4-[2-(3-methoxycarbonylphenyl)pyrimidin-5-yloxymethyl]-piperidine-1-carboxylate as lemon-yellow crystals; m.p. 166°C; ESI 428.

25 ml (25 mmol) of a 1 M solution of diisobutylaluminium hydride in THF are added dropwise under nitrogen to a suspension of 1.71 g (3.99 mmol) of tert-butyl 4-[2-(3-methoxycarbonylphenyl)pyrimidin-5-yloxymethyl]piperidine-1-car-

boxylate in 20 ml of THF. The reaction mixture is stirred at room temperature for 1 hour, and 1 ml of a saturated sodium sulfate solution is added. The resultant precipitate is filtered off with suction and washed with THF and hot 2-propanol. The filtrate is evaporated and recrystallised from tert-butyl methyl ether: {3-[5-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]phenyl}methanol as beige crystals; m.p. 175°C; ESI 314.

264 mg (1.30 mmol) of 3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile and 397 mg (1.5 mmol) of triphenylphosphine are added successively to a solution of 313 mg (1.00 mmol) of {3-[5-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]phenyl}methanol in 2 ml of THF. The reaction mixture is cooled in an ice bath, and 294  $\mu$ l (1.5 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate are added dropwise with stirring. The reaction mixture is stirred at room temperature for 18 hours and evaporated. The residue is chromatographed on a silica-gel column with dichloromethane / methanol. The product-containing fractions are combined, evaporated, the residue is digested with tert-butyl methyl ether, filtered off with suction and dried in vacuo: 3-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile as colourless crystals; m.p. 177°C; ESI 493;

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 1.33 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 4.05 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.16 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.38 (m, 2H), 8.64 (s, 2H).

Salt formation from "A257" gives the hemisulfate, citrate, tartrate, sulfate, succinate and hydrochloride.

**Example 4**

The following compounds are obtained analogously to Example 3 under standard conditions

5

10

15

20

25

30

35

| Compound No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Name and/or structure                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ESI [M+H] <sup>+</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| "A7"                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2.233 ml of 1N hydrochloric acid are added to 1 g of "A257" in 150 ml of acetone, giving a clear solution. The solution is filtered, stirred at room temperature for 16 h, and the precipitated product 3-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile, hydrochloride monohydrate ("A7") is separated off. |                        |
| <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 10.374 (sb, 1H), 8.658 (s, 2H), 8.381 (m, 2H), 8.243 (m, 2H), 8.175 (d, 1H), 7.932 (d, 1H), 7.723 (t, 1H), 7.495 (m, 2H), 7.163 (d, 1H), 5.452 (s, 2H), 4.095 (d, 1H), 3.440 (m, 2H), 2.723 (s, 3H), 2.058 (m, 1H), 1.982 (m, 2H), 1.613 (m, 2H); |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                        |
| Elemental analysis:                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                        |
| Actual                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Nominal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| C= 63.6%                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | C=63.7%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| H=5.6%                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | H=5.7%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                        |
| N=15.2%                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | N=15.4%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| O=8.9%                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | O=8.8%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                        |
| Cl=6.0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Cl=6.5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| "A8"                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3-(1-{3-[5-(1-Methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile, hydrobromide                                                                                                                                                                                                                                               |                        |
| "A9"                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3-(1-{3-[5-(1-Methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile, mesylate                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                          |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9.309 (sb, 1H), 8.654 (s, 2H), 8.380 (m, 2H), 8.246 (m, 2H), 8.174 (d, 1H), 7.929 (d, 1H), 7.720 (t, 1H), 7.493 (m, 2H), 7.160 (d, 1H), 5.449 (s, 2H), 4.102 (d, 2H), 3.482 (m, 2H), 2.993 (m, 2H), 2.783 (s, 3H), 2.352 (s, 3H), 1.973 (m, 3H), 1.551 (m, 2H)               |                                                                                                                          |
|    | "A10"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3-(1-{3-[5-(1-Methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile, besylate |
| 10 | "A11"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3-(1-{3-[5-(1-Methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile, malate   |
| 15 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 8.654 (s, 2H), 8.375 (m, 2H), 8.237 (m, 2H), 8.167 (d, 1H), 7.927 (d, 1H), 7.719 (t, 1H), 7.491 (m, 2H), 7.157 (d, 1H), 5.447 (s, 2H), 4.087 (d, 2H), 3.977 (m, 2H), 3.195 (d, 2H), 2.585 (m, 2H), 2.545 (s, 3H), 2.356 (m, 1H), 1.947 (m, 1H), 1.896 (m, 2H), 1.466 (m, 2H) |                                                                                                                          |
| 20 | "A12"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3-(1-{3-[5-(1-Methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile, fumarate |
| 25 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 8.654 (s, 2H), 8.377 (m, 2H), 8.218-8.250 (m, 2H), 8.167 (d, 1H), 7.926 (d, 1H), 7.716 (t, 1H), 7.476-7.489 (m, 2H), 7.156 (d, 1H), 6.546 (s, 2H), 5.445 (s, 2H), 4.062 (d, 2H), 3.019 (d, 2H), 2.365 (s, 3H), 2.273 (t, 2H), 1.807-1.890 (m, 3H), 1.386-1.462 (m, 2H)       |                                                                                                                          |
| 30 | "A13"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3-(1-{3-[5-(1-Methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile, maleate  |
| 35 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9.451 (sb, 1H), 8.655 (s, 2H), 8.379 (m, 2H), 8.248 (m, 2H), 8.170 (d, 1H), 7.930 (d, 1H), 7.719 (t, 1H), 7.493 (m, 2H), 7.160 (d, 1H), 6.032 (s), 5.450 (s, 2H), 4.120 (d, 2H), 3.442 (m, 2H), 2.990 (m, 2H), 2.764 (s, 3H), 2.026 (m, 3H), 1.571 (m, 2H)                   |                                                                                                                          |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 | <div>"A14"</div> <div>3-(1-{3-[5-(1-Methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile, p-tosylate</div>                                                                                                                                                                |
|   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.117 (sb, 1H), 8.651 (s, 2H), 8.375 (m, 2H), 8.240 (m, 2H), 8.171 (d, 1H), 7.929 (d, 1H), 7.719 (t, 1H), 7.486 (m, 4H), 7.158 (d, 1H), 7.109 (d, 2H), 5.448 (s, 2H), 4.106 (sb, 1H), 3.460 (sb, 2H), 2.772 (s, 3H), 2.284 (s, 3H), 1.998 (m, 3H), 1.513 (m, 2H) |

10

### Pharmacological data

Table 1 Met kinase inhibition

15 of some compounds according to the invention

|    |              |                                  |                                    |
|----|--------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 20 | Compound No. | IC <sub>50</sub><br>(cell assay) | IC <sub>50</sub><br>(enzyme assay) |
|    | "A1"         | < 100 nM                         | < 100 nM                           |
|    | "A2"         | < 100 nM                         | < 100 nM                           |
|    | "A3"         | < 100 nM                         | < 100 nM                           |
|    | "A4"         | < 100 nM                         | < 100 nM                           |
|    | "A5"         | < 100 nM                         | < 100 nM                           |
| 25 | "A6"         | < 100 nM                         | < 100 nM                           |
|    | "A7"         | < 100 nM                         | < 100 nM                           |
|    | "A8"         | < 100 nM                         | < 100 nM                           |
|    | "A9"         | < 100 nM                         | < 100 nM                           |
| 30 | "A10"        | < 100 nM                         | < 100 nM                           |
|    | "A11"        | < 100 nM                         | < 100 nM                           |
|    | "A12"        | < 100 nM                         | < 100 nM                           |
|    | "A13"        | < 100 nM                         | < 100 nM                           |
| 35 | "A14"        | < 100 nM                         | < 100 nM                           |

The following examples relate to medicaments:

**Example A: Injection vials**

5 A solution of 100 g of an active ingredient of the formula I and 5 g of di-sodium hydrogenphosphate in 3 l of bidistilled water is adjusted to pH 6.5 using 2 N hydrochloric acid, sterile filtered, transferred into injection vials, lyophilised under sterile conditions and sealed under sterile conditions.  
10 Each injection vial contains 5 mg of active ingredient.

**Example B: Suppositories**

A mixture of 20 g of an active ingredient of the formula I with 100 g of soya lecithin and 1400 g of cocoa butter is melted, poured into moulds and  
15 allowed to cool. Each suppository contains 20 mg of active ingredient.

**Example C: Solution**

A solution is prepared from 1 g of an active ingredient of the formula I, 9.38 g of  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28.48 g of  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  and 0.1 g of benzalkonium chloride in 940 ml of bidistilled water. The pH is adjusted to 6.8, and the solution is made up to 1 l and sterilised by irradiation. This  
20 solution can be used in the form of eye drops.

25 **Example D: Ointment**

500 mg of an active ingredient of the formula I are mixed with 99.5 g of Vaseline under aseptic conditions.

30 **Example E: Tablets**

A mixture of 1 kg of active ingredient of the formula I, 4 kg of lactose, 1.2 kg of potato starch, 0.2 kg of talc and 0.1 kg of magnesium stearate is pressed in a conventional manner to give tablets in such a way that each  
35 tablet contains 10 mg of active ingredient.

**Example F: Dragees**

Tablets are pressed analogously to Example E and subsequently coated in a conventional manner with a coating of sucrose, potato starch, talc, tragacanth and dye.

5

**Example G: Capsules**

2 kg of active ingredient of the formula I are introduced into hard gelatine capsules in a conventional manner in such a way that each capsule contains 20 mg of the active ingredient.

10

**Example H: Ampoules**

A solution of 1 kg of active ingredient of the formula I in 60 l of bidistilled water is sterile filtered, transferred into ampoules, lyophilised under sterile conditions and sealed under sterile conditions. Each ampoule contains 10 mg of active ingredient.

15

20

25

30

35

# PCT

## ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

**PCT/EP 2008 / 005508**

Internationales Aktenzeichen

**( 04.07.08 ) 04 JUL 2008**

Internationales Anmeldedatum

**RO/EP**

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)  
(max. 12 Zeichen) **P08/090-ve/gs**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                       |
| Pyrimidinyl-pyridazinonderivate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                       |
| <b>Feld Nr. II ANMELDER</b> <input type="checkbox"/> Diese Person ist gleichzeitig Erfinder                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                       |
| Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)<br><b>Merck Patent GmbH<br/>Frankfurter Strasse 250<br/>64293 Darmstadt<br/>DE</b> | Telefonnr.:<br><b>0 61 51/72-26 83</b><br><br>Telefaxnr.:<br><b>0 61 51/72-71 91</b><br><br>Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt: |
| Staatsangehörigkeit (Staat):<br><b>DE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sitz oder Wohnsitz (Staat):<br><b>DE</b>                                                                                              |
| Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input checked="" type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten                                                                                                                |                                                                                                                                       |
| <b>Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                       |
| <b>Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                       |
| Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: <input type="checkbox"/> Anwalt <input checked="" type="checkbox"/> gemeinsamer Vertreter                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                       |
| Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)<br><b>Merck Patent GmbH<br/>Frankfurter Strasse 250<br/>64293 Darmstadt<br/>DE</b>                                                                                                                                                                                      | Telefonnr.:<br><b>0 61 51/72-26 83</b><br><br>Telefaxnr.:<br><b>0 61 51/72-71 91</b><br><br>Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:   |
| <input type="checkbox"/> Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                       |

**Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER**

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SCHADT, Oliver  
Forststrasse 4  
63517 Rodenbach  
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

DORSCH, Dieter  
Koenigsberger Strasse 17 A  
64372 Ober-Ramstadt  
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

STIEBER, Frank  
Max-Reger-Strasse 16  
69121 Heidelberg  
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

BLAUKAT, Andree  
Branichstrasse 9  
69198 Schriesheim  
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

**Feld Nr. V BESTIMMUNGEN**

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

- ☐ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt  
☐ JP Japan nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt  
☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt  
☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Oberstehende Kästchen können nur angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, falls die internationale Anmeldung, zum Zeitpunkt ihrer Einreichung oder nachträglich gemäß Regel 26bis.1, in Feld Nr. VI die Priorität einer in dem betreffenden Staat eingereichten früheren nationalen Anmeldung beansprucht, um zu vermeiden, daß diese frühere nationale Anmeldung nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert).

**Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH**

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

| Anmeldedatum<br>der früheren Anmeldung<br>(Tag/Monat/Jahr) | Aktenzeichen<br>der früheren Anmeldung | Ist die frühere Anmeldung eine:                     |                                        |                                         |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                            |                                        | nationale Anmeldung:<br>Staat oder Mitglied der WTO | regionale Anmeldung:<br>regionales Amt | internationale Anmeldung:<br>Anmeldeamt |
| Zeile (1)<br>12. Juli 2007<br>(12.07.2007)                 | 10 2007 032 507.1                      | DE                                                  |                                        |                                         |
| Zeile (2)<br>29. April 2008<br>(29.04.2008)                | PCT/EP2008/0034<br>73                  |                                                     |                                        | EP                                      |
| Zeile (3)                                                  |                                        |                                                     |                                        |                                         |

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Übermittlung einer beglaubigten Abschrift: Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☒ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ weitere, siehe Zusatzfeld

Wiederherstellung des Prioritätsrechts: Das Anmeldeamt wird ersucht, das Prioritätsrecht der oben bezeichneten oder im Zusatzfeld unter Punkt(e) ( ) angegebenen früheren Anmeldung(en) wiederherzustellen. (Siehe auch die Anmerkungen zu Feld Nr. VI; weitere Angaben zur Begründung des Antrags auf Wiederherstellung des Prioritätsrechts sind einzureichen.)

Einbeziehung durch Verweis: Ist ein in Artikel 11 Absatz 1 Ziffer iii Buchstabe d oder e genannter Bestandteil der internationalen Anmeldung oder ein in Regel 20.5 Absatz a genannter Teil der Beschreibung, der Ansprüche oder der Zeichnungen nicht anderswo in der internationalen Anmeldung, aber vollständig in einer früheren Anmeldung enthalten, deren Priorität, zu dem Datum, an dem ein oder mehrere in Artikel 11 Absatz 1 Ziffer iii genannte Bestandteile zuerst beim Anmeldeamt eingegangen sind, beansprucht wird, so wird dieser Bestandteil oder Teil, vorbehaltlich der Bestätigung nach Regel 20.6, für die Zwecke der Regel 20.6 in diese internationale Anmeldung einbezogen.

**Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE**

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA / EPA

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Aktenzeichen

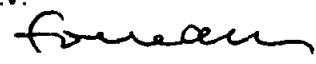
Staat (oder regionales Amt)

**Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN**

Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):

Anzahl der  
Erklärungen

- ☐ Feld Nr. VIII (i) Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :  
☐ Feld Nr. VIII (ii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :  
☐ Feld Nr. VIII (iii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :  
☐ Feld Nr. VIII (iv) Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :  
☐ Feld Nr. VIII (v) Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit :

| Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>Diese internationale Anmeldung enthält:</p> <p>(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:</p> <p>Antrag (inklusive Erklärungs- und Zusatzblätter) : 4</p> <p>Beschreibung (ohne Sequenzprotokoll und/oder diesbezügliche Tabellen) : 53</p> <p>Ansprüche : 4</p> <p>Zusammenfassung : 1</p> <p>Zeichnungen : </p> <p>Teilanzahl : 62</p> <p>Sequenzprotokoll : </p> <p>diesbezügliche Tabellen : </p> <p>(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in elektronischer Form eingereicht wird; siehe unter (c))</p> <p>Gesamtanzahl : 62</p> <p>(b) <input type="checkbox"/> ausschließlich in elektronischer Form (Abschnitt 801(a)(i))</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> Sequenzprotokoll</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> diesbezügliche Tabellen</p> <p>(c) <input type="checkbox"/> auch in elektronischer Form (Abschnitt 801(a)(ii))</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> Sequenzprotokoll</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> diesbezügliche Tabellen</p> <p>Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> Sequenzprotokoll: .....</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> diesbezügliche Tabellen: .....</p> <p>(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)</p> | <p>Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung : </p> <p>2. <input type="checkbox"/> Original einer gesonderten Vollmacht : </p> <p>3. <input type="checkbox"/> Original einer allgemeinen Vollmacht : </p> <p>4. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): ..... : </p> <p>5. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift : </p> <p>6. <input checked="" type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: ..... : 1</p> <p>7. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: ..... : </p> <p>8. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material : </p> <p>9. <input type="checkbox"/> Sequenzprotokoll in elektronischer Form (Art und Anzahl der Datenträger)</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) : </p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter : </p> <p>(iii) <input type="checkbox"/> zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokoll identisch ist : </p> <p>10. <input type="checkbox"/> Tabellen in elektronischer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokoll (Art und Anzahl der Datenträger)</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) : </p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) : </p> <p>(iii) <input type="checkbox"/> zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind) : </p> <p>11. <input checked="" type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auflisten): Form 1031 : </p> |  |
| <p>Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| <p><b>Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS</b></p> <p>Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| <p>Merck Patent GmbH</p> <p>i.V.  T. Ruop</p> <p>i.V.  Dr. Eiermann</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |

|                                                                                                                                                                          |                                                                                                                   |                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vom Anmeldeamt auszufüllen                                                                                                                                               |                                                                                                                   | <p>2. Zeichnungen:</p> <p><input type="checkbox"/> eingegangen:</p> <p><input type="checkbox"/> nicht eingegangen:</p> |
| 1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:                                                                                                    | ( 0 4. 07. 08 ) 0 4 JUL 2008                                                                                      |                                                                                                                        |
| 3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung: |                                                                                                                   |                                                                                                                        |
| 4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:                                                                         |                                                                                                                   |                                                                                                                        |
| 5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /                                                                                         | 6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben |                                                                                                                        |

|                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;">Vom Internationalen Büro auszufüllen</p> <p>Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

|                                                                 |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br><b>P08/090-ve/gg</b> | <b>WEITERES VORGEHEN</b><br>Internationales Anmeldedatum<br><i>(Tag/Monat/Jahr)</i><br><b>04/07/2008</b> | siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5<br>(Frühestes) Prioritätsdatum<br><i>(Tag/Monat/Jahr)</i><br><b>12/07/2007</b> |
| Internationales Aktenzeichen<br><b>PCT/EP2008/005508</b>        |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |
| Anmelder<br><b>MERCK PATENT GMBH</b>                            |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |

Dieser Internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser Internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. **Grundlage des Berichts**
  - a. Hinsichtlich der **Sprache** beruht die Internationale Recherche auf
 

☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde  
☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache \_\_\_\_\_, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).
  - b. ☐ Dieser internationale Recherchenbericht wurde erstellt unter Berücksichtigung der **Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers**, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 43.6b/s. (a)).
  - c. ☐ Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** siehe Feld Nr. I.
2. ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld Nr. II).
3. ☐ **Mangelnde Einheitslichkeit der Erfindung** (siehe Feld Nr. III).
4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.  
☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:
5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.  
☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Hinsichtlich der **Zeichnungen**
  - a. Ist folgende Abbildung der **Zeichnungen** mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_
 

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen  
☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.  
☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
  - b. ☐ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/005508

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D403/14 C07D413/10 C07D417/10 C07D413/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                                                                              | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| A          | WO 2007/065518 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; DORSCH DIETER [DE]; SCHADT OLIVER [DE]; BLAUKA) 14. Juni 2007 (2007-06-14)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>das ganze Dokument<br>----- | 1-13               |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
  - \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
  - \*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
  - \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
  - \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
  - \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
  - \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
  - \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
  - \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
  - \*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

|                                                                                                                                                                                                                 |                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche                                                                                                                                                             | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts      |
| 25. August 2008                                                                                                                                                                                                 | 01/09/2008                                               |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde<br>Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Bevollmächtigter Bediensteter<br><br>Bader, Karl Günther |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/005508

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 2007065518 A                                    | 14-06-2007                    | AR 057214 A1                      | 21-11-2007                    |
|                                                    |                               | AU 2006322364 A1                  | 14-06-2007                    |
|                                                    |                               | DE 102005057924 A1                | 06-06-2007                    |
| -----                                              |                               |                                   |                               |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137749- -00000-0000

Fecha: 2009-12-02 15:49:20 Dep. 2020 DIR NUEVASCR  
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios 159



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

## REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Katiza Tisza  
Firma Responsable

Fecha Dic. 2 - 2009

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)

[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)

Bogotá D C - Colombia