

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-138245- -00006-0000

Fecha: 2012-12-18 15:45:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 50**Ref: Expediente No. 09-138245****Solicitud de registro de patente de invención denominada
"INHIBIDORES DE QUINASA DERIVADOS DE LA 2-
BENCILPIRIDAZIN-3(2H)-ONA"****Solicitante: MERCK PATENT GMBH**

Yo **Luz Helena Adarve Gómez**, identificada como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderada de **MERCK PATENT GMBH**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta al Oficio No. **16716** que fue notificado por fijación en lista el 25 de Septiembre de 2012.

1. Respecto a las Reivindicaciones relativas a un uso o segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El Examinador ha objetado las reivindicaciones 17-25 de la solicitud debido a que éstas hacen referencia a usos, los cuales no son patentables de acuerdo con el Art. 14 de la Decisión 486. Con el fin de superar esta objeción se han eliminado las reivindicaciones 17-25 del nuevo capítulo reivindicatorio.

2. Respecto a las Objeciones a la Claridad del título.

El Examinador considera que el título es muy general y no define adecuadamente el objeto de la solicitud ni su alcance. Por esta razón, el título se modifica a "INHIBIDORES DE QUINASA DERIVADOS DE LA 2-BENCILPIRIDAZIN-3(2H)-ONA".

3. Respecto a las Objeciones a la Claridad y Concisión de las reivindicaciones (Art. 30 D486 y Art 22 PCT).

En el numeral 5 del oficio No. **16716**, se presentan las siguientes objeciones a la claridad de las reivindicaciones:

- El capítulo reivindicatorio no es claro ni conciso cuando utiliza términos tales como:
- *Het, Het¹*: porque no define el número de miembros que contiene el anillo.
 - *Heterociclo de 6 miembros insaturado, saturado o aromático con 1-4 átomos de N, O y/o S*, por el número de combinaciones a que dan lugar y se encuentran soportadas en el capítulo descriptivo.
 - *Alquilo con 1-10 átomos de C, Alquilo con 1-8 átomos de C*: por el número indeterminado de combinaciones a los que pueden dar lugar.
 - *1-7 átomos de H pueden estar remplazados por F, puede estar mono-, di, tri, tetra, o penta sustituido*: no son concisas porque no limitan el alcance la reivindicación, ni la definen de manera adecuada.
 - *Alquilo cíclico 3-7 átomos de C*: por el número indeterminado de combinaciones a los que pueden dar lugar.
 - *La utilización de los términos "m, n, p" se definen como 0, 1, 2, 3, 4*: por el número indeterminado de combinaciones a los que pueden dar lugar.
 - *El uso de términos tales como "derivados"*: no define las posibles estructuras químicas que lo pueden conformar, lo cual tampoco se puede deducir de la descripción. Se requiere al solicitante para este punto, eliminar este término del alcance del pliego reivindicatorio.
 - *El uso de términos tales como "solvatos, sales. Tautómeros y esteroisómeros"*: Es falta de claridad debido a que para determinar si un substrato particular formaría solvatos o hidratos requeriría la síntesis del substrato y someterlo a recristalización con una variedad de solventes, temperaturas y humedades y en el capítulo descriptivo no hay un ejemplo de trabajo de cualquier hidrato o solvato formado. Y no hay evidencia de que tales compuestos existan. Se requiere al solicitante para este punto, eliminar este término del alcance del pliego reivindicatorio.
- La reivindicación 15 consiste en un proceso para preparar compuestos de fórmula (I), sin embargo, no se encuentra adecuadamente definida ya que no menciona características esenciales de un proceso tales como: condiciones, solventes, uso de catalizadores y temperaturas. Se sugiere al solicitante definir el proceso de manera inequívoca, teniendo en cuenta las observaciones realizadas.

- Las reivindicaciones 26 y 27 no son concisas cuando hacen uso de la expresión "otro principio activo medicamentoso", puesto que da lugar a todos aquellos compuestos que tienen actividad farmacológica, lo cual va más allá del alcance de la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a aquellos principios activos medicamentosos que se encuentran debidamente soportados en el capítulo descriptivo.

Con el fin de superar las objeciones presentadas con respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones, **es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por solo 3 reivindicaciones**, que encuentran su debido sustento en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas, sin que ello conlleve ampliación de la invención.

A continuación se explicará cómo este nuevo capítulo reivindicatorio busca superar cada una de las objeciones expuestas previamente:

- Las objeciones a la claridad y a la concisión del capítulo reivindicatorio se han solucionado de la siguiente manera:
 - o Las posibilidades para los términos Het y Het¹ se han reducido a un número más reducido de compuestos donde el número de miembros que contiene el anillo es completamente claro.
 - o El término "heterociclo" se ha eliminado del nuevo capítulo reivindicatorio.
 - o A fue especificado a un alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, y está debidamente sustentado en la memoria descriptiva.
 - o El término "1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F" se especificó a únicamente estar sustituido por F o Cl.
 - o El término "Alquilo cíclico" se ha eliminado del nuevo capítulo reivindicatorio.
 - o Los significados de m, n y p se mantienen dado que están debidamente sustentados en los diversos ejemplos de la presente solicitud.
 - o El término "derivados" se ha eliminado del nuevo capítulo reivindicatorio
 - o Finalmente, el Solicitante no acepta eliminar términos tales como "solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros", cuyos significados son bien conocidos por una persona versada en la técnica. Dichos términos han sido suficientemente descritos en el Capítulo Descriptivo. Se hace referencia a continuación, a las páginas en las cuales se puede localizar

en la descripción consignada inicialmente, la definición de los diversos términos objetados. A saber:

- Solvatos: página 14, líneas 8-12
 - Estereoisómeros: página 16, líneas 3-4
 - Sales: páginas 37 y siguientes, y en lo dispuesto en los ejemplos de trabajo proporcionados
- En relación con la objeción planteada a la reivindicación 15, es pertinente mencionar que esta reivindicación se ha eliminado de las nuevas reivindicaciones.
- Así mismo, con el fin de superar las objeciones realizadas a las reivindicaciones 26 y 27, éstas se han eliminado.

4. Con respecto a la Determinación del Estado de la Técnica y a la alegada falta de Novedad.

En los numerales 6, 7 y 8 del oficio citado, ese Despacho concluye que las reivindicaciones 2-11, 16, 26 y 27 de la presente solicitud de patente carecen de novedad frente a las enseñanzas del documento **US20080293719 (D1) o su equivalente PCT/EP2006/010668 (D1')**, las reivindicaciones 13-14 carecen de nivel inventivo frente a las enseñanzas del documento **US20080293719 (D1) o su equivalente PCT/EP2006/010668 (D1')** y la reivindicación 14 carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas del documento **"Current medicinal chemistry Bioisoterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design" (D2).**

En este sentido, se debe mencionar que el Solicitante ha decidido únicamente proteger lo revelado en las reivindicaciones 13, 14 y 16 inicialmente presentadas (nuevas reivindicaciones 1, 2 y 3, respectivamente).

Las nuevas reivindicaciones son completamente novedosas e inventivas por las siguientes razones.

El documento citado D1, describe compuestos inhibidores de MET Quinasa, en el que un anillo de fenilo es sustituido por un heterociclo, por ejemplo, A122 o A123 (página 100-D1'). En D1, este heterociclo es denominado Het1 (fórmula I, página 128-129 – D1'). De manera equivalente, Het1 corresponde al radical R2 de la presente solicitud.

Sin embargo, Het1 en D1 representa a un heterociclo, que puede ser sustituido por A, OA, OH, Hal y / o = O (D1', Reivindicación 1, página 129). Mientras que dichos sustitutos, incluyendo H (heterociclo no sustituido) han sido eliminados de la definición de R2 en la presente solicitud. Por lo tanto, el sustituyente R2 en la

Fórmula I de la presente solicitud es ahora un heterociclo, el cual puede ser mono, di o tri sustituido por otros sustituyentes, lo cual no puede ser deducido de manera obvia a partir de lo dispuesto en D1, ni a partir de la técnica del bioisosterismo revelada en D2.

Por consiguiente, tanto la nueva reivindicación 1, como los compuestos específicos de la nueva reivindicación 2 que cumplen con las características de la reivindicación 1 y el medicamento de la nueva reivindicación 3, que contiene los compuestos divulgados, son completamente novedosos e inventivos.

Por otro lado, se anexa un reporte farmacológico para demostrar de manera aún más evidente, que ni el documento D1, ni el documento D2, afectan el nivel inventivo de la presente solicitud. Este reporte farmacológico, muestra información sobre los datos IC50 para algunos compuestos representativos de la presente solicitud en comparación con los dos compuestos (A122 & A123) encontrados en el documento D1. El valor denominado IC50, es una medida utilizada para medir la inhibición de la MET Quinasa, donde a menor valor, mayor actividad.

De forma contundente, la modificación del sustituto R2 conlleva a los compuestos de la presente solicitud a una actividad significativamente mayor que los compuestos del documento D1. Esta actividad significativamente mayor se puede ver reflejada en que las concentraciones IC50 de los compuestos reivindicados en la presente solicitud son dos órdenes de magnitud menor a aquellos mencionados en D1 (Anexo 2. Reporte farmacológico).

Lo anterior significa que las diferencias en R2 hacen novedosa la solicitud respecto a D1, ya que las posibilidades de estos sustitutos no se encuentran como materia común en estos documentos.

Adicionalmente, dichas diferencias hacen inventiva la solicitud respecto a D1, debido a que se ha demostrado un efecto técnico con una mejor actividad, en comparación con los compuestos en el estado de la técnica.

Finalmente, las diferencias en el sustituto R2 hacen completamente novedosa e inventiva la solicitud respecto a D2. Esto sucede ya que dicho antecedente revela una técnica para desarrollar análogos de sustancias que se espera tengan actividad similar. Sin embargo, es claro que los sustituyentes de la presente solicitud no son obvios a partir de D2 y además no dan lugar a sustancias con actividad similar, sino a compuestos con una actividad mucho mejor y significativamente superior, lo cual cumple con los requisitos para que la solicitud sea inventiva.

5. Conclusión

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones de la presente solicitud de patente y las aclaraciones presentadas a lo largo del presente escrito, permiten superar completamente las objeciones realizadas a la claridad de las reivindicaciones, por lo cual, la presente solicitud cumple a cabalidad las exigencias establecidas por el artículo 30 de la Decisión 486 y el artículo 22 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT, según los requerimientos del examinador.

De otra parte, los argumentos expuestos en el numeral 4 del presente escrito, ponen de manifiesto de una manera clara y contundente, que lo revelado en las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud, resulta completamente NOVEDOSO E INVENTIVO sobre las enseñanzas del estado del arte más cercano representado por el documento D1 Y D2. Por consiguiente, no se puede derivar la inexistencia de los requisitos de ley para la concesión del privilegio de patentabilidad.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho, proceder con la revisión de las modificaciones y de los argumentos aquí presentados, para conceder el privilegio de patente solicitado para la materia objeto de las 3 reivindicaciones ahora presentadas en el capítulo reivindicatorio modificado, y que de subsistir alguna duda o inquietud con respecto a la patentabilidad de la presente invención, a pesar de las modificaciones y argumentos técnicos ahora presentados, sin apartarse del espíritu inventivo originalmente revelado en la solicitud internacional, se le brinde la oportunidad al solicitante de aclararla o de limitar aún más la invención, mediante la emisión de un segundo examen de fondo, teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se somete a revisión, antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho, de conformidad con lo dispuesto en 1.2.2.5.1 del artículo primero de la Resolución 54093 de 2012.

6. Anexos

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.
- Reporte Farmacológico

7. Petición

Solicito al Despacho que proceda a emitir un segundo examen de fondo sobre el nuevo capítulo reivindicatorio, en el evento en que el examinador considere que pese a las modificaciones presentadas, aún persisten las objeciones planteadas.

Atentamente,



Luz Helena Adarve Gómez

c.c. 41.575.435 de Bogotá

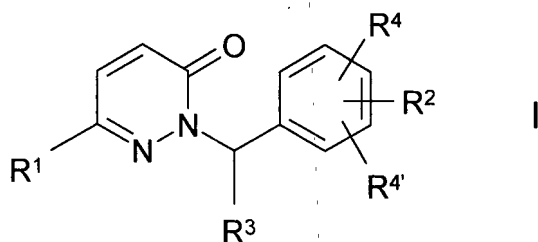
t.p. 14.884C.S.J.

JFL

f. p-483

NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Compuestos de la fórmula I



en donde

R^1 es Ar o Het,

R^2 es pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, [1,3]oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales es mono-, di- o trisustituido con $N=CR^3N(R^3)_2$, CN, $COOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_pOR^3$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nC\equiv C[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN^+O^-(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nHet$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nNR^3COOA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$, COHet, $CH=CH-COOR^3$, y/u $CH=CH-N(R^3)_2$,

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

$R^4, R^{4'}$ es H,

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

Het es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo[1,3]dioxolilo, indazolilo, aza-

biciclo[3,2,1]octilo, aza-biciclo[2,2,2]octilo, imidazolidinilo, azepanilo o benzo[2,1,3]tiadiazolilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con A, CHO, COOR³, CON(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet¹, [C(R³)₂]_nOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹ y/u =O (oxígeno del carbonilo), y en donde un nitrógeno del anillo puede estar oxidado,

Het¹ es pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina no sustituida o mono- o disustituida con A y/u =O (oxígeno del carbonilo),

A es alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

Hal es F, Cl, Br o I,

m es 0, 1 ó 2,

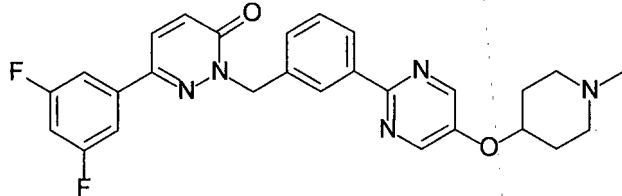
n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

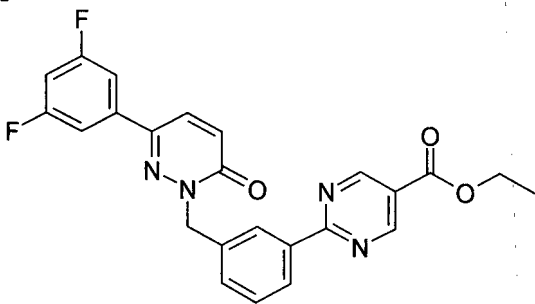
p 1, 2, 3 ó 4,

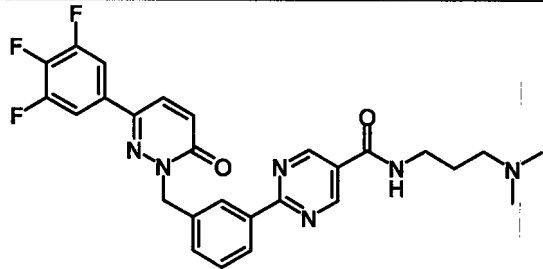
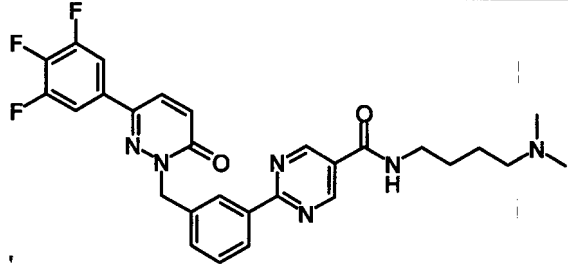
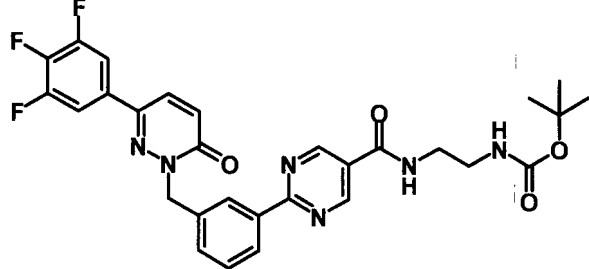
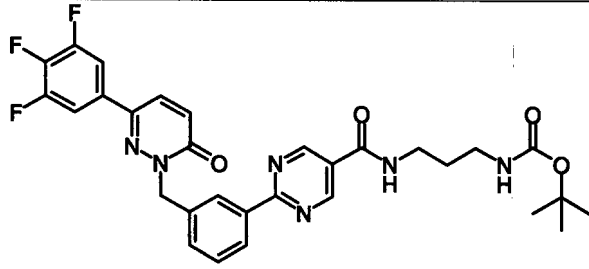
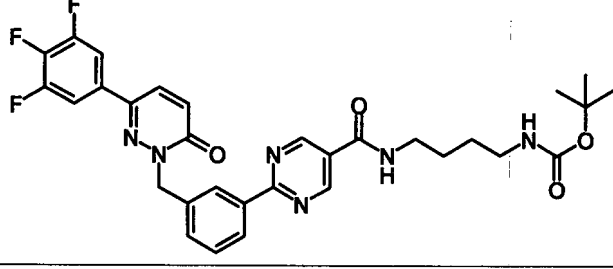
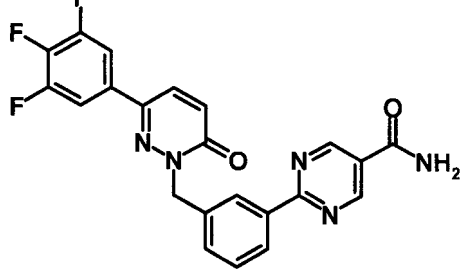
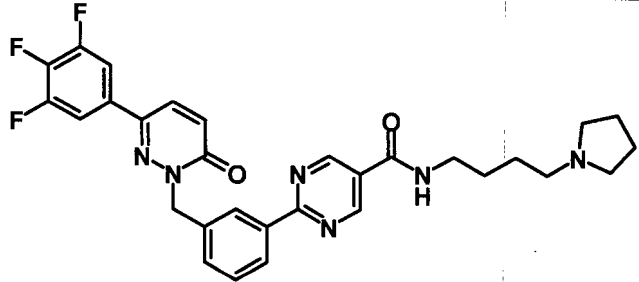
así como sus, solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

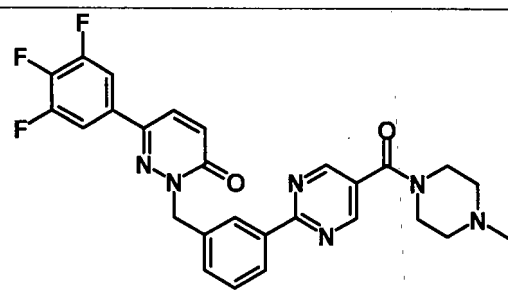
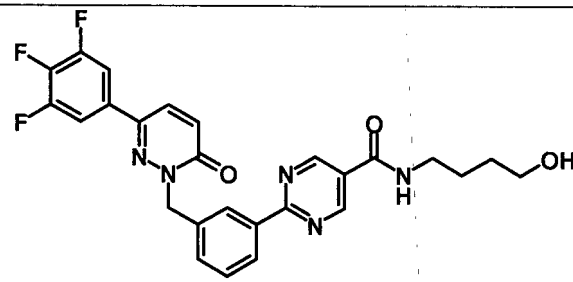
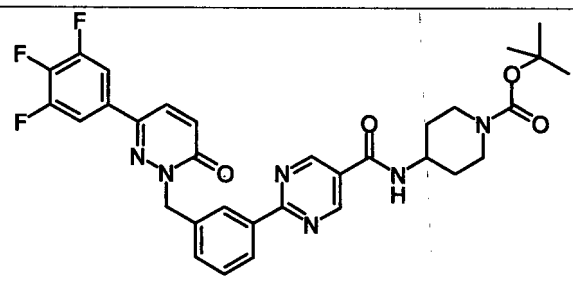
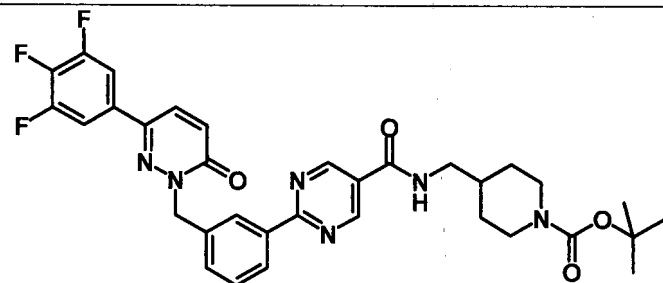
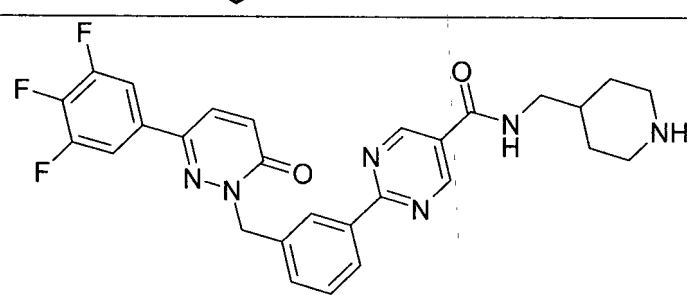
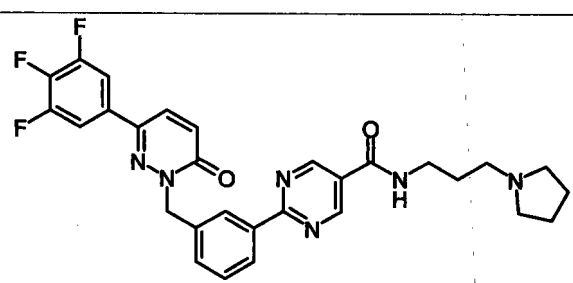
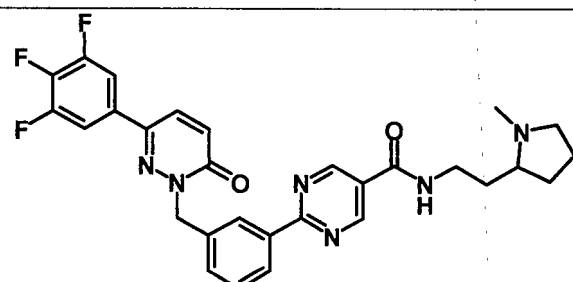
2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo

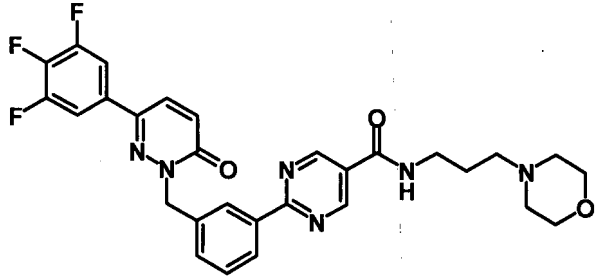
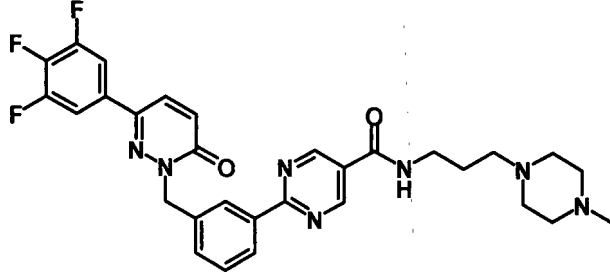
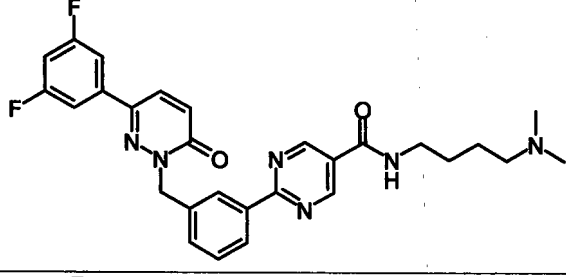
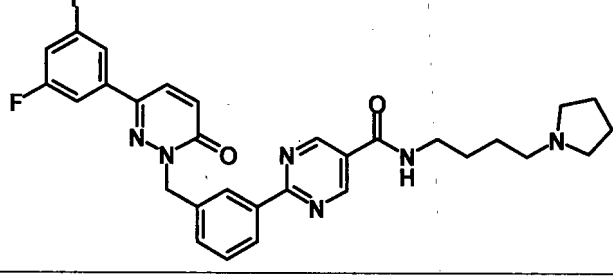
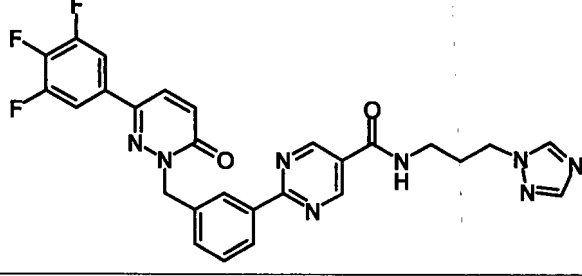
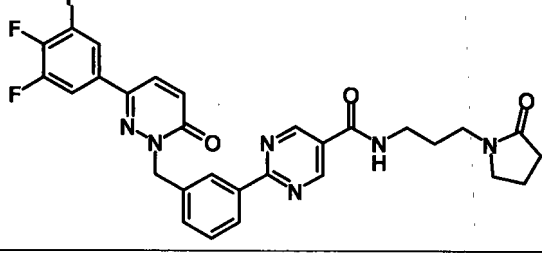
N.º	Nombre y/o estructura
"A11"	2-[3-(5-aminopiridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona
"A12"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(4-metil-

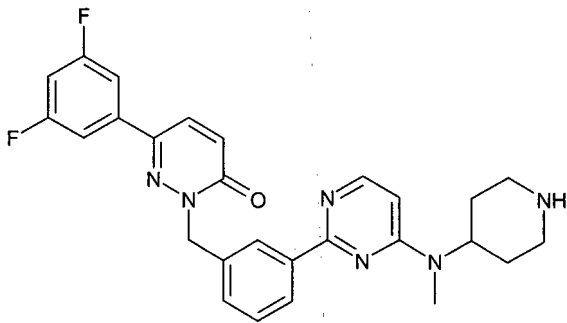
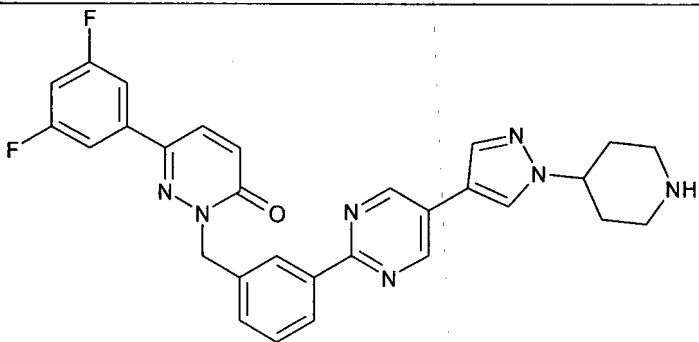
	piperazin-1-il)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A13"	6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A14"	6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A16"	N'-(2-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-N,N-dimetil-formamidina
"A17"	2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona
"A18"	6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A19"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A20"	2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A22"	6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A23"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A24"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A26"	6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(1-metil-1H-

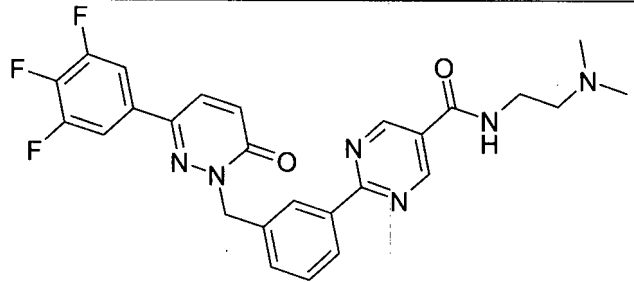
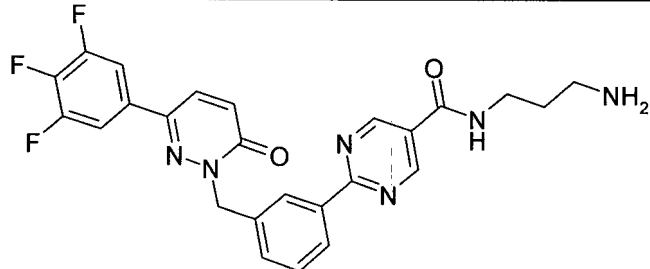
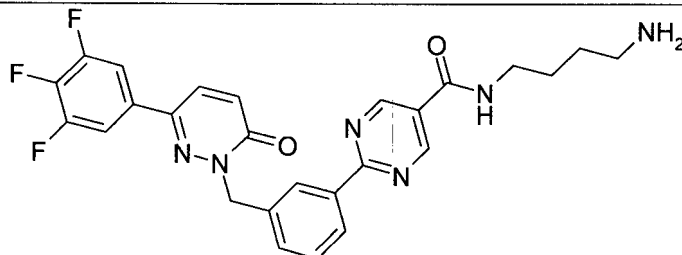
	pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A27"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A28"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[6-(3-dimetilamino-propoxi)-piridazin-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A29"	éster etílico del ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico
"A30"	éster etílico del ácido 2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico 
"A31"	ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico
"A32"	ácido 2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico
"A33"	ácido (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico

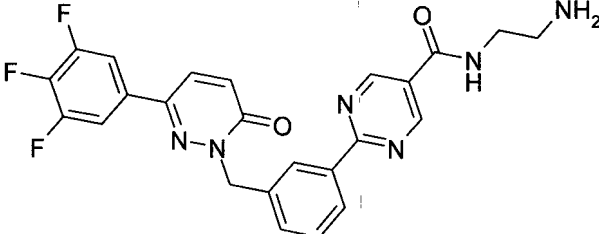
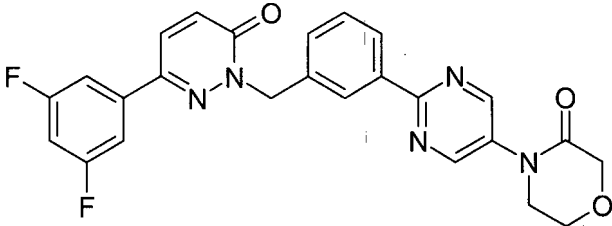
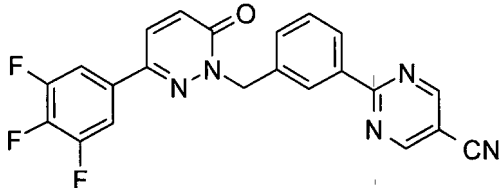
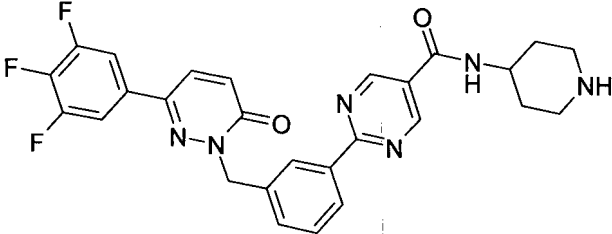
"A34"	
"A35"	
"A36"	
"A37"	
"A38"	
"A39"	
"A40"	

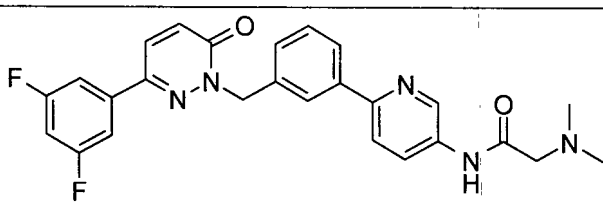
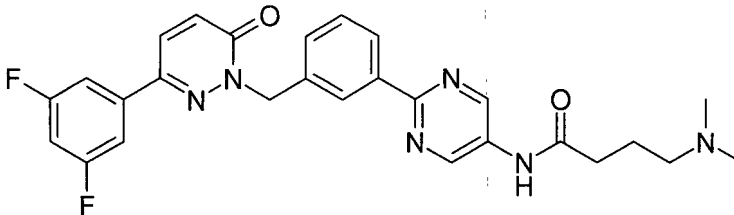
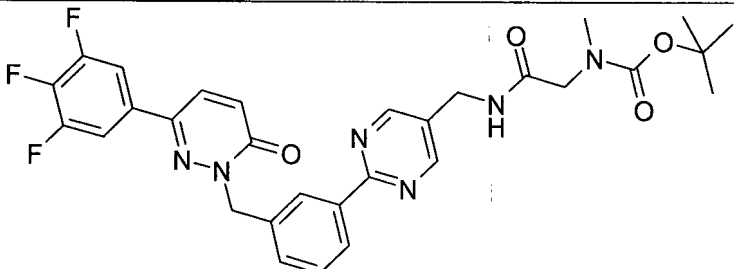
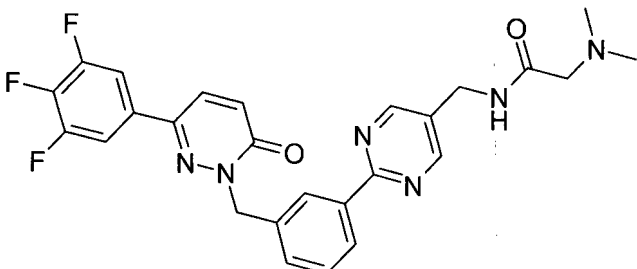
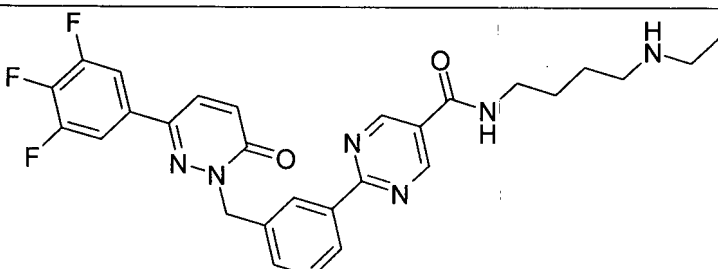
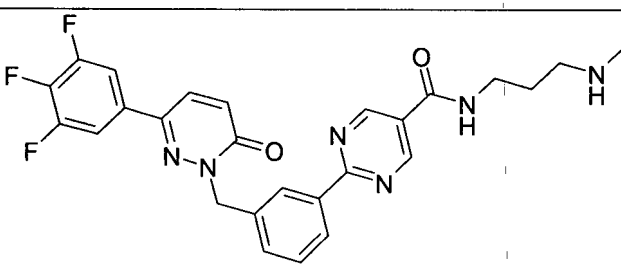
"A41"	 <chem>CN1CCN(C1)C(=O)c2ncnc3c2Cc4ccccc4n3c5cc(F)c(F)c(F)c5</chem>
"A42"	 <chem>OCCCC(=O)c2ncnc3c2Cc4ccccc4n3c5cc(F)c(F)c(F)c5</chem>
"A43"	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(C1)C(=O)c2ncnc3c2Cc4ccccc4n3c5cc(F)c(F)c(F)c5</chem>
"A44"	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(C1)C(=O)c2ncnc3c2Cc4ccccc4n3c5cc(F)c(F)c(F)c5</chem>
"A44a"	 <chem>C1CCNCC1C(=O)c2ncnc3c2Cc4ccccc4n3c5cc(F)c(F)c(F)c5</chem>
"A45"	 <chem>C1CCN1C(=O)c2ncnc3c2Cc4ccccc4n3c5cc(F)c(F)c(F)c5</chem>
"A46"	 <chem>CN1CC[C@H]1C(=O)c2ncnc3c2Cc4ccccc4n3c5cc(F)c(F)c(F)c5</chem>

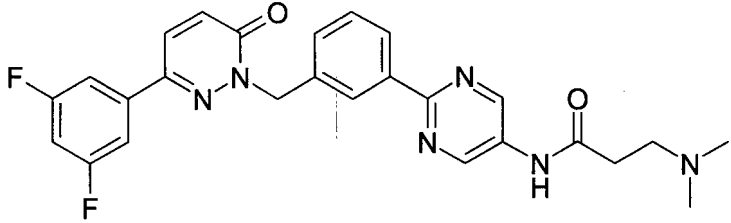
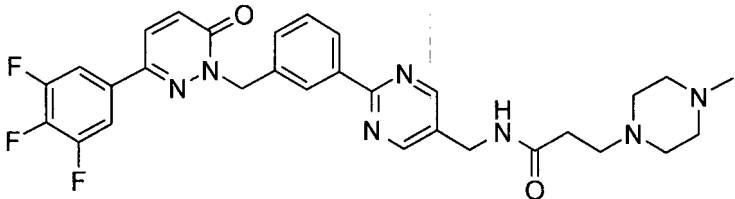
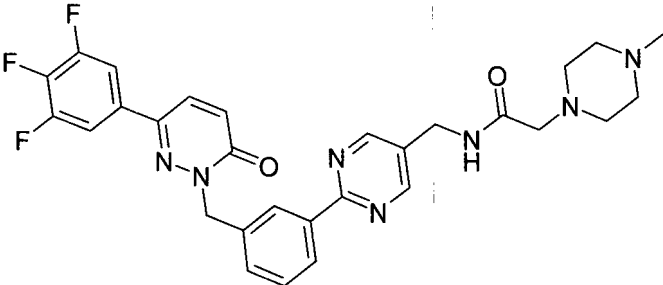
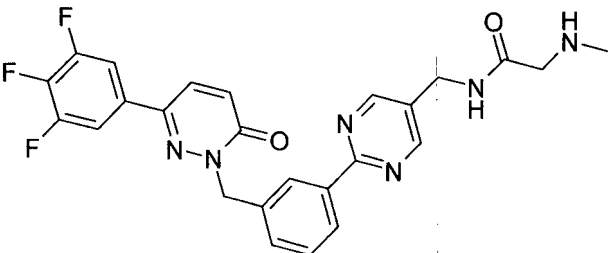
"A47"	
"A48"	
"A49"	
"A50"	
"A51"	ácido [2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H- piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5- carboxílico
"A52"	
"A53"	
"A54"	2-[3-(5-cloro-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5- trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona

"A55"	4-{1-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-N-(3-piperidin-1-il-propil)-benzamida
"A56"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A57"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A58"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(5-dimetilaminometil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A59"	6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[4-(metil-piperidin-4-il-amino)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A60"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A63"	
"A64"	2-{3-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona

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

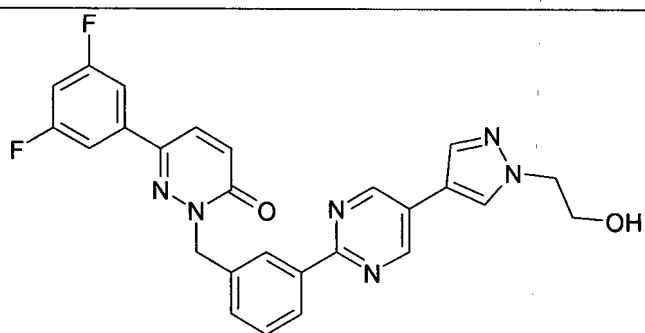
"A74"	
"A75"	4-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-morfolin-3-ona 
"A76"	N'-(2-{3-[3-(3,4,5-trifluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-N,N-dimetil-formamidina
"A77"	2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carbonitrilo 
"A81"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A82"	2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona
"A84"	
"A85"	N-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-2-dimetilamino-acetamida

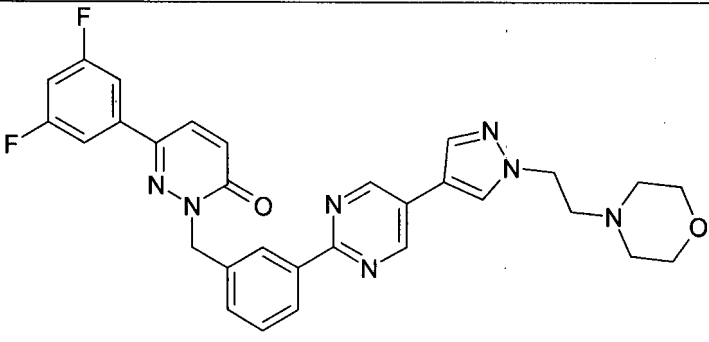
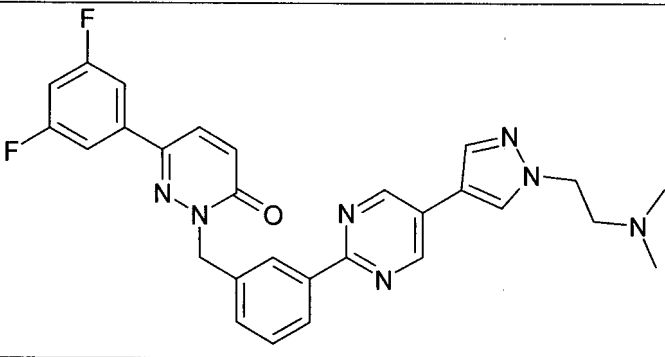
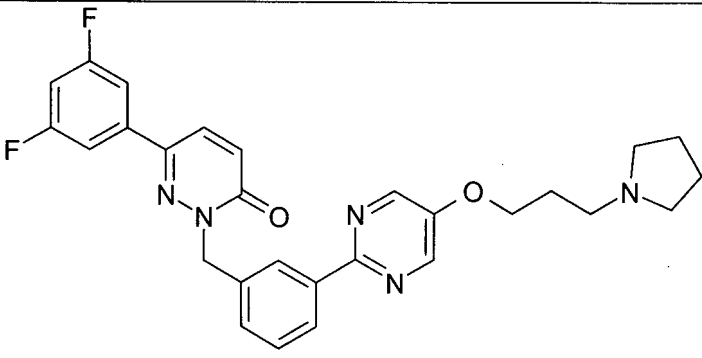
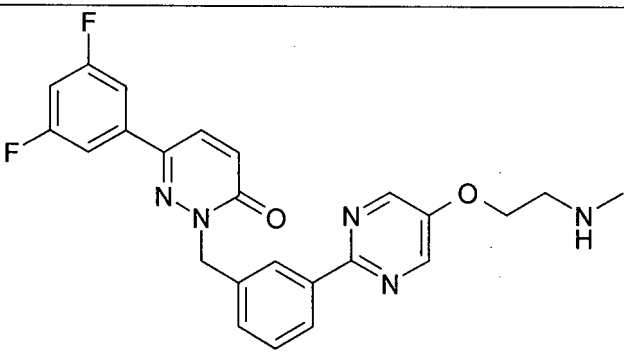
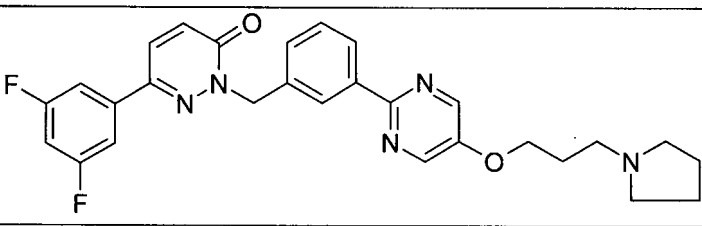
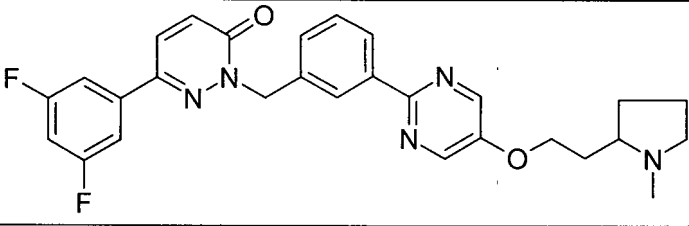
	
"A87"	N-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-phenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-4-dimetilamino-butiramida 
"A88"	
"A89"	
"A90"	
"A92"	
"A93"	2-[3-(5-aminometil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A95"	N-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-phenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-3-

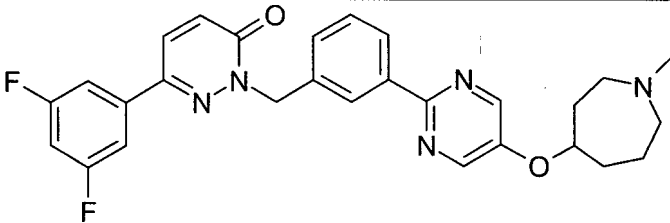
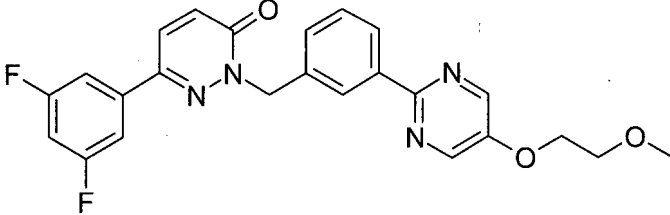
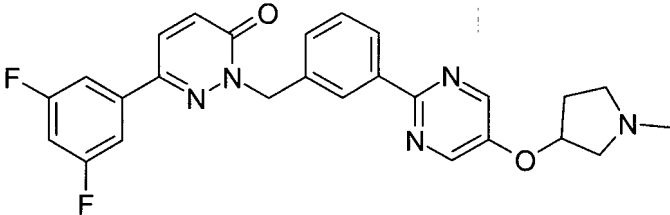
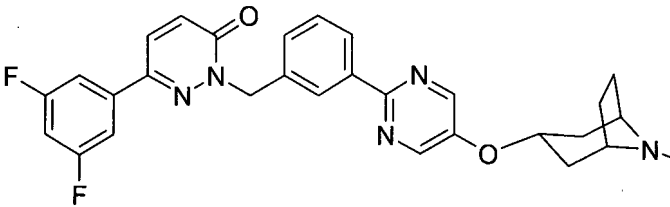
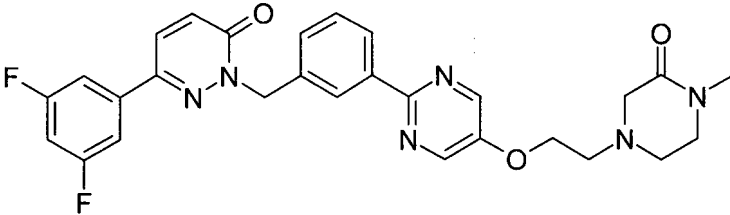
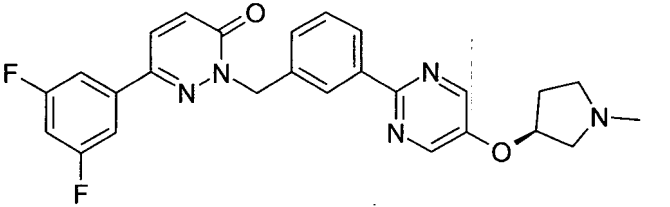
	dimetilamino-propionamida 
"A96"	3-(4-metil-piperazin-1-il)-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-propionamida 
"A97"	2-(4-metil-piperazin-1-il)-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-acetamida 
"A98"	2-metilamino-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-acetamida 
"A99"	3-dimetilamino-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-propionamida

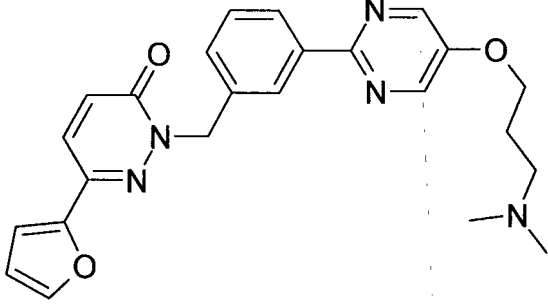
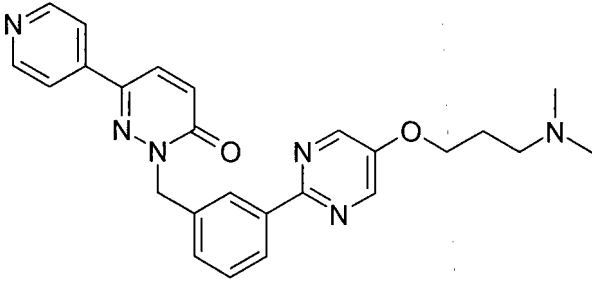
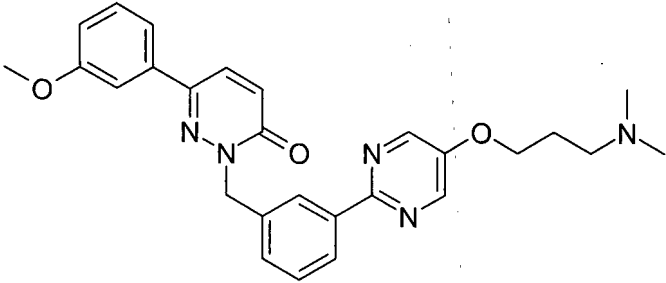
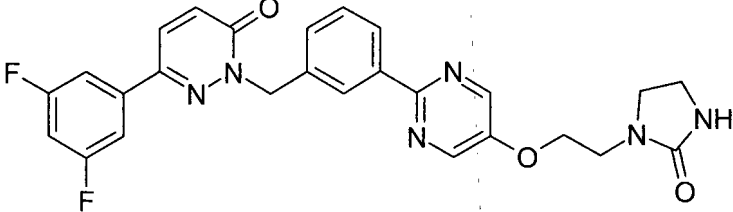
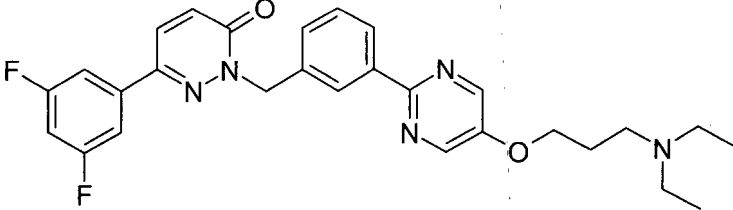
"A101"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(5-hidroxi-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A102"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A103"	
"A104"	
"A105"	
"A106"	

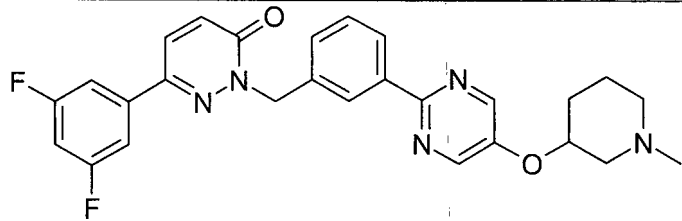
"A107"

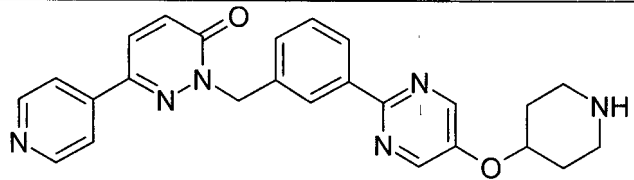
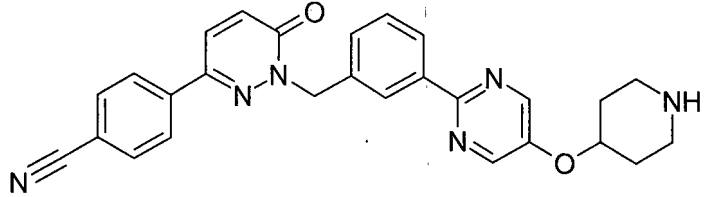
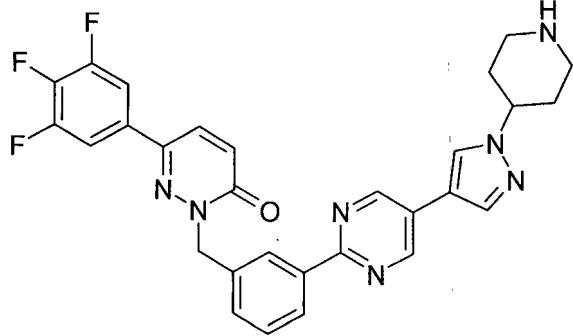


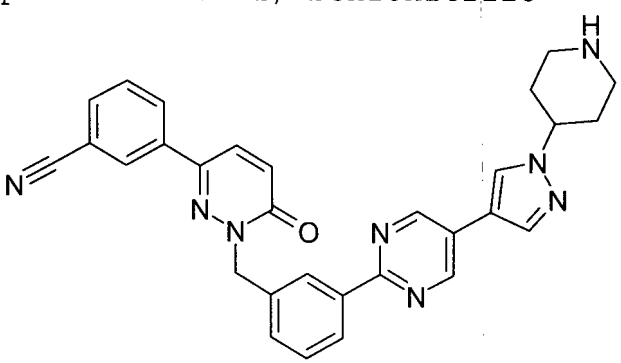
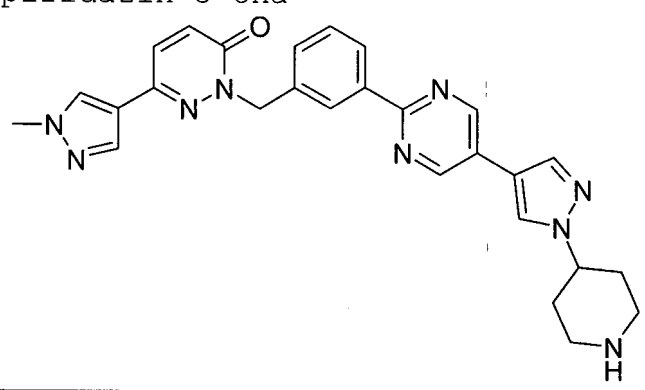
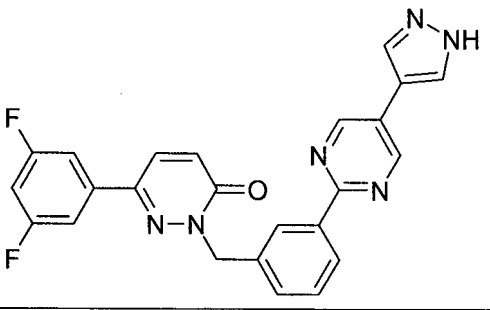
"A108"	
"A109"	
"A110"	
"A111"	
"A114"	
"A115"	

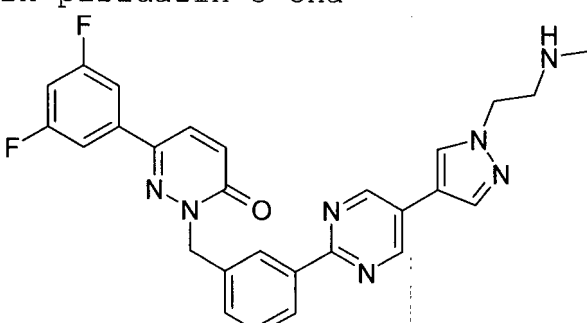
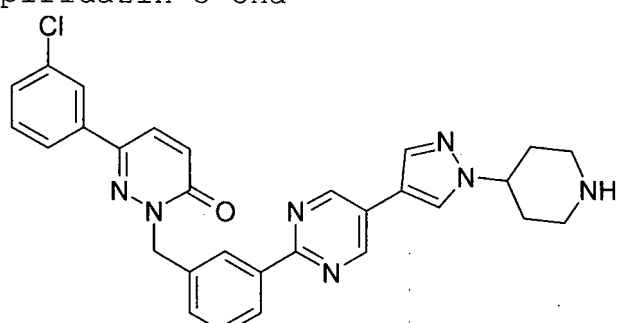
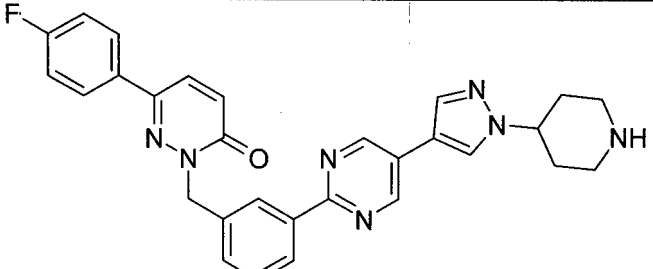
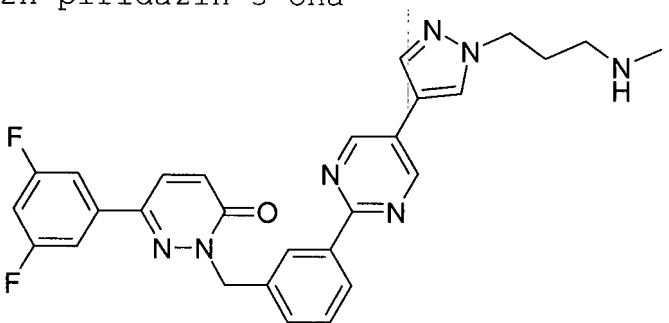
"A116"	
"A117"	
"A118"	
"A119"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A120"	
"A121"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A122"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona

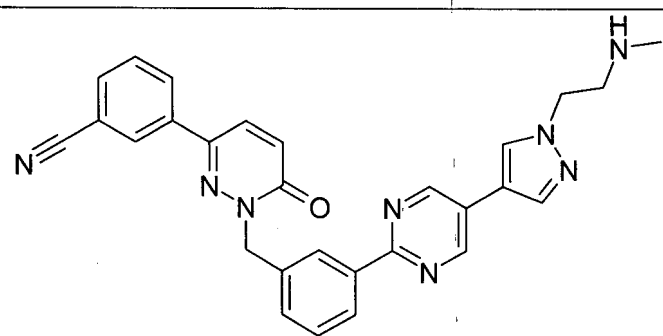
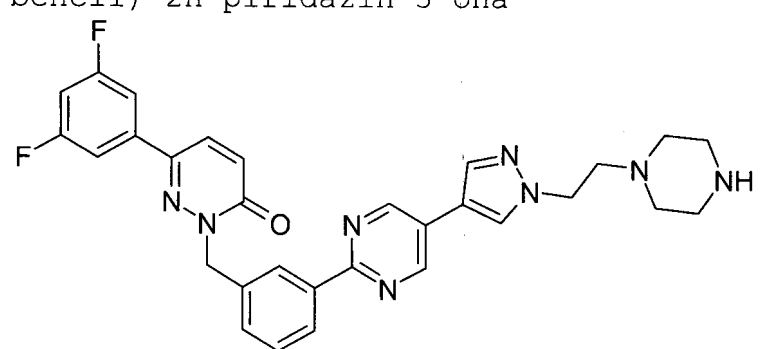
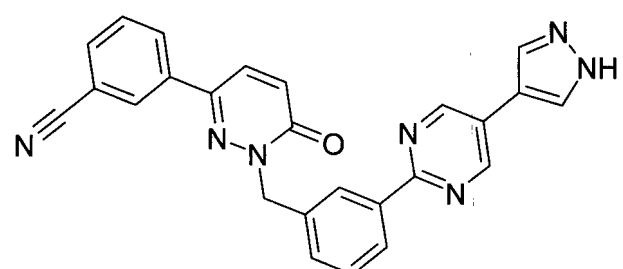
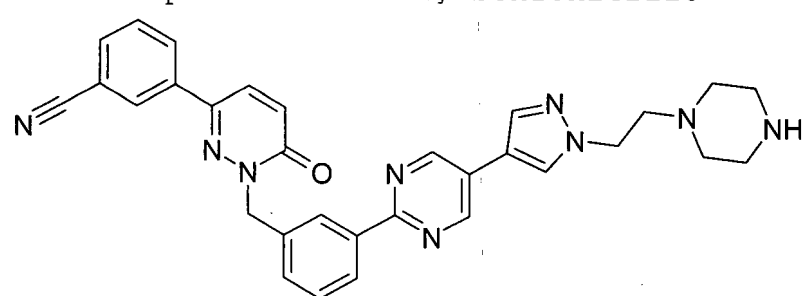
"A123"	
"A124"	
"A125"	
"A126"	
"A127"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A128"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A129"	
"A130"	clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona

"A131"	
"A132"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(4-metilamino-butoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A133"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-metilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A134"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A135"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-etilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A136"	2-{3-[5-(2-amino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A137"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A138"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A139"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A140"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A141"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A142"	2-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona

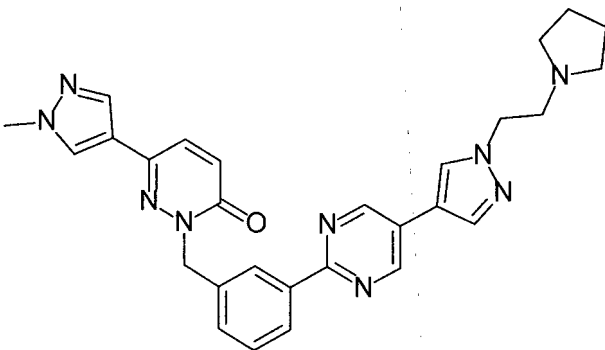
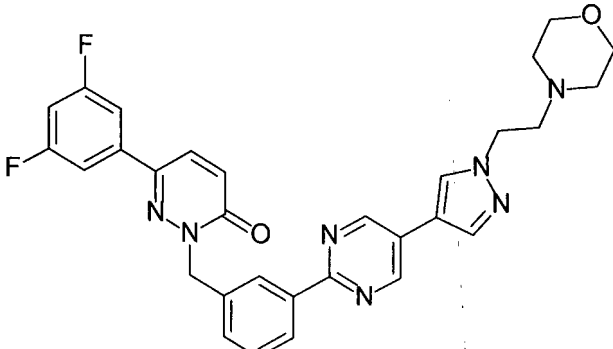
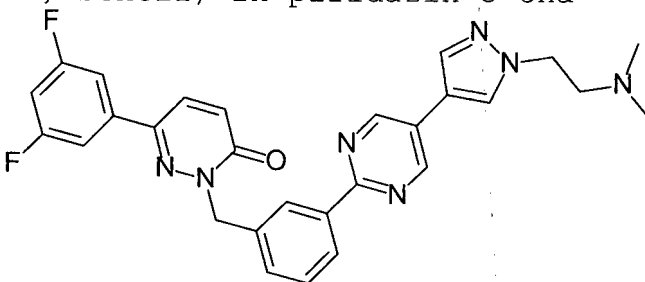
	
"A143"	4-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-iloxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo 
"A144"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-iloxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A145"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A146"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-iloxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A147"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A148"	6-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A149"	2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona 
"A150"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo

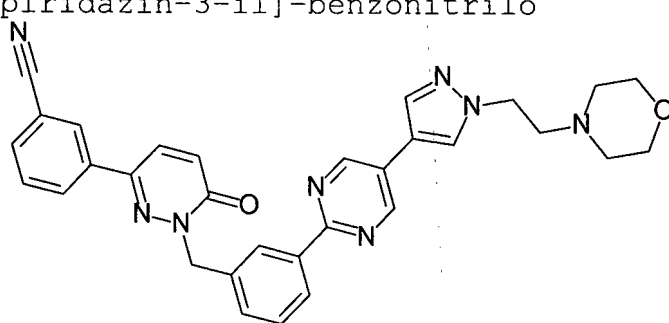
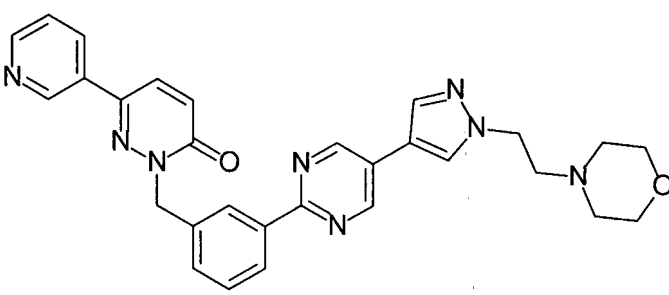
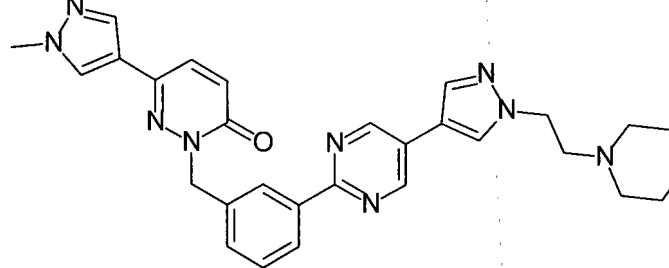
	il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro- piridazin-3-il)-benzonitrilo 
"A151"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A152"	6-(3-metoxi-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A153"	6-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A154"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A155"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-metilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-

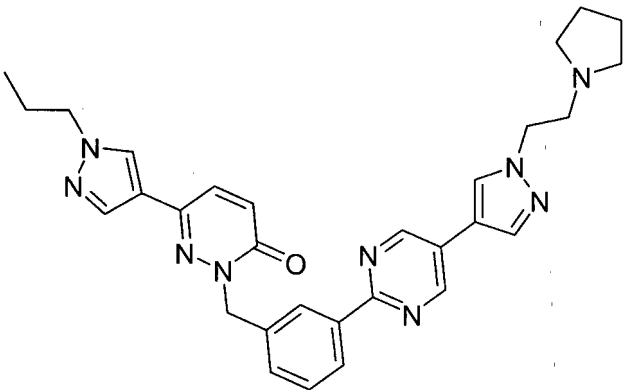
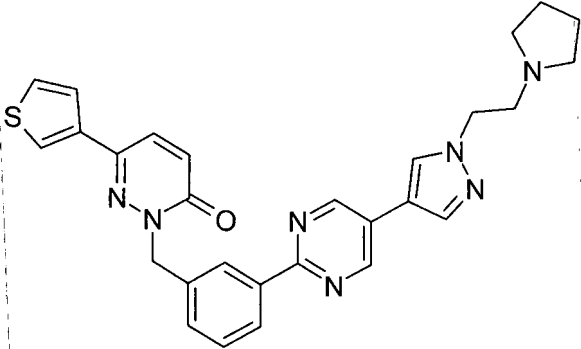
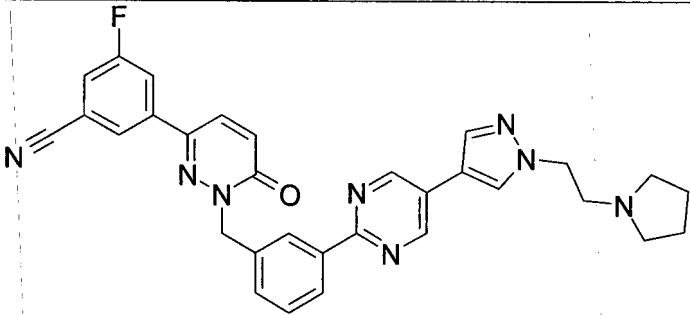
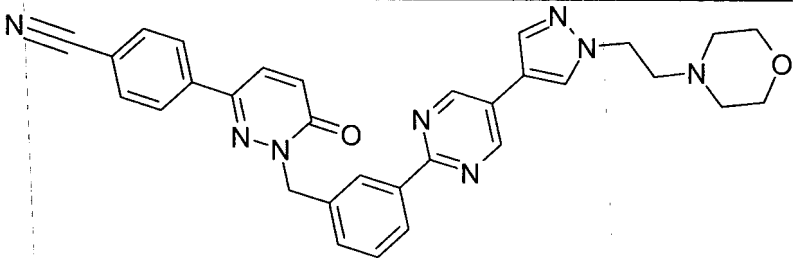
	2H-piridazin-3-ona 
"A156"	6-(3-cloro-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A157"	
"A158"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(3-metilamino-propil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 
"A159"	3-[1-(3-{5-[1-(2-metilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo

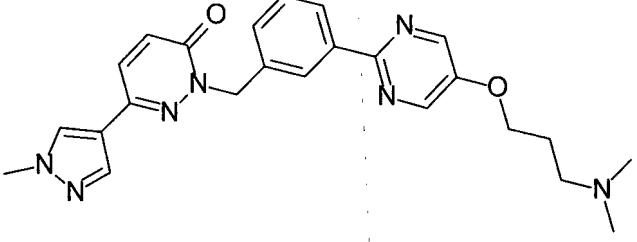
	
"A160"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 
"A161"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil)-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo 
"A162"	3-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo 
"A163"	(4-dimetilamino-butil)-amida del ácido 2-[3-(6-oxo-3-piridin-4-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-carboxílico

"A164"	(4-dimetilamino-butil)-amida del ácido 2-{3-[3-(4-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico
"A165"	
"A166"	
"A167"	
"A168"	

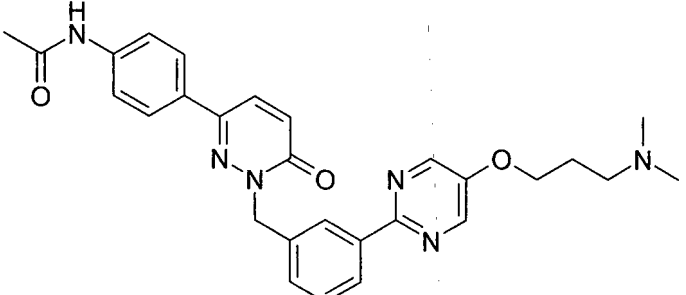
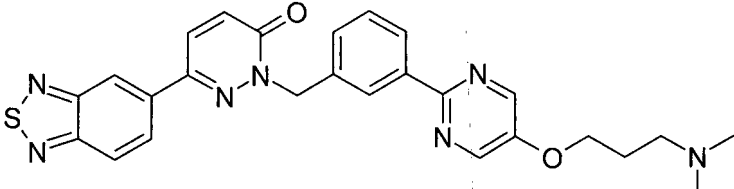
"A169"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 
"A170"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 
"A171"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 
"A172"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A173"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A174"	3-[1-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-

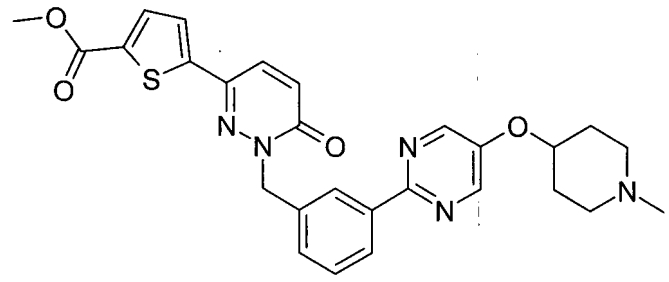
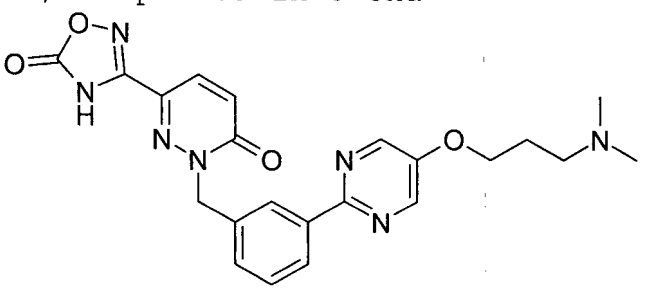
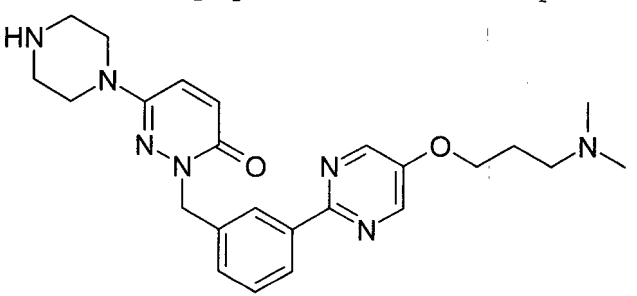
	4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo 
"A175"	2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-piridin-3-il-2H-piridazin-3-ona 
"A176"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 
"A177"	2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona
"A178"	6-(4-metansulfonil-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A179"	6-piridin-4-il-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A180"	4-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-

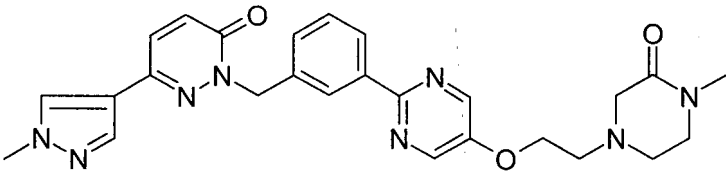
	
"A187"	2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-tiofen-3-il-2H-piridazin-3-ona 
"A188"	
"A188a"	
"A189"	3-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A190"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona

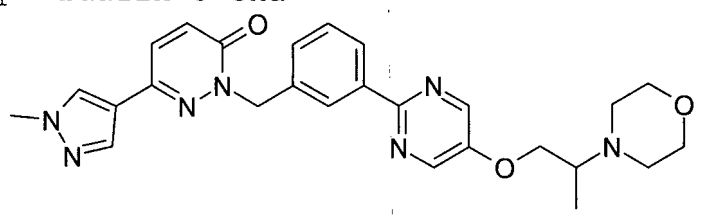
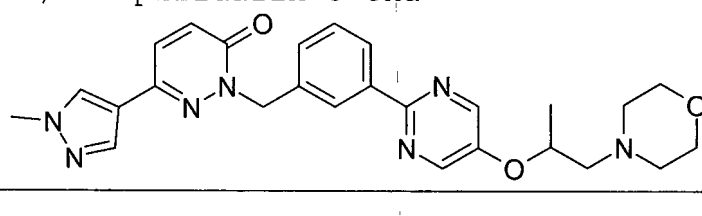
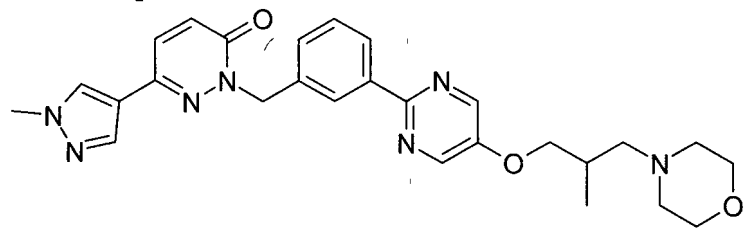
	
"A191"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3-fluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A192"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-tiazol-2-il-2H-piridazin-3-ona
"A193"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-fenil-2H-piridazin-3-ona
"A194"	4-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A195"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-p-tolil-2H-piridazin-3-ona
"A196"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(2H-pirazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona
"A197"	6-(3,4-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A198"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-metanesulfonil-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A199"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2H-piridazin-3-ona
"A200"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona
"A201"	6-(3-bromo-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A202"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-

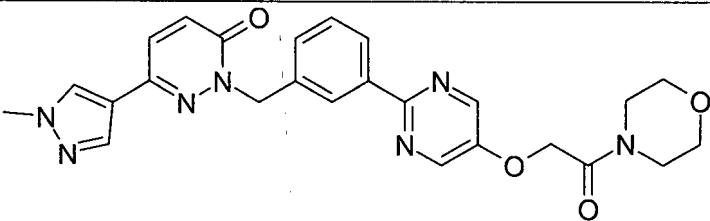
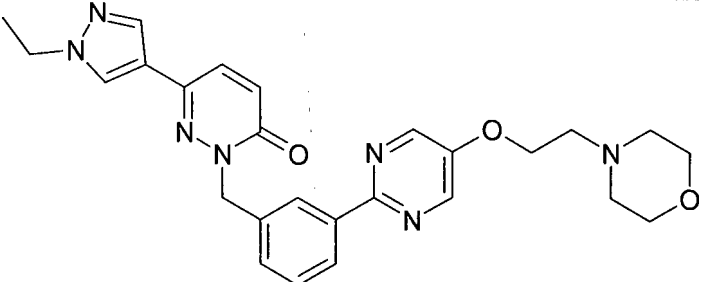
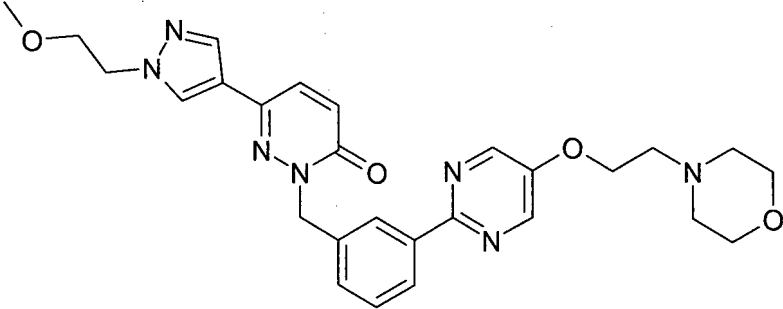
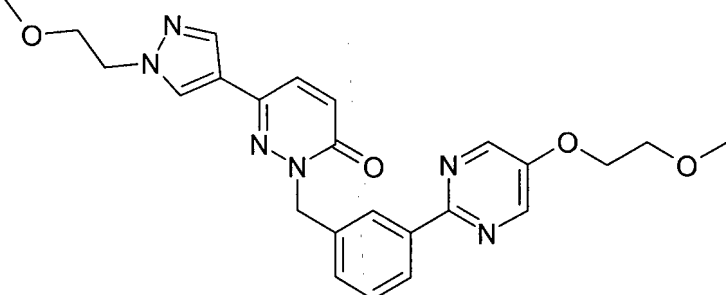
	bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A203"	6-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A204"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A205"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A206"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3-trifluormetil-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A207"	6-(3-cloro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A208"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piridin-3-il-2H-piridazin-3-ona
"A209"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A210"	6-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A211"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A212"	6-(4-cloro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A213"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-fluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona

"A214"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-tiofen-2-il-2H-piridazin-3-ona
"A215"	N-[4-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil]-acetamida 
"A216"	6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A217"	6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A218"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-furan-3-il-2H-piridazin-3-ona
"A219"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona
"A220"	4-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A221"	3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A222"	3-(1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-

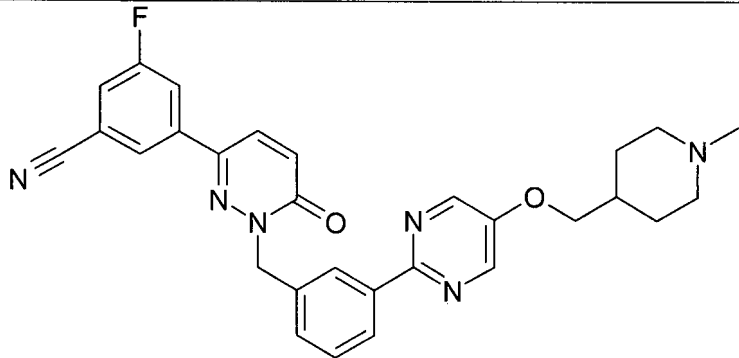
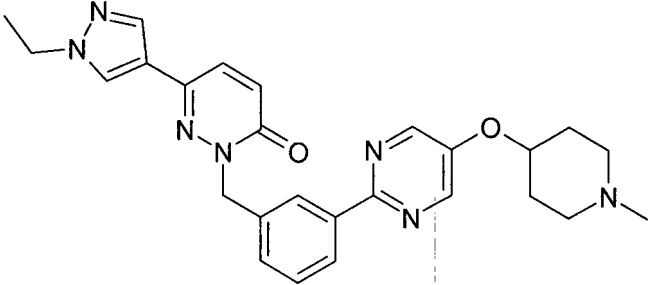
	il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A223"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona
"A224"	6-(4-metansulfonil-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A225"	éster metílico del ácido 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-carboxílico 
"A226"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A227"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona 
"A228"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piperazin-1-il-2H-piridazin-3-ona 

"A229"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoksi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A235"	6-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoksi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A237"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoksi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A238"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloksi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A240"	2-{3-[5-(3-metoksi-propoksi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A241"	2-{3-[5-(2-metoksi-etoksi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A242"	2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoksi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A243"	2-(3-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoksi]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A244"	2-(3-{5-[2-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-etoksi]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona  The chemical structure of compound A244 is a complex molecule. It features a central benzene ring. On the left side of the benzene ring, there is a 2-methyl-1H-pyrazol-4-yl group. On the right side, there is a 2-methyl-1H-pyrazol-4-yl group. The benzene ring is also substituted with a 2-methyl-1H-pyrazol-4-yl group at the top position and a 2-methyl-1H-pyrazol-4-yl group at the bottom position. The structure is symmetrical and includes several nitrogen and oxygen atoms.
"A245"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(3-morfolin-4-il-propoksi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona

"A246"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A247"	2-{3-[5-(1-metil-2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona 
"A248"	2-{3-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A249"	2-{3-[5-(2-metil-3-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona 
"A250"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A251"	2-[3-(5-etoxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A252"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona

	
"A253"	6-(3-cloro-fenil)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A254"	
"A255"	
"A256"	
"A257"	3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A259"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A260"	3-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzamida

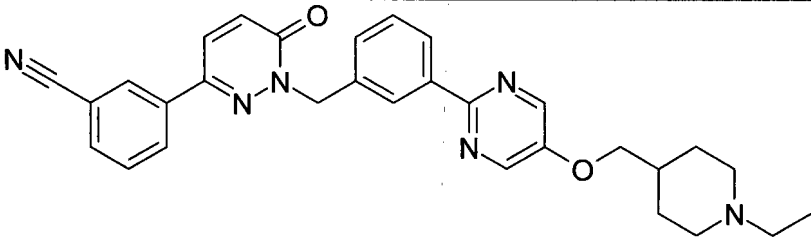
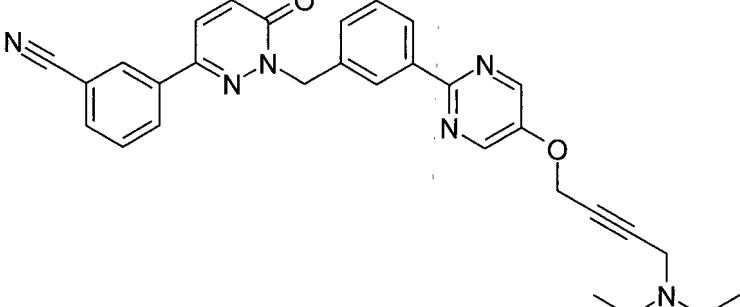
"A261"	
"A264"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A265"	éster ter-butílico del ácido 4-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloximetil)-piperidin-1-carboxílico
"A266"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A267"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A268"	3-(1-{3-[5-(3-metilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A269"	3-[1-(3-{5-[2-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo
"A270"	3-[1-(3-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo
"A271"	3-(1-{3-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-

	benzonitrilo
"A272"	3-(1-{3-[5-(3-metoxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A273"	6-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A274"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A275"	6-(3-cloro-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A276"	
"A276a"	
"A277"	ácido 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-carboxílico
"A278"	amida del ácido 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-carboxílico
"A279"	metilamida del ácido 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-

	1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-carboxílico
"A280"	2-[3-(5-amino-pirazin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A282"	2-[3-(6-amino-piridazin-3-il)-bencil]-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A283"	éster metílico del ácido (E)-3-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-acrílico
"A284"	2-{3-[5-((E)-3-amino-propenil)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A285"	2-{3-[5-(3-amino-propil)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A286"	2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A287"	3-(1-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A288"	3-{6-oxo-1-[3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo
"A289"	6-(4-metansulfonil-fenil)-2-[3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A290"	4-{1-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo
"A291"	3-{1-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo
"A292"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A293"	2-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona

"A294"	2-{3-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A295"	3-(1-{3-[5-(3-hidroxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A296"	3-(1-{3-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A297"	2-{3-[5-(3-hidroxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A298"	3-[1-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo
"A299"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-2H-piridazin-3-ona
"A300"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-((R)-1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-2H-piridazin-3-ona
"A301"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-((S)-1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etil)-2H-piridazin-3-ona
"A302"	3-(1-{3-[5-(1-metil-1-oxi-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A303"	3-(1-{3-[5-(1-Formil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo

"A304"	
"A305"	
"A306"	
"A307"	
"A308"	
"A309"	
"A310"	
"A311"	
"A312"	

"A313"	
"A314"	

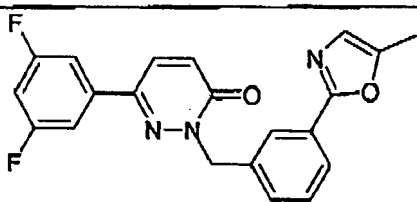
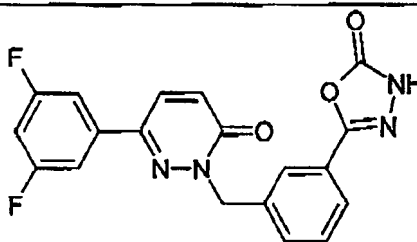
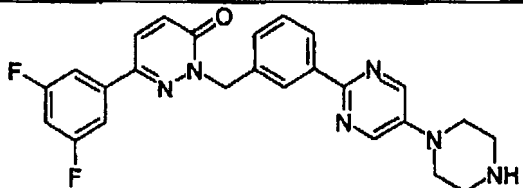
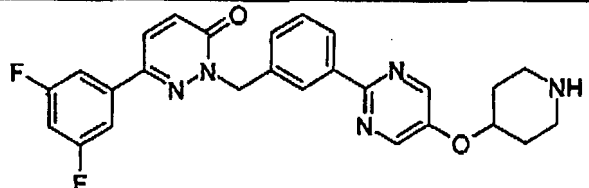
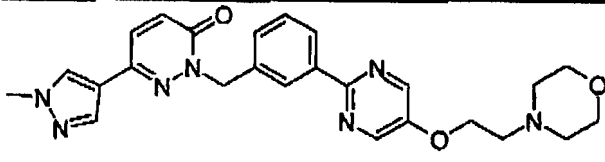
así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

3. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-2 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o coadyuvantes.

Pharmacological Report

The test data of the Pharmacological Report show the compounds tested and their IC_{50} -value.

The following IC_{50} values (concentration in mol/liter; i.e. 50 % inhibition of Met kinase) were obtained:

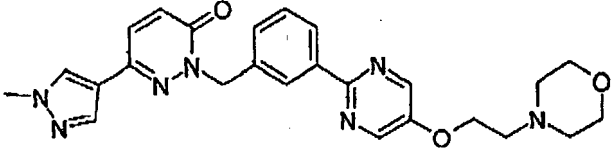
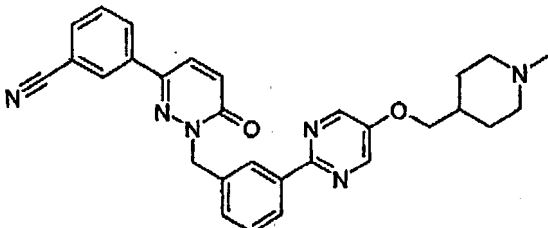
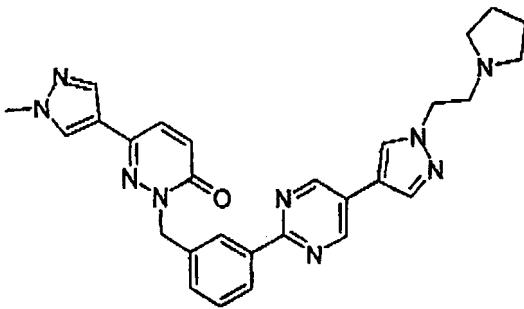
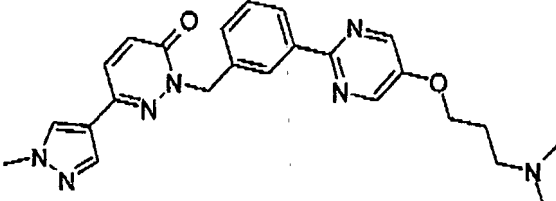
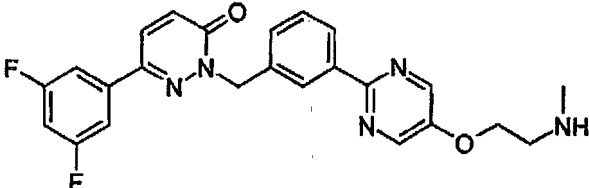
No.	structure	IC_{50} [mol/L]
"A122" from D1 (WO 2007/065518)		2.40 E-06 (cell)
"A123" from D1 (WO 2007/065518)		approx. 1.0 E-06 (enzyme)
"A19"	 hydrochloride	3.0 E-08 (cell)
"A102"	 hydrochloride	5.60 E-08 (cell)
"A229"		2.50 E-08 (cell)

12. NOV. 2012 12:05

MERCK KGAA

NR. 265 S. 58

raquel.heredia

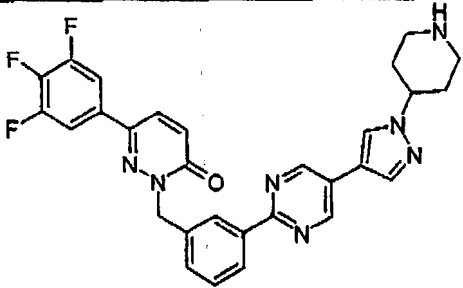
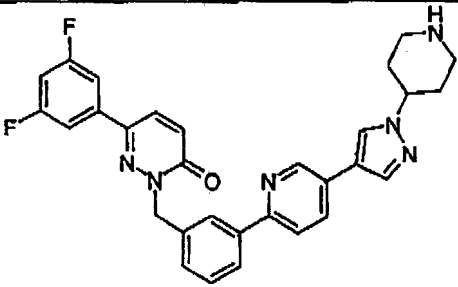
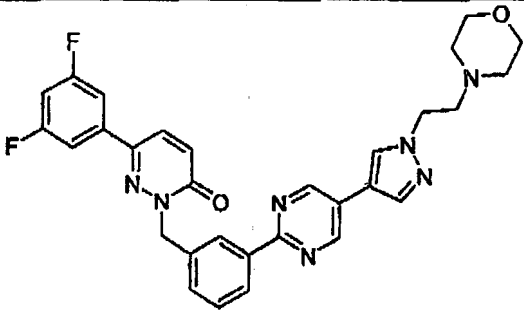
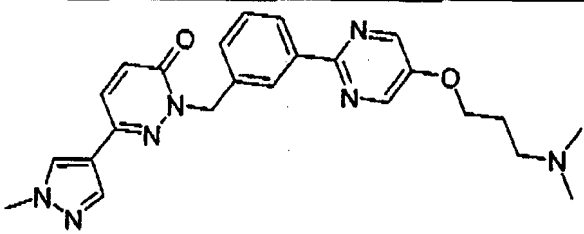
"A236"	 dihydrochloride	3.30 E-08 (cell)
"A257"		6.40 E-08 (cell)
"A169"		9.10 E-09 (cell)
"A209"		1.30 E-08
"A111"	 hydrochloride	1.60 E-07 (cell)

12. NOV. 2012 12:05

MERCK KGAA

NR. 265 S. 59

raquel.heredia

"A149"		4.10 E-08 (cell)
"A259"		3.60 E-08
"A170"		2.20 E-08
"A190"	 trifluoroacetate	1.80 E-08