Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

"SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO"
INVENTARIO

PCT

REGISTRO
PATENTE DE INVENCIÓN
PCT

EXPEDIENTE Nº 09-138245

TITULO: DERIVADOS DE PIRIDAZINONA

CLASIFICACION INTERNACIONAL: _____

SOLICITANTE: MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO: DARMSTADT, ALEMANIA

APODERADO: LUZ HELENA ADARVE GOMEZ

BOGOTÁ, D.C. _____

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-138245- -00000-0000

Fecha: 2009-12-03 14:44:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~367~~ 567

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	**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**	**IDENTIFICACION** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual _____ No 41575435 BTA TP 14884 C.S.J

④ **INVENTOR(ES) (72)**	Nombre:	1. Dieter Dorsch 2. Frank Stieber 3. Oliver Schadt 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/EP2008/003473 Fecha 29.04.2008
Publicación Internacional No. WO 2009/006959 A1 Fecha 15.01.2009

⑥ **Título(54):** **DERIVADOS DE PIRIDAZINONA**

⑦ **Clasificación Internacional (51):** C07D 403/14 C07D 413/14

⑧ **Prioridad** SI [X] NO [ ]

(33)País de Origen	(32)Fecha	(31)N° de Solicitud
ALEMANIA	12.07.2007	10 2007 032 507.1

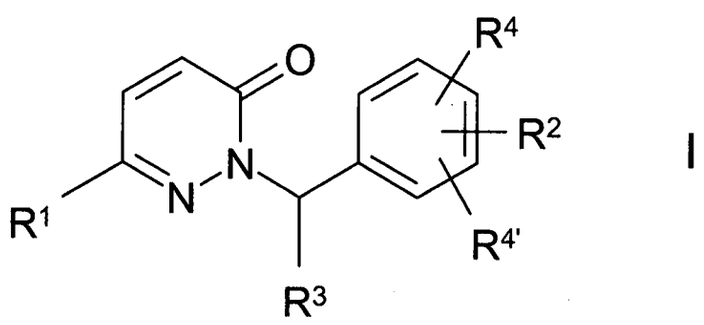
⑨ **Comprobante de Pago No.:** **09-87,618** **Fecha** **Nov 23, 2009**

P-483

⑩ **ANEXOS**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] 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



I

12 Solicito la Concesión de la patente,

NOMBRE: **LUZ HELENA ADARVE GOMEZ**

FIRMA:

C.C. 41575435 BTA T.P. 14.884 C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 87,618
FECHA : NOVIEMBRE 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-138245- -00000-0000
Fecha: 2009-12-03 14:44:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 367

***** C O N S I G N A C I O N *****

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

***** C O N C E P T O *****

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 :

CARDENAS Y CARDENAS
ABOGADOS

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 90,695
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-138245- -00000-0000

Fecha: 2009-12-03 14:44:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 367

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARDENAS Y CARDENAS P.I.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062764387	44530990	01/12/2009	2,854,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
9	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	225,000.00
		TOTAL : $	225,000.00

SON: DOSCIENTOS VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

ABOGADOS

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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) **Dieter Dorsch; Frank Stieber; Oliver Schadt; Andree Blaukat**

(74) Apoderado: LUZ HELENA ADARVE GOMEZ

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	32) ***Fecha***	(33) ***País***
	10 2007 032 507.1	**12.07.2007**	**DE**

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *29.04.2008*
No. de solicitud *PCT/EP2008/003473*

(87) Publicación internacional
Fecha: *15.01.2009*
N° publicación: ***WO 2009/006959 A1***

(54) Titulo: **DERIVADOS DE PIRIDAZINONA**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

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

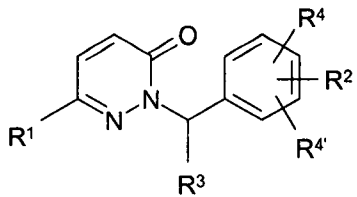
(72) Inventor(es) **Dieter Dorsch; Frank Stieber; Oliver Schadt; Andree Blaukat**

(74) Apoderado: LUZ HELENA ADARVE GOMEZ

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 32) ***Fecha*** (33) ***País***
10 2007 032507.1 **12.07.2007** **DE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 29.04.2008
No. de solicitud *PCT/EP2008/003473*

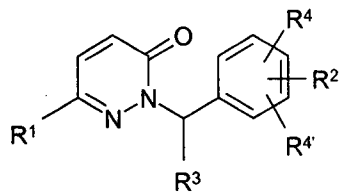
(87) Publicación internacional:
Fecha: *15.01.2009*
No. Publicación ***WO2009/006959 A1***



I

(54) Titulo: **DERIVADOS DE PIRIDAZINONA**

(57) Resumen:
Los compuestos de la fórmula I



I

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, son inhibidores de las tirosina quinasas, en especial de la Met–quinasa, y pueden utilizarse, por ejemplo, para el tratamiento de tumores.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 32) ***Fecha*** (33) ***País***
10 2007 032 507.1 **12.07.2007** **DE**

(51) Int Cl:

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

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

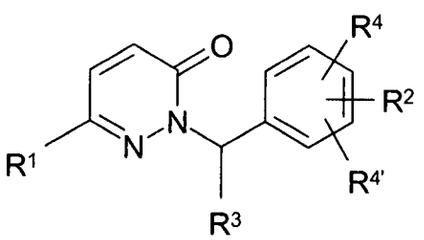
(74) Apoderado: **LUZ HELENA ADARVE GOMEZ**

(85) Fecha limite inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *29.04.2008*
No. de solicitud *PCT/EP2008/003473*

(87) Publicación internacional
Fecha: *15.01.2009*
N° publicación: ***WO 2009/006959 A1***

(54) Titulo: **DERIVADOS DE PIRIDAZINONA**

Resumen:
Los compuestos de la fórmula I



I

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, son inhibidores de las tirosina quinasas, en especial de la Met–quinasa, y pueden utilizarse, por ejemplo, para el tratamiento de tumores.

12229-P

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 (2.008), before me, Alexander Pfeiffer, Notary Public, appeared Dr. Hartmann and Dr. Horstmann of _____ 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 Martinez** and/or **James Valdiri Reyes** and/or **Luz Helena Adarve 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 _____

NOTARÍA 16 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CÍRCULO, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN.
24 NOV 2009
[illegible] FREDY SATIZABAL HURTADO
Notario 16 Encargado

5

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.

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN.
24 NOV 2009

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

NOTARIA 16 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CÍRCULO, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN.
24 NOV 2009

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.

NOTARIA 16 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CÍRCULO, HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN.
24 NOV 2009
FREDY SATIZABAL HURTADO
Notario 16 Encargado

Darmstadt, this 07 April 2008

ALEXANDER PFEIFFER NOTAR IN DARMSTADT

- 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

5. in Darmstadt 6. am 8. April 2008
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter 910 E 2/1 - 735/08
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

im Auftrag

Wellenreuther

Vorsitzender Richter

Der Präsident des Landgerichts in Darmstadt

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACION.
24 NOV 2009

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, Nº 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:

EL SUSCRITO CÓNSUL DE CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN.
24 NOV 2009

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. Sarmiento S.
Martha S. Sarmiento 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 traspasos, cambios de nombre o domicilio del titular, cancelación de acciones, renuncias 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.

NOTARÍA 16 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DE ESTE CÍRCULO, HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN.
24 NOV 2009

Martha S. Sarmiento 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

NOTARÍA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CÍRCULO, HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACION.
24 NOV 2009
JAIME FREDY SATIZABAL MORALES
Notario 16 Encargado

Martha S. Sarmiento 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)

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACION.
24 NOV 2009

Martha S. Sarmiento 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 Staße 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 Staße 250 in 64293 Darmstadt/ Germany

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, PUDO CONSTAR QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL PRESENTADO PARA SU AUTENTICACION.
24 NOV 2009
JAIME FREDY SATIZABAL BURGOS
Notario 16 (E)

- 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 miembro 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 Nº 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 S. Sarmiento S.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN.
24 NOV 2009

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)

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CÍRCULO, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON EL DOCUMENTO ORIGINAL PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN.
24 NOV 2009
CARLOS FREDY SATIZABAL HURTADO
Notario 16 Encargado

Marco B. Fajardo
Traductor Oficial Juramentado
R.M. Min. Justicia No. 83

BEGLAUBIGTER AUSDRUCK 12677

Handelsregister B des Amtsgerichts Darmstadt	Abteilung B Wiedergabe des aktuellen Registerinhalts Abruf vom 25.3.2008 16:07	Nummer der Firma: **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, Wolgang, Hünfelden, *06.03.1957

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN.
24 NOV 2009
NOTARIO FREDY SATIZA...
Notario 16 Enc...

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:**

12

...isregister B des ...ntsgerichts Darmstadt	Abteilung B Wiedergabe des aktuellen Registerinhalts Abruf vom 25.3.2008 16:07	Nummer der Firma: **HRB 1547**
-Ausdruck-	Seite 2 von 2	

17.07.2006

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN.
24 NOV 2009
JAIME ... SATIZABAL HURTADO
Notario Encargado

Die Übereinstimmung des von mir,

Notar **Alexander Pfeiffer**
in Darmstadt,

gefertigten Ausdrucks aus dem elektronischen Handelsregister mit dem mir am Bildschirm angezeigten Inhalt wird hiermit beglaubigt.

Darmstadt, den 25.03.2008

Alexander Pfeiffer
-Notar-

ALEXANDER PFEIFFER NOTAR IN DARMSTADT

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN.
24 NOV 2009
JAIRO FREDY SATIZ[illegible]
Notario [illegible]

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 - 6.16/08
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift

Der Präsident des Landgerichts in Darmstadt

Im Auftrag

Wellenreuther
Vorsitzender Richter

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACION.
24 NOV 2009

Extracto autenticado 12729-P

Registro comercial B del Tribunal municipal de Darmstadt	Sección B Reproducción del contenido actual del Registro Petición del 25 de marzo de 2004	Número de la Razón social: **HRB 1547**
- 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.

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN.
24 NOV 2009

3. **Capital social:**

   50.000,00 marcos alemanes

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

Marga B. Fajardo V.
Traductor Oficial Juramentado
Resol. Min. Justicia No. 839/86

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, Wolgang, 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

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BO... D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN.
24 NOV 2009
...ATIZABAL HURTADO
Notario ... Encargado

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)

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN.
24 NOV 2009

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 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)

NOTARÍA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN.
24 NOV 2009
JAIRO EDY SATIZABAL HURTADO
Notario 16 Encargado

Marco B. Fuenzalida V.
Traductor Oficial Juramentado
Resol Min Justicia No. 839/86

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

115315
Marco Fajardo
ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE ESPECIMEN
LAS FIRMAS AUTORIZADAS

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2009 MAY -8 P 12:13
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACION.
24 NOV 2009

Merck Patent Gesellschaft

mit beschränkter Haftung

64271 D a r m s t a d t

5

DERIVADOS DE PIRIDAZINONA

DERIVADOS DE PIRIDAZINONA

Antecedentes 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 Met-quinasa 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.° 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 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 con-

siderable con el proceso maligno de diversas formas de cáncer 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-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 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, oftalmopatías, 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 linfáti-

co, 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, por ejemplo, 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. Normal-

mente, 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 γATP. 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, le-

siones oclusivas neoíntimas. Entre los trastornos vasculares oclusivas de trasplante de interés se cuentan aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de trasplante, estenosis de la vena del injerto, restenosis de injerto protésico peri-anastomótico, restenosis post-angioplastia o colocación del stent, y similares.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Otros derivados de piridazina se describen como inhibidores 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.

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 A1.

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

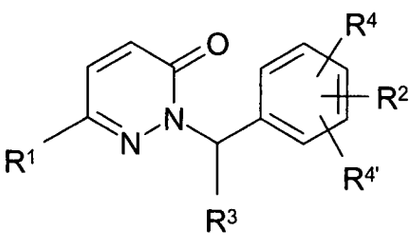
Otras piridazinonas se describen como agentes cardiotónicos en el documento US 4.397.854.

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

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

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



I

en donde

R^1 es Ar o Het,

R^2 es un heterociclo de 6 miembros insaturado, saturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_pOR^3$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nC\equiv C[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN^+O^-(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $S[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $S[C(R^3)_2]_nHet$, $NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCO[C(R^3)_2]_nHet$, $CON(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nNR^3COOA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$, COHet, COA, $CH=CH-COOR^3$, $CH=CH-N(R^3)_2$ y/u =O (oxígeno del carbonilo),

R^3 es H o A,

R^4, $R^{4'}$ son cada uno, de modo independiente entre sí, H, Hal, A, OR^3, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$ o $S(O)_mA$,

Ar es fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA,

NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het, Het, $O[C(R^3)_2]_n$-$N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, NHCO-$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n$-$N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, OCO-$NH[C(R^3)_2]_nHet$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$ y/o COA,

Het es un heterociclo mono-, di- o tricíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $CO-Het^1$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $CO-Het^1$, CHO, CO-A, =S, =NH, =NA y/u =O (oxígeno del carbonilo), y en donde un nitrógeno del anillo puede estar oxidado,

Het^1 es un heterociclo monocíclico saturado con 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede estar mono- o disustituido con A, OA, OH, Hal y/u =O (oxígeno del carbonilo),

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

Hal es F, Cl, Br o I,

m es 0, 1 ó 2,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

p es 1, 2, 3 ó 4,

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

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.

Por derivados de utilidad farmacéutica se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención, como también los llamados compuestos de profármacos.

Por compuestos de profármacos se entienden los compuestos de la fórmula I modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se separan rápidamente en el organismo para formar los compuestos activos de acuerdo con la invención.

Aquí también se incluyen los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, tal como se describen, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

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:

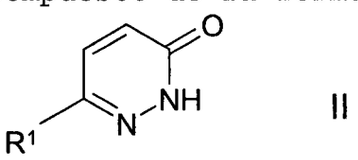
mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos colaterales o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

El nombre "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.

Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-10, así como sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque se hace reaccionar

a) un compuesto de la fórmula II

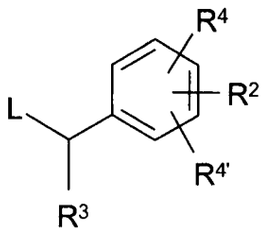


II

en donde R^1 tiene el significado indicado en la reivindicación

1,

con un compuesto de la fórmula III



III

en donde R^2, R^3, R^4 y $R^{4'}$ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o convertido reactivamente de forma funcional,

o

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

i) convirtiendo un radical oxadiazol en un radical pirimidinilo,

ii) acilando o alquilando un grupo amino,

iii) eterificando un grupo hidroxi,

o

c) porque se libera de uno de sus derivados funcionales por tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante,

y/o

se convierte una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

Previa y posteriormente, los radicales R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$ tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente otra cosa.

A es alquilo, este es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A es preferentemente metilo, también etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, también pentilo, 1-,

2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, también se prefiere, por ejemplo, trifluorometilo.

A es con preferencia muy especial alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, con preferencia metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoretilo.

Alquilo cíclico (cicloalquilo) es preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Ar es, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p- clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-amino-

sulfonilfenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilo, o-, m- o p-(piperidinil-carbonil)-fenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(3-dietilaminopropil)-ureido]-fenilo, o-, m- o p-(3-dietilamino-propoxi-carbonilamino)-fenilo, también se prefieren 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4- cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-amino-fenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

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

Het es, sin tener en cuenta otras sustituciones, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-,

4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, también se prefieren 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, también se prefieren 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

Sin tener en cuenta otras sustituciones, Het también puede ser, p.ej., 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o

-4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, también se prefieren 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además se prefieren 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1*H*-quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2,3-dihidro-bencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidro-indol o 2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazolilo.

Het es, con preferencia, 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, CO-OR^3, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ y/u =O (oxígeno del carbonilo), y en donde un ni-

trógeno del anillo puede estar oxidado.

Het^1 es preferentemente pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina no sustituida o mono- o disustituida con A y/u =O (oxígeno del carbonilo).

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

El heterociclo de 6 miembros insaturado, saturado o aromático con 1 a 4 átomos de N y/u O en el significado de R^2 tiene, por ejemplo, los siguientes significados pirimidina, piridazina, piridina, [1,3]oxazinano, morfolina, piperidina, piperazina, 1,4-dihidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidro-6-piridina, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, hexahidropiridazina o hexahidro-pirimidina.

R^2 es preferentemente pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, [1,3]oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, 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, $CH=CH-COOR^3$, $CH=CH-N(R^3)_2$ y/u =O (oxígeno del carbonilo).

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

R^4, $R^{4'}$ son preferentemente H.

Hal es preferentemente F, Cl o Br, pero también I, con preferencia especial F o Cl.

Para toda la invención vale que todos los radicales que aparecen varias veces puedan ser iguales o diferentes, es decir, independientes entre sí.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o varios centros de quiralidad y, por ello, pueden presentarse en varias formas estereoisoméricas. La fórmula I comprende todas estas formas.

En consecuencia, son objeto de la invención en especial aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los radicales mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados con anterioridad. Algunos grupos de compuestos preferidos pueden expresarse por medio de las siguientes subfórmulas Ia a Il, que responden a la fórmula I y en donde los radicales no mencionados con mayor detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, pero en donde significan

en Ia R^2 es un heterociclo de 6 miembros insaturado, saturado o aromático con 1 a 4 átomos de N y/u O, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, CN, $COOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_pOR^3$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nC\equiv C[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN^+O^-(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nHet$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nNR^3COOA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$, COHet, $CH=CH-COOR^3$, $CH=CH-N(R^3)_2$ y/u =O (oxígeno del carbonilo);

en Ib Ar es fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con A, Hal, CN, $S(O)_mA$, NR^3COA, $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$,

$[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/o $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$;

en Ic R^4, $R^{4'}$ es H;

en Id Het es un heterociclo mono-, di- o tricíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con A, CHO, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ y/u =O (oxígeno del carbonilo), y en donde un nitrógeno del anillo puede estar oxidado;

en Ie Het^1 es un heterociclo monocíclico saturado con 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede estar mono- o disustituido con A y/u =O (oxígeno del carbonilo);

en If A es alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl;

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

en Ih R^3 es H, metilo, etilo o propilo;

en Ii R^2 es pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, [1,3]oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, 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, $CH=CH-COOR^3$, $CH=CH-N(R^3)_2$ y/u =O (oxígeno del carbonilo);

en Ij 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, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ y/u =O (oxígeno del carbonilo), y en donde un nitrógeno del anillo puede estar oxidado;

en Ik Het^1 es pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina no sustituida o mono- o disustituida con A y/u =O (oxígeno del carbonilo);

en Il R^1 es Ar o Het,

R^2 es pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, [1,3]oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo no sustituido o mono-, di- o

trisustituido con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, CN, $COOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_pOR^3$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nC\equiv C[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN^+O^-(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nHet$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nNR^3COOA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$, COHet, $CH=CH-COOR^3$, $CH=CH-N(R^3)_2$ y/u =O (oxígeno del carbonilo),

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

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

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

Het 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, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ y/u =O (oxígeno del carbonilo), y en donde un nitrógeno del anillo puede estar oxidado,

Het^1 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 1-8 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 es 1, 2, 3 ó 4;

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

Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias de partida para su preparación se obtienen, adicionalmente, mediante métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo, en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos, en condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para dichas reacciones. También se pueden usar aquí las variantes en sí conocidas, pero que no se mencionan en la presente con mayor detalle.

Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son conocidos en general. Si son nuevos, se pueden preparar de

acuerdo con métodos en sí conocidos.

Las piridazinonas de la fórmula II utilizadas se preparan por lo general, cuando no se pueden adquirir en comercios, de acuerdo con W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.

Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

En los compuestos de la fórmula III, L es preferentemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o reactivamente modificado como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o un alquil-sulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferentemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferentemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

La reacción se lleva a cabo en general en presencia de un agente de unión a ácidos, con preferencia una base orgánica tales como DIPEA, trietilamina, dimetilanilina, piridina o quinolina.

También la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, con preferencia de potasio, sodio, calcio o cesio, también puede ser favorable.

El tiempo de reacción oscila, según las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción varía entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, en especial entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°.

Como solventes inertes son apropiados, por ejemplo, hidro-

carburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglime); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de los solventes mencionados.

Se prefieren en especial acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

Con preferencia, la reacción de un compuesto de la fórmula II se lleva a cabo con un compuesto de la fórmula III, en donde L es OH, en una reacción de Mitsunobu por adición de, por ejemplo, trifenilfosfina y un dialquilazodicarboxilato. Como solvente, se prefiere THF.

También es posible convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I, por ejemplo, al reducir grupos nitro (por ejemplo, por hidrogenación en níquel Raney o Pd sobre carbón en un solvente inerte como metanol o etanol) en grupos amino.

Además, se pueden acilar grupos amino libres de modo usual con un cloruro o anhídrido de ácido o alquilarlo con un halo-

genuro de alquilo no sustituido o sustituido, convenientemente en un solvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas de entre -60 y +30°.

Los compuestos de la fórmula I también se pueden obtener liberándolos de sus derivados funcionales por solvólisis, en especial hidrólisis, o por hidrogenólisis.

Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxi protegidos en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxi libres, preferentemente aquellos que llevan un grupo de protección amino en lugar de un átomo de H unido al átomo de N, por ejemplo, aquellos que corresponden a la fórmula I, pero que llevan un grupo -NHR' en lugar de un grupo NH_2 (en donde R' es un grupo protector amino, por ejemplo BOC o CBZ).

También se prefieren sustancias de partida que llevan un grupo protector de hidroxi en lugar del átomo de H de un grupo hidroxi, por ejemplo, aquellos que corresponden a la fórmula I pero que llevan un grupo un grupo R"O-fenilo en lugar de un grupo hidroxifenilo (en donde R" significa un grupo protector hidroxi).

También es posible para una pluralidad de grupos amino y/o hidroxi protegidos -idénticos o diferentes- estar presentes en la molécula del material de partida. Si los grupos de protección presentes difieren entre sí, en muchos casos pueden separarse de forma selectiva.

La expresión "grupo protector amino" se conoce en general y se refiere a grupos que son apropiados para proteger (blo-

quear) un grupo amino de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otra parte de la molécula. Los grupos típicos son, en particular, grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Como los grupos protectores amino se eliminan después de la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, no son cruciales su tipo y tamaño; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-8 átomos de carbono. La expresión "grupo acilo" debe entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente procedimiento. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como, en particular, grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y sobre todo grupos aralcoxicarbonilo. Ejemplos de grupos acilo de este tipo son alcanoílo como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanoílo como fenilacetilo; aroílo como benzoílo y tolilo; ariloxialcanoílo como POA; alcoxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibenciloxicarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo tal como Mtr, Pbf y Pmc. Los grupos protectores amino preferidos son BOC y Mtr, también CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

La expresión "grupo protector hidroxi" también se conoce en general y se refiere a grupos que son apropiados para proteger un grupo hidroxi de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otras partes de la molécula. Son típicos los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos

o sustituidos antes mencionados, también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos de protección hidroxi no son cruciales, dado que se eliminan nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacciones deseada; se da preferencia a los grupos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos de protección hidroxi son, entre otros, ter-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluensulfonilo, ter-butilo y acetilo, prefiriendo el bencilo y el ter-butilo en particular. Los grupos COOH en el ácido aspártico y el ácido glutámico están protegidos, con preferencia, en forma de sus ésteres ter-butílicos (por ejemplo Asp(Obut)).

Los compuestos de la fórmula I se liberan de sus derivados funcionales -según el grupo de protección usado-por ejemplo, con ácidos fuertes, ventajosamente TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos como ácido benceno o p-toluensulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, pero no siempre necesaria. Los solventes inertes apropiados son, con preferencia, ácidos carboxílicos, por ejemplo, orgánicos, como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, y agua. También son adecuadas las mezclas de los solventes antes mencionados. Se usa TFA, con preferencia, en exceso sin adición de otro solvente, y el ácido perclórico se usa, con preferencia, en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la relación 9:1.

Las temperaturas de reacción para el clivaje son ventajosamente de entre alrededor de 0 y alrededor de 50°, con preferencia, de entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr pueden ser preferentemente clivados, por ejemplo, usando TFA en diclorometano o usando aproximadamente HCl 3 a 5 N en dioxano a 15-30°, y el grupo FMOC puede clivarse usando una solución de dimetilamina, dietilamina o piperidina al 5 - 50% aproximadamente en DMF a 15-30°.

El grupo tritilo se emplea para proteger los aminoácidos histidina, asparagina, glutamina y cisteína. Ellos se clavan según el producto final deseado, usando TFA / tiofenol al 10%, al clivar el grupo tritilo de dichos aminoácidos; al usar TFA / anisol o TFA / tioanisol, sólo se cliva el grupo tritilo de His, Asn y Gln, mientras que queda en la cadena lateral de Cys.

El grupo Pbf (pentametilbenzofuranilo) se emplea para proteger a Arg. Se cliva usando, por ejemplo, TFA en diclorometano.

Los grupos protectores que se pueden eliminar por hidrogenólisis (por ejemplo CBZ o bencilo) se pueden clivar, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble tal como paladio, ventajosamente en un soporte como carbón). Los solventes apropiados en este caso son aquellos que se indicaron con anterioridad, en particular, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, tal como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo en general a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y a presiones de entre aproximadamente 1 y

200 bar, con preferencia a 20-30° y 1-10 bar. La hidrogenólisis del grupo CBZ tiene éxito, por ejemplo, en Pd/C al 5 - 10% en metanol o al usar formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

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 de la fórmula I se preparan en su gran mayoría de manera convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I 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, entre 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 de la fórmula I también se cuentan aquí. En determinados compuestos de la fórmula I 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 de la fórmula I 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 múcico), 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, pamoato, 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 limi-

tación. 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 de la fórmula I 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), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar ninguna limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con nitrógeno, con agentes tales como halogenuros de alquilo (C_1-C_4), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; dialquil (C_1-C_4)-sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; halogenuros de alquilo (C_{10}-C_{18}), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril-alquilo (C_1-C_4), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden prepararse compuestos según la invención so-

lubles tanto en agua como en aceite.

Entre las sales farmacéuticas precedentemente mencionadas preferidas, se cuentan acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual no debe representar ninguna limitación.

Se da particular preferencia al clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales por adición de ácidos de compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una 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 cuanto 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 farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, 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 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 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 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 farmacéuticamente inocua" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto de la fórmula I 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 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 positivamen-

te la farmacodinamia 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 de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas 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 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 formulaciones 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 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 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 por ejemplo 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 apropia-

dos 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, acadia 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 elíxires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor apropiado, mientras que los elíxires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Además pueden 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.

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.

Los compuestos de la fórmula I, 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 pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales pueden ser suministrados usando anticuerpos monoclonales como soportes 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 polihidroxietilaspartamida o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos con radicales palmitoílo. 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, poliepsiloncaprolactona, 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 ejemplo, el principio activo del parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6),

318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración 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 inhalándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las for-

mulaciones apropiadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden 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 insufladores.

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 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 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 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 de la fórmula I 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 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 de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica,

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

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

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 de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,
y una cantidad efectiva de otro principio activo medicamentoso disuelto o en forma liofilizada.

USO

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 reumatoi-

dea y otros).

La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula I 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 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 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.

El uso de los compuestos de la fórmula I 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 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 de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento 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. 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 de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos 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 esta invención. 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 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 vías de transducción de señales de diversas actividades celulares, entre ellas la proliferación, la adhesión y la migra-

ción, 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 vascular patológica que estimula el crecimiento de tumores sólidos, 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).

Los compuestos de la fórmula I 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 de la fórmula I, así como sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, 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.

En este caso, se prefiere la Met-quinasa.

Se prefiere el uso de compuestos de la fórmula I, así como sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son afectadas por la 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 compuestos 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 de la fórmula I 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 irradiación 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, doxorrubicina, daunomicina, epirrubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina e mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinoreibina, y taxoides, como taxol y taxoter); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecano, irinotecano y camptotecina) y 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 ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5α-reductasa, como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteinasa, como mari-

mastato e inhibidores de la función del receptor del activador 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 [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 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, inhibidores de la familia de factores de crecimiento provenientes 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 gentes 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 estra-
	Hexametilmelamina	mustina
	Tiotepa	Mecloretamina
	Clorambucilo	Estreptozocina
	Dacarbazina	Temozolomida
	Carmustina	Semustina
Agentes de platino	Cisplatino	Carboplatino
	Oxaliplatino	ZD-0473 (AnorMED)
	Espiroplatino	Lobaplatino (Aete-
	Carboxiftalatopla-	ma)
	tino	Satraplatino (John-
	Tetraplatino	son Matthey)
	Ormiplatino	BBR-3464 (Hoffmann-
	Iproplatino	La Roche)
		SM-11355 (Sumitomo)
		AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Desoxicoformi-cina
	5-Fluorouracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina
	2-	Raltitrexed

	Clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluorodesoxicitidina Metotrexato Idatrexato	Hidroxiurea Decitabina (Super-Gen) Clofarabina (Bioen-vision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirrubicina Etopósido Tenipósido o mitoxan-trona Irinotecano (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (Topo-Target) Pixantrona (Novus-pharma) Análogo de rebecami-cina (Exelixis) BBR-3576 (Novusphar-ma)	Rubitecano (Super-Gen) Mesilato de exate-cano (Daiichi) Quinamed (ChemGe-nex) Gimatecano (Sigma-Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNu-merik)

		CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorrubicina (Adriamicina) Desoxirrubicina Valrubicina Daunorrubicina (Daunomicina) Epirrubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxorrubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafid Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina	SB 408075 (GlaxoSmith-Kline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Thera-

	Vincristina	peutics)
	Vinorelbina	IDN 5109 (Bayer)
	Vindesina	A 105972 (Abbott)
	Dolastatina 10 (NCI)	A 204197 (Abbott)
	Rizoxina (Fujisawa)	LU 223651 (BASF)
	Mivobulina (Warner-	D 24851 (ASTA Medi-
	Lambert)	ca)
	Cemadotina (BASF)	ER-86526 (Eisai)
	RPR 109881A (Aventis)	Combretas-tatina A4
	TXD 258 (Aventis)	(BMS)
	Epotilona B (Novar-	Isohomohali-
	tis)	condrina B (Pharma-
	T 900607 (Tularik)	Mar)
	T 138067 (Tularik)	ZD 6126 (AstraZene-
	Criptoficina 52 (Eli	ca)
	Lilly)	PEG-Paclitaxel (En-
	Vinflunina (Fabre)	zon)
	Auristatina PE (Tei-	AZ10992 (Asahi)
	koku Hormone)	¡DN-5109 (Indena)
	BMS 247550 (BMS)	AVLB (Prescient
	BMS 184476 (BMS)	NeuroPharma)
	BMS 188797 (BMS)	Azaepotilona B
	Taxoprexina (Protar-	(BMS)
	ga)	BNP-7787 (BioNume-
		rik)
		Profármaco CA-4
		(OXiGENE)
		Dolastatina 10
		(NrH)

		CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrazol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de la	CBT-1 (CBA Pharma)	Triclorhidrato de

bomba	Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de la histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de la metaloproteinasa Inhibidores de ribonucleótido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina A	Atrasentano (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del re-	Fenretinid (Johnson &	Alitretinoína (Li-

ceptor de ácido retinoico	Johnson) LGD-1550 (Ligand)	gand)
Inmunomodula-dores	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra adeno-carcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPhar-ma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Bio-tech) Vacunas contra synch-rovax (CTL Immuno) Vacuna contra melano-ma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (Gem-Vax)	Terapia de dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna anticancerí-gena (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) ¡3-Alethin (Dove-tail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormona-les y antihormona-les	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxi-progesterona Medroxiprogesterona	Prednisona Metilpredni-solona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida

	Testosterona Propionato de testos- terona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestra-diol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Li- lly)
Agentes fotodiná- micos	Talaporfina (Light Sciences) Teralux (Theratechno- logies) Motexafin-Gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbi-da de Pd (Yeda) Texafirina de lute- cio (Pharma- cyclics) Hipericina
Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Su- gen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia)	Kahalid F (Pharma- Mar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genen- tech) C225 (ImClone)

	ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmith-Kline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Diversos agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista cíclico de AMP, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys) Inmunógeno de G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarrubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente de reducción, SRI International) N-Acetil-cisteína (agente de reducción, Zambon) R-Flur-biprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)

	Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (agonista del receptor de histamina H_2, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de la mTOR-quinasa, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de	Seocalcitol (agonista del receptor de la vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, Trans-Molecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodrónico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (incentivador de la hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague

	GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Wilex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (estimulador de apoptosis, Everlife) SDX-101 (estimulador	bucal de triclosano, Endo) Triacetil-uridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (agente antisarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (estimulador de la apoptosis, Procyon) Doranidazol (estimulador de la apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH) MX6 (estimulador de la apoptosis, MAXIA) Apomina (estimulador de la apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (estimu-

	de apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (estimulador de apoptosis, ChemGenex)	lador 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.

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.° 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.

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 filtrado, se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o de un péptido como sustrato con ATP marcado radiactivamente (^{32}P-ATP, ^{33}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 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 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.).

Procedimiento Flashplate (Met-quinasa):

Como placas de ensayo sirven placas de microtitulación Flashplate^{R} de 96 cavidades de la empresa Perkin Elmer (Cat. N.° SMP200). En la placa de ensayo se pipetean los componentes de la reacción de quinasa descrita más abajo.

La Met-quinasa y el sustrato poli-Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1) se incuban con ^{33}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. 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 Perkin-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 determinación de los valores de inhibición (IC_{50}) se realiza utilizando el programa RS1_MTS ().

Condiciones de la reacción de quinasa por cavidad:

30 µl de tampón de ensayo

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

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

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

Soluciones utilizadas:

- Tampón de ensayo:

50 mM de HEPES

3 mM de cloruro de magnesio

3 µM de ortovanadato de sodio

3 mM de cloruro de manganeso (II)

1 mM de ditiotreitol (DTT)

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

- Solución de detención:

60 mM de Titriplex III (EDTA)

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

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

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

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 LxBxB/2.

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, "elaboración 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):

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) $(M+H)^+$.

Análisis de HPLC/MS

se realizan en una columna de 3 μ 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.

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

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

Flujo: 4 ml/min

Solvente A: H_2O + 0,05% de HCOOH

Solvente B: acetonitrilo + 10% de solvente A

Gradiente 8 min

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

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 + 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

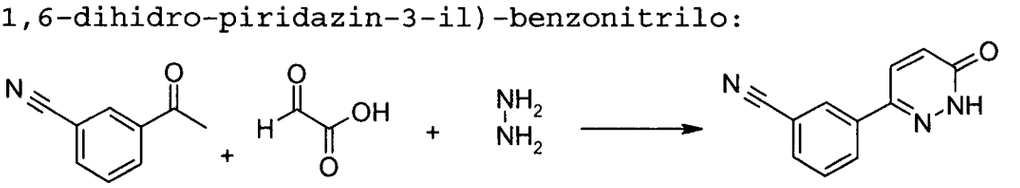
Columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de largo, diámetro interno 3 mm, longitud de eje: 220 nm

Tiempo de retención Rt. en minutos [min].

Ejemplos para preparar los compuestos de partida de piridazinona

Las piridazinonas se preparan, por lo general, de acuerdo con procedimientos de W. H. Coates, A. McKillop, Synthesis 1993, p. 334.

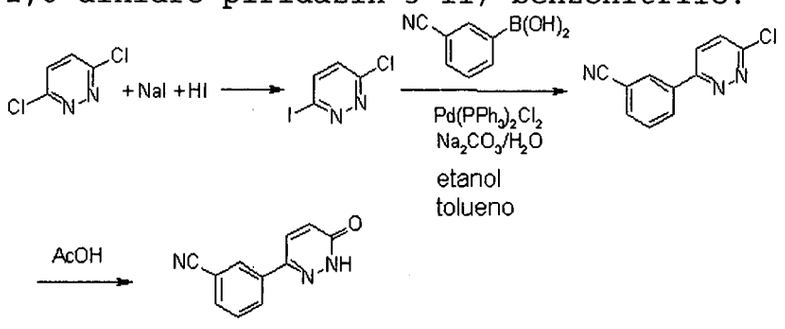
Es ilustrativa, en este caso, la síntesis de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo:



En una solución de 1278 g (8,80 mol) de 3-

acetilbenzonitrilo en 1,5 l de ácido acético se incorporan en porciones 927 g (10,6 mol) de monohidrato de ácido glioxílico. La solución obtenida se calienta durante 18 horas hasta 95°C. Se deja enfriar hasta 30°C y sucesivamente se añaden 7 l de agua y 899 ml (18,5 mol) de3 hidróxido de hidrazinio. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a 95°C. Se deja enfriar hasta 60°C, se filtra el precipitado producido por succión y se lo lava con 5 l de agua y 2 l de acetona. El residuo se calienta hasta ebullición en 5 l de acetona y se filtra por succión en caliente. El residuo se mezcla con 5 l de ácido acético y se calienta durante 2 horas bajo agitación hasta 90°C. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se filtra por succión y se lava con acetona. El residuo se calienta nuevamente con 5 l de ácido acético hasta 90°C, se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra por succión y el residuo se lava con acetona. El residuo se seca al vacío: 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en forma de cristales de color beige; ESI 198.

Algunas piridazinonas se pueden preparar según A. J. Goodman et al., Tetrahedron 55 (1999), 15067-15070. Es ilustrativa en este caso la síntesis alternativa de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo:



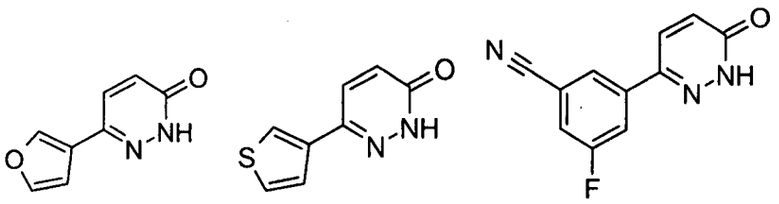
A una mezcla de 5,0 l de agua y 11,3 l de ácido yodhídrico acuoso al 57% (75,2 mol) se añaden a temperatura ambiente en porciones 2,70 kg (18,0 mol) de yoduro de sodio. Luego se agregan a la solución mantenida a 20°C en porciones 2,00 kg (13,4 mol) de 3,6-dicloropiridazina. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 20°C. La mezcla de reacción se combina con 10 l de éter ter.-butilmetílico y 4 l de agua. La fase orgánica se separa, se lavó con agua y solución acuosa de sulfito de sodio. La fase orgánica se concentra, se mezcla con heptano, el sólido obtenido se filtra por succión y se lava con heptano. El residuo se seca al vacío: 3-cloro-6-yodo-piridazina en forma de cristales incoloros en forma de hojitas; ESI 241.

Una solución mantenida bajo nitrógeno de 240 mg (1,00 mmol) de 3-cloro-6-yodo-piridazina en 1 ml de tolueno se mezcla con una solución de 212 mg (2,0 mmol) de carbonato de sodio en 1 ml de agua y la mezcla se calienta hasta 80°C. A ello se añaden 7,0 mg (0,010 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y luego se vierte gota a gota una solución de 147 mg (1,00 mmol) de ácido 3-ciano-bencenborónico. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se mezcla con agua, se filtra por succión y se lava con agua. El residuo se seca al vacío: 3-(6-cloropiridazin-3-il)-benzonitrilo en forma de cristales incoloros; ESI 216.

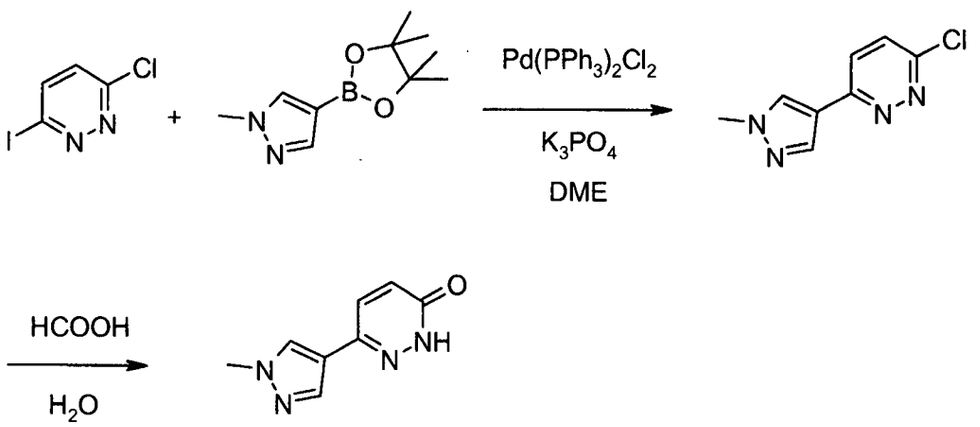
Una suspensión de 85 mg (0,396 mol) de 3-(6-cloropiridazin-3-il)-benzonitrilo en 0,5 ml de ácido acético se calienta hasta 80°C y se agita durante 24 horas a esta tem-

peratura. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se mezcla con agua y se filtra por succión. El residuo se lava con agua y se seca al vacío: 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en forma de cristales incoloros.

De acuerdo con este procedimiento, se preparan preferentemente las siguientes piridazinonas:



Algunas piridazinonas se preparan de acuerdo con el siguiente procedimiento. Es ilustrativa en este caso la síntesis de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona:

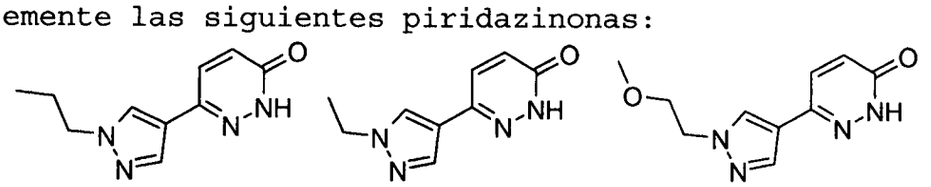


Una solución de 815 g (3,39 mol) de 3-cloro-6-yodo-piridazina en 3,8 l de 1,2-dimetoxietano se mezcla con 705 g (3,39 mol) de éster pinacólico del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico y 1,44 kg de trihidrato de fosfato tripotásico. La suspensión obtenida se calienta bajo nitrógeno y bajo agitación hasta 80°C y se añaden 59,5 g (85 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 80°C. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se añaden 9 l de agua. El precipitado obtenido

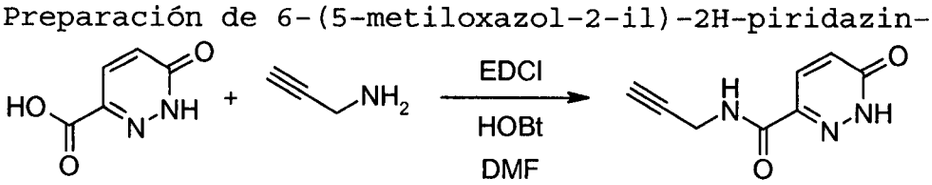
se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazina en forma de cristales marrones; ESI 195.

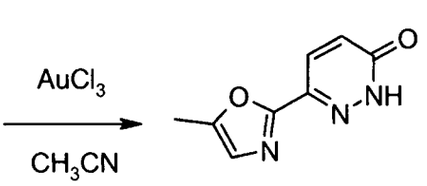
Una suspensión de 615 g (2,90 mol) de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazina en una mezcla de 1,86 l de ácido fórmico y 2,61 l de agua se calienta bajo agitación hasta 80°C y se agita durante 28 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se mezcla con un poco de carbón activado y se filtra por succión. El filtrado se lleva bajo enfriamiento con hielo con sosa alcalina acuosa al 40% hasta un valor pH de 7 y se deja durante 16 h a 6°C. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en forma de cristales incoloros; ESI 177.

De acuerdo con este procedimiento, se preparan preferentemente las siguientes piridazinonas:



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



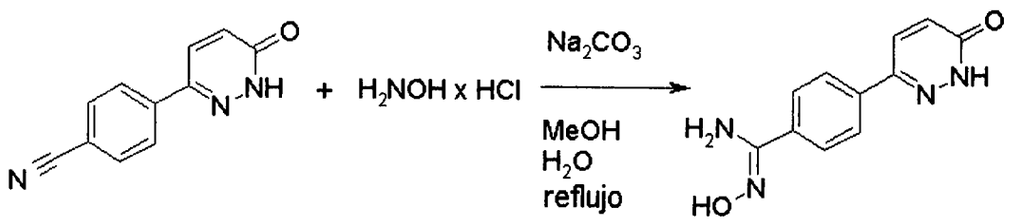


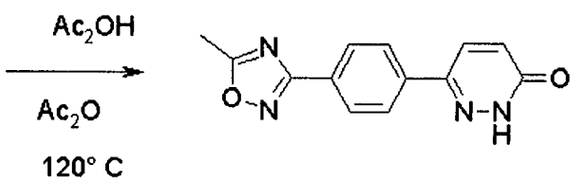
Una solución de 10,0 g (69,2 mmol) de monohidrato de ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxílico y 3,85 g (69,2 mmol) de propargilamina en 200 ml de DMF se mezcla con 10,6 g (69,2

mmol) de hidrato de 1-hidroxibenztriazol y 17,3 g de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y la solución resultante se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se lava con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora: prop-2-inilamida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxílico en forma de cristales incoloros; ESI 178.

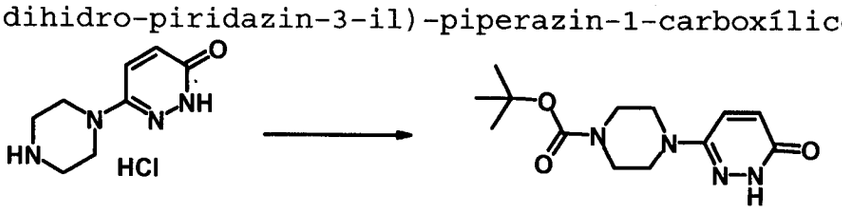
Una solución de 3,69 g (20,5 mmol) de prop-2-inilamida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxílico en 41 ml de acetonitrilo se mezcla con 622 mg (2,05 mmol) de cloruro de oro (III) y se agita durante 3 días a temperatura ambiente. Se añaden otros 622 mg (2,05 mmol) de cloruro de oro (III) y se agita durante 7 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora y se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 6-(5-metiloxazol-2-il)-2H-piridazin-3-ona en forma de cristales amarillentos; ESI 178.

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





Preparación de éster ter-butílico del ácido 4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-piperazin-1-carboxílico:



1 g (4,62 mmol) de clorhidrato de 6-piperazin-1-il-2H-piridazin-3-ona (*Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 545-549) se suspende en 10 ml de THF y se mezcla con 1,34 ml (9,69 mmol) de trietilamina y 1,09 ml (5,08 mmol) de di-*ter.*-butildicarbonato. Se agita durante 15 h a temperatura ambiente y se elimina el solvente. El residuo se mezcla con acetato de etilo y agua. Un sólido blanco queda sin disolver. El residuo se filtra por succión y con agua y se lava con acetato de etilo y se seca al vacío: rendimiento 0,9 g; HPLC: Rt. = 2,27 min (método B);

HPLC-MS: 281 (M+H).

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

1.

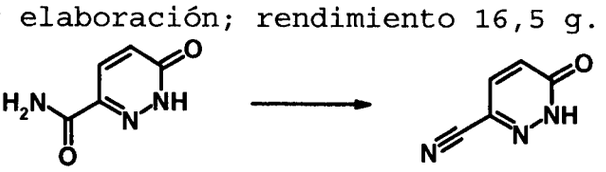


20 g (125 mmol) de hidrato de ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico se suspenden en 400 ml de metanol y se mezclan lentamente bajo enfriamiento con hielo con 10,7 ml (147 mmol) de cloruro de tionilo. La suspensión se agita durante 15 h a 70°C, disolviéndose todo. La mezcla de reacción se concentra hasta aproximadamente 100 ml, con lo cual se produjo un precipitado blanco. Este precipitado se filtra por succión y se lava con metanol y se seca al vacío.

Rendimiento 19,2 g; HPLC: Rt. = 1,27 min (método B); HPLC-MS: 155 (M+H).

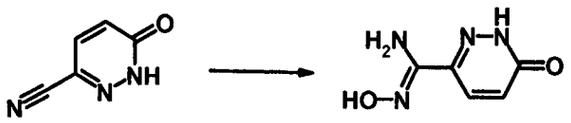
2. 

Se disuelven 19,27 g (125 mmol) de éster metílico del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxílico en 300 ml de metanol amoniacal y se agitan durante 16 h a temperatura ambiente. El solvente se elimina y el residuo se hace reaccionar sin ulterior elaboración; rendimiento 16,5 g.

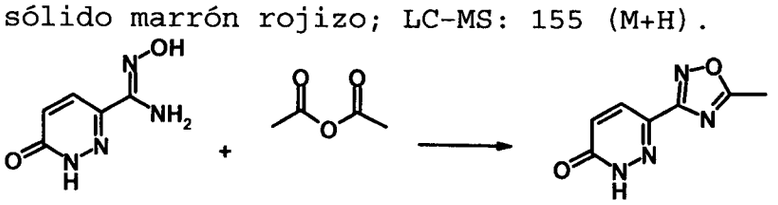
3. 

Se suspenden 15 g (108 mmol) de amida de ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazine-3-carboxílico en 200 ml de diclorometano. La suspensión se enfría hasta 0 °C y luego se añaden 45 ml de piridina así como 18 ml (129 mmol) de anhídrido de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita durante 5 días a temperatura ambiente. La suspensión se mezcla con 400 ml de agua y se extrae con 3 x 300 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se concentran en un residuo. Se forma un precipitado en el filtrado. Este precipitado se fil-

tra por succión, se lava con agua y se seca al vacío. La fase acuosa se satura con cloruro de sodio y se extrae con 3 x 300 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se concentra. Las tres fracciones se combinan y se hacen reaccionar sin ulterior elaboración; rendimiento: 14,3 g; GC-MS: 121 (M^+).

4. 

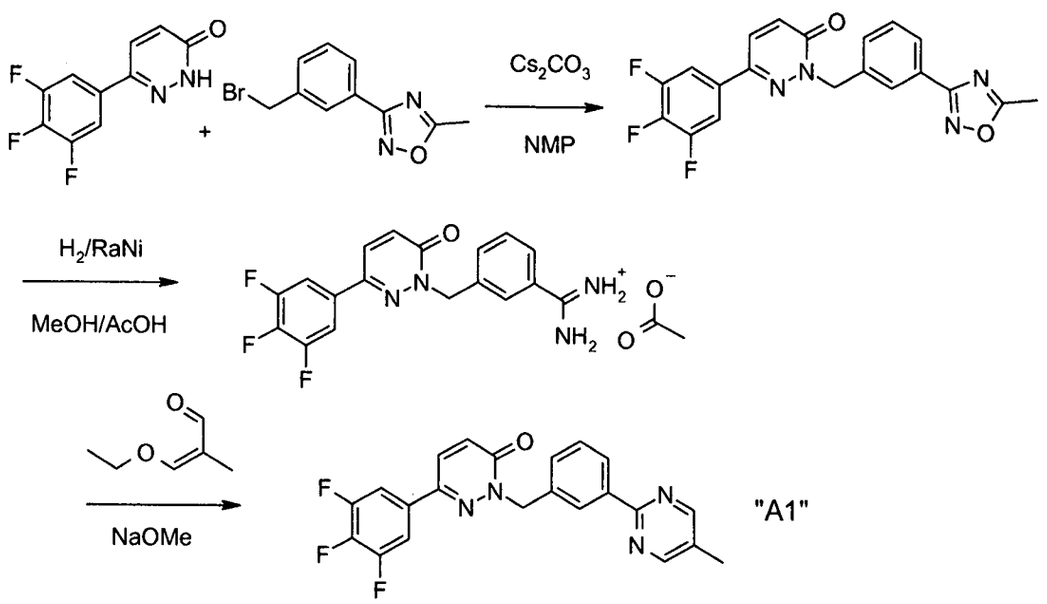
1 g (8,26 mmol) de 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carbonitrilo y 2,87 g (41,3 mmol) de cloruro de hidroxilamonio se suspenden en 200 ml de etanol y se mezclan con 5,7 ml (41,3 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 5 días a temperatura ambiente. El solvente se separa y el residuo se agita con agua, se filtra y se seca; rendimiento: 754 mg, sólido marrón rojizo; LC-MS: 155 (M+H).

5. 

375 mg (2,43 mmol) de N-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxamidina se mezclan con 2,8 ml de ácido acético glacial, 2,3 ml de anhídrido de ácido acético y 200 µl de piridina y se agitan durante 15 h a 90°C. Al enfriar la mezcla de reacción, se produce un precipitado que se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío; rendimiento: 253 mg, sólido amarillo; HPLC: Rt. = 1,51 min; LC-MS: 179 (M+H).

Ejemplo 1

La preparación de 2-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A1") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



1.1 Una solución de 4,52 g (20 mmol) de 6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 5,06 g (20 mmol) de 3-(3-bromometil-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (preparado de acuerdo con W. W. K. R. Medersky et al., Tetrahedron 55, 1999, 12757-12770) en 40 ml de 1-metilpirrolidinona (NMP) se mezcla con 6,52 g (20 mmol) de carbonato de cesio y la suspensión obtenida se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con agua, el precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca. El producto crudo se recristaliza en 2-propanol: 6-(3,4,5-trifluorofenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona en forma de cristales ligeramente amarillentos; ESI 399.

1.2 Una solución de 6,00 g (14,9 mmol) de 6-(3,4,5-trifluorofenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona en 60 ml de metanol se mezcla con 2 ml de ácido acético, 2 ml de agua y 6 g de níquel Raney y se hidrogena durante 44 horas a temperatura ambiente y a presión normal. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora. El residuo cristalino se hierve en éter ter-butilmetílico. Se

deja enfriar, se filtra por succión y se lava con éter ter.-butilmetílico. El residuo se seca al vacío: y se deja enfriar. Acetato de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio en forma de cristales incoloros; ESI 359.

Análogamente se prepara acetato de 3-[6-oxo-3-(3,5-difluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio, cristales incoloros; ESI 341.

1.3 Una suspensión de 4,18 g (10,0 mmol) de acetato de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio en 40 ml de metanol se mezcla con 1,31 ml (11,0 mmol) de 3-etoximetacroleína y 2,04 ml (11,0 mmol) de una solución al 30% de metanolato de sodio en metanol y se calienta durante 18 horas hasta 50°C. Se deja enfriar, se filtra el precipitado producido por succión, se lo lava con metanol y se lo seca al vacío: 2-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A1") en forma de cristales incoloros; ESI 409; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,32 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 7,16 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,13 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,30 (dt, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz, 1H), 8,46 (t, J = 1. 5 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H).

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

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

2-[3-(4-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluoro-

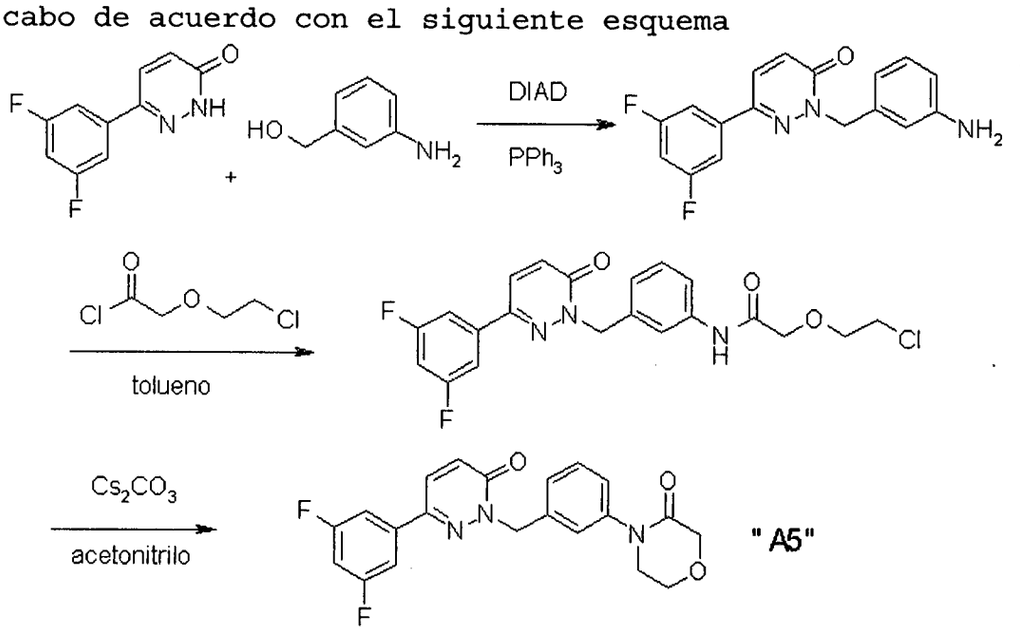
fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A3"), ESI 409.

Por calentamiento del acetato de benzamidinio con bis-dimetilacetal de dialdehído malónico hasta 175°C, se obtiene de forma análoga el compuesto

2-(3-pirimidin-2-il-bencil)-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A4"), ESI 395.

Ejemplo 2

La preparación de 4-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-morfolin-3-ona ("A5") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



2.1 Una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 3,12 g (15,0 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona en 80 ml de THF se mezcla con 2,83 g (22,5 mmol) de alcohol 3-aminobencílico y 5,96 g (22,5 mmol) de trifenilfosfina y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se enfría hasta 0 °C y se vierten gota a gota 4,65 ml (22,5 mmol) de diisopropilazodicarboxilato (DIAD). La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se calienta en 50

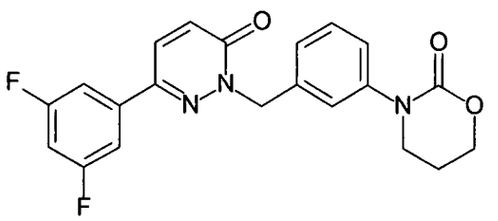
ml de isopropanol y se deja enfriar. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con isopropanol y éter ter.-butilmetílico y se seca al vacío: 2-(3-aminobencil)-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona en forma de cristales incoloros; ESI 314.

2.2 Una suspensión de 313 mg (1,00 mmol) de 2-(3-aminobencil)-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona en 2 ml de tolueno se mezcla con 235 mg (1,5 mmol) de cloruro de (2-cloroetoxi)-acetilo y se calienta durante 18 horas hasta ebullición. Se deja enfriar, se filtra el precipitado producido por succión, se lo lava con éter ter.-butilmetílico y se lo seca al vacío: 2-(2-cloroetoxi)-N-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida en forma de cristales incoloros; ESI 434.

2.3 Una solución de 339 mg (0,78 mmol) de 2-(2-cloroetoxi)-N-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida en 2 ml de acetonitrilo se mezcla con 509 mg (1,56 mmol) de carbonato de cesio y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se extrajo en éter ter-butilmetílico, se filtra por succión y se lava con éter ter.-butilmetílico: 4-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-morfolin-3-ona ("A5") en forma de cristales incoloros; ESI 398.

Por reacción análoga de los derivados de anilina con cloroformiato de 3-cloropropilo se obtienen los siguientes compuestos

3-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-[1,3]oxazinan-2-ona

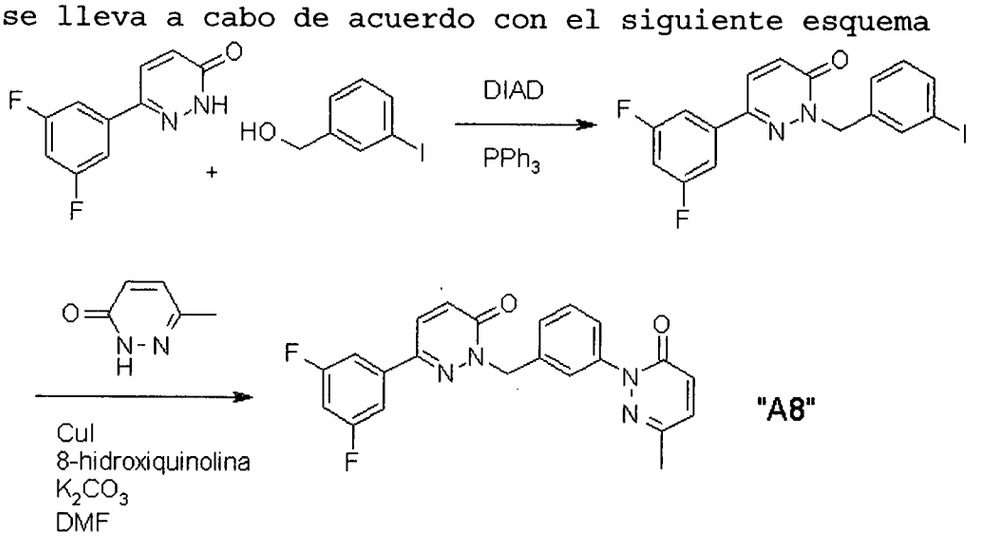


("A6"), ESI 398;

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

Ejemplo 3

La preparación de 1-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-metil-6H-piridazin-6-ona ("A8") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



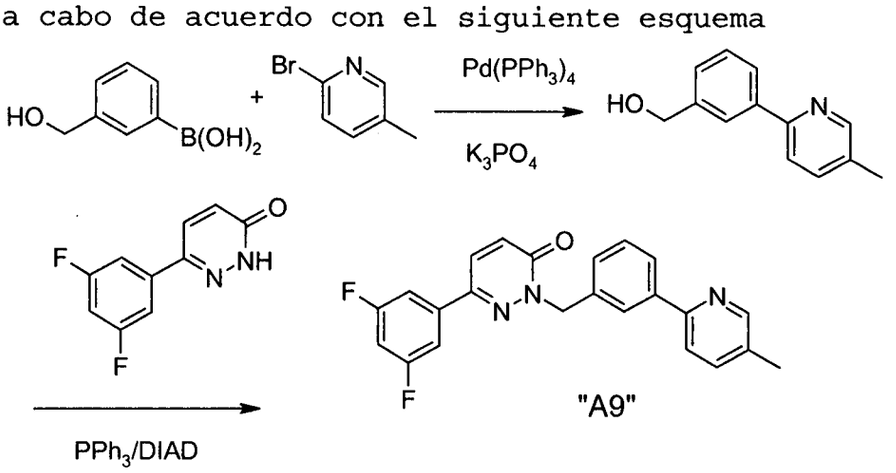
3.1 Una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 2,92 g (14,0 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona en 100 ml de THF se mezcla con 5,03 g (21,1 mmol) de alcohol 3-yodobencílico y 5,55 g (20,9 mmol) de trifenilfosfina y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se enfría hasta 0 °C y se vierten gota a gota 4,33 ml (20,9 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se calienta en 50 ml de isopropanol y se deja enfriar. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con isopropanol y éter de petróleo y se

seca al vacío: 6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-yodobencil)-2H-piridazin-3-ona en forma de cristales incoloros; ESI 425.

3.2 Una solución de 212 mg (0,50 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-yodobencil)-2H-piridazin-3-ona y 55,1 mg (0,5 mmol) de 6-metilpiridazin-3(2H)-ona en 2 ml de DMF se mezcla con 14,3 mg (0,08 mmol) de yoduro de cobre (I), 76 mg (0,55 mmol) de carbonato de potasio y 11 mg (0,08 mmol) de 8-hidroxiquinolina y se calienta durante 24 horas hasta 120°C. Se deja enfriar la mezcla de reacción, se mezcla con solución acuosa al 10% de amoníaco y acetato de etilo. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca. El residuo se hierve en acetato de etilo, se filtra por succión y se lava con acetato de etilo. El residuo se seca al vacío: 1-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-metil-6H-piridazin-6-ona ("A8") en forma de cristales amarronados; ESI 407.

Ejemplo 4

La preparación de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-metilpiridin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A9") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



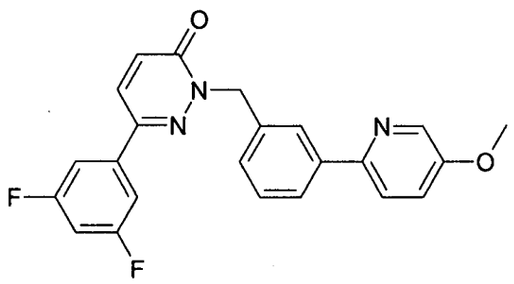
4.1 A una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 849 mg (4,0 mmol) de fosfato tripotásico, 344 mg (2,0 mmol) de 2-

bromo-5-metilpiridina y 304 mg (2,0 mmol) de ácido 3-hidroximetilbencenborónico en 12 ml de dioxano y 1 ml de agua se añaden 92 mg (0,08 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio y la mezcla se calienta hasta ebullición durante 18 horas bajo agitación. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se divide en agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: [3-(5-metil-piridin-2-il)-fenil]-metanol en forma de aceite amarillento; ESI 200.

4.2 Una solución de 88 mg (0,44 mmol) de [3-(5-metil-piridin-2-il)-fenil]-metanol, 138 mg (0,66 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 174 mg (0,66 mmol) de trifenilfosfina en 3,5 ml de THF se mezcla con 134 mg (0,66 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol como eluyente: 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-metilpiridin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A9") en forma de cristales incoloros; ESI 390.

Análogamente se obtienen los compuestos

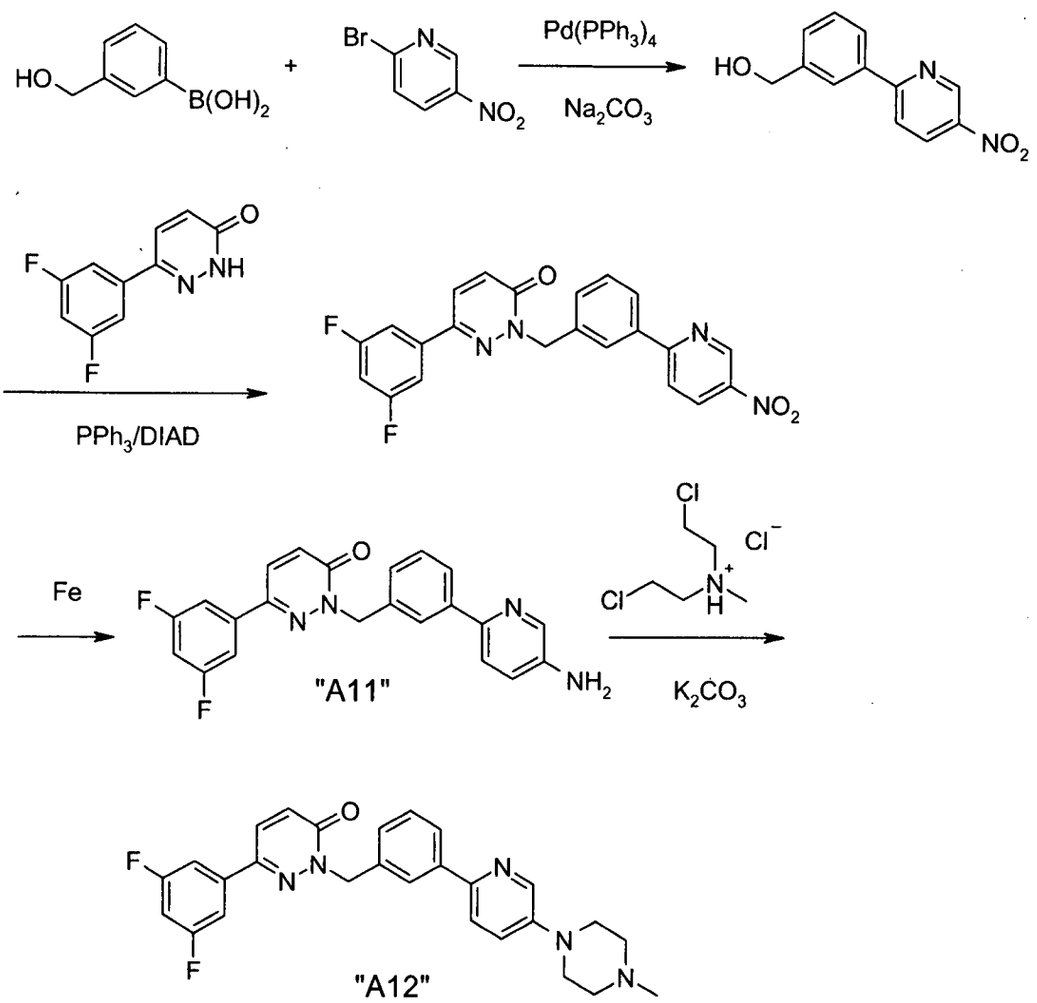
6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(5-metoxi-piridin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona



("A10"), ESI 406.

Ejemplo 5

La preparación de 2-[3-(5-aminopiridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A11") y de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A12") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



5.1 Una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 3,69 g (18,2 mmol) de 2-bromo-5-nitropiridina, 840 mg (0,73 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio y 3,55 g (33,4 mmol) de carbonato de sodio en 133 ml de tolueno se calienta hasta ebullición. Luego se vierte gota a gota una solución de 5,07 g (32,7 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)-bencenborónico en 133 ml de tolueno y la mezcla de reacción se calienta durante 18 horas hasta ebullición. La mezcla de reacción se mezcla con agua. La

fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae varias veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol: [3-(5-nitropiridin-2-il)-fenil]-metanol en forma de cristales amarillos; ESI 231.

5.2 A una solución de 3,37 g (14,7 mmol) de [3-(5-nitropiridin-2-il)-fenil]-metanol, 4,58 g (22,0 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 5,77 g (22,0 mmol) de de trifenilfosfina en 120 ml de THF se vierten gota a gota 4,46 g (22,0 mmol) de diisopropilazodicarboxilato y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con THF y se seca al vacío: 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-nitro-piridin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona en forma de cristales amarillentos; ESI 421.

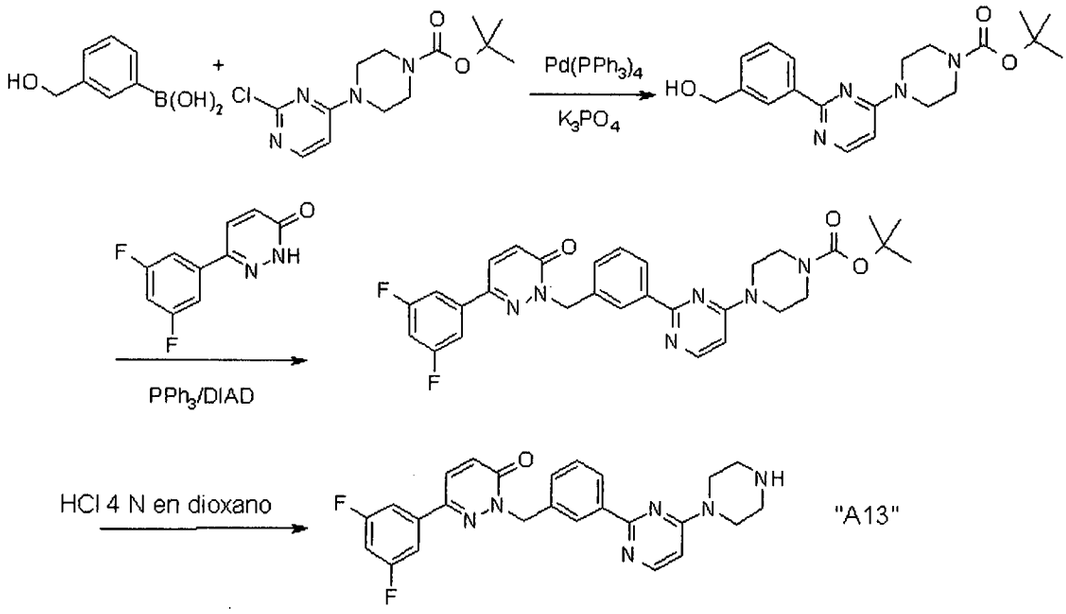
5.3 Una suspensión de 420 mg (1,00 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-nitro-piridin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona en 4 ml de etanol se mezcla con 220 µl de ácido clorhídrico 2 N, se calienta hasta 95°C y se enfría hasta temperatura ambiente. Se añaden 402 mg (7,2 mmol) de hierro en polvo y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 85°C y durante 17 horas a 60°C. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se divide en agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con solución de hidrógeno-carbonato de sodio, solución de carbonato de sodio y solución de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora: 2-[3-(5-aminopiridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A11") en forma de espuma amarronada; ESI

391.

5.4 La última etapa se lleva a cabo análogamente al Ejemplo 9.3. Se obtiene 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A12").

Ejemplo 6

La preparación de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A13") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



6.1 A una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 849 mg (4,0 mmol) de fosfato tripotásico, 598 mg (2,0 mmol) de éster ter-butílico del ácido 4-(2-cloropirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (preparado de acuerdo con el documento WO03/104225) y 304 mg (2,0 mmol) de ácido 3-hidroximetilbencenborónico en 12 ml de dioxano y 1 ml de agua se añade una solución catalizadora que se había preparado por reacción de 56 mg (0,08 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) y 3,0 mg (0,08 mmol) de borhidruro de sodio en 0,4 ml de THF a 55°C. La mezcla de reac-

ción se agita durante 18 horas a 97°C. La mezcla de reacción se enfría y se divide en agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: éster ter-butílico del ácido 4-[2-(3-hidroximetilfenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico en forma de sólido amarillento; ESI 371.

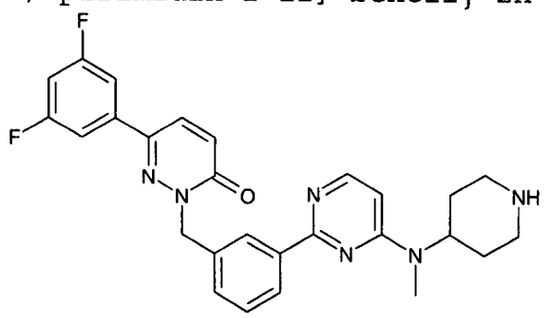
6.2 Una solución de 144 mg (0,388 mmol) de éster ter-butílico del ácido 4-[2-(3-hidroximetilfenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico, 122 mg (0,582 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 153 mg (0,582 mmol) de trifenilfosfina en 3 ml de THF se mezcla con 118 mg (0,582 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: éster ter-butílico del ácido 4-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico en forma de aceite amarillento; ESI 561.

6.3 Una solución de 81 mg (0,14 mmol) de éster ter-butílico del ácido 4-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico en 1 ml de dioxano se mezcla con 1,3 ml de HCl 4 N en dioxano y se deja durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se divide en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se lleva con NaOH 1 N a un pH de 14 y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora: clorhidrato de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-

ona ("A13") en forma de sólido amorfo incoloro; ESI 461.

Análogamente se obtiene el siguiente compuesto

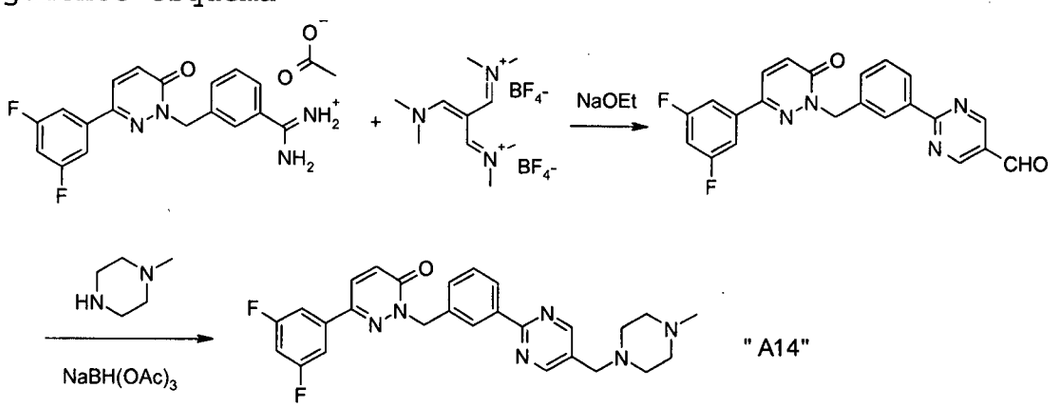
6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[4-(metil-piperidin-4-il-amino)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona



"A59".

Ejemplo 7

La preparación de 6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A14") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



7.1 A una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 4,00 g (10,0 mmol) de acetato de 3-[6-oxo-3-(3,5-difluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio y 4,64 g (13,0 mmol) de bis-tetrafluoroborato de 2-dimetilaminometilen-1,3-bis-(dimetilimmonio)-propano (preparado de acuerdo con P. J. Coleman et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 4829-4837) en 280 ml de etanol se vierten 12,0 ml (31,5 mmol) de una solución al 20% de etanolato de sodio en etanol y se calienta durante 2 horas

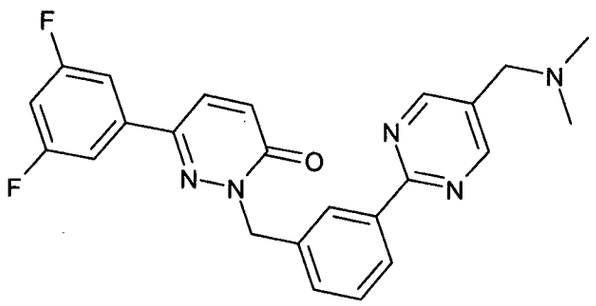
hasta ebullición. La mezcla de reacción se enfría, se evapora al vacío y se digiere con agua. El precipitado obtenido se filtra por succión y se lava con agua. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol: 2-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carbaldehído en forma de cristales incoloros; ESI 405.

7.2 Una suspensión de 472 mg (1,17 mmol) de 2-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carbaldehído en 5 ml de diclorometano se mezcla sucesivamente con 166 µl de 1-metilpiperazina, 495 mg (2,34 mmol) de triacetoxiborhidruro de sodio y 67 µl de ácido acético y la mezcla de reacción se agita durante 42 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se divide en diclorometano y NaOH 1 N. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol como eluyente: 6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A14") en forma de cristales incoloros; ESI 489;

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ [ppm] = 2,29 (s, 3H), 2,48 (m, 8H), 3,54 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,86 (tt, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,38 (dt, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 8,64 (t, J = 1 Hz, 1H), 8,74 (s, 2H).

Análogamente se obtiene el siguiente compuesto

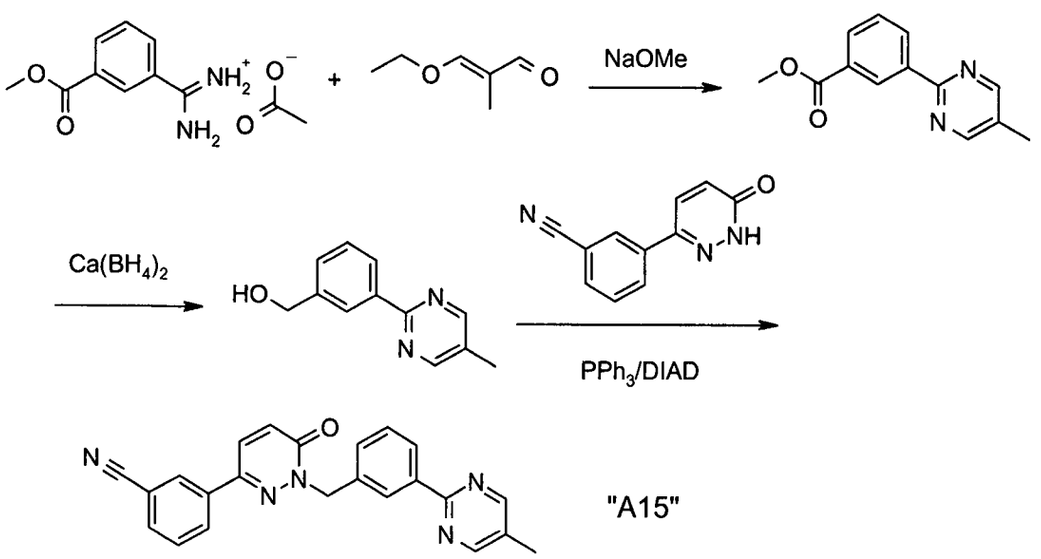
6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(5-dimetilaminometil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona



"A58".

Ejemplo 8

La preparación de 3-{1-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo ("A15") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



"A15"

8.1 Una suspensión de 2,41 g (10,0 mmol) de acetato de éster metílico del ácido 3-carbamimidoil-benzoico (para la preparación, ver el Ejemplo 37) en 40 ml de metanol se mezcla con 1,31 ml (11,0 mmol) de 3-etoximetacroleína y 2,04 ml (11,0 mmol) de una solución al 30% de etanolato de sodio en metanol y la solución resultante se agita durante 18 horas a 50°C. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se mezcla con agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: éster metílico del ácido 3-(5-metilpirimidin-2-il)-benzoico en forma de cristales incoloros; ESI 229.

8.2 A una suspensión de 400 mg (10,6 mmol) de borhidruro de sodio en 20 ml de THF se agregan 600 mg (5,41 mmol) de cloruro de calcio en polvo y la mezcla se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A esta suspensión se vierte gota a gota bajo agitación una solución de 751 mg (3,29 mmol) de éster metílico del ácido 3-(5-metilpirimidin-2-il)-benzoico en 10 ml de THF y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con 10 ml de NaOH 1 N, agua y diclorometano y se filtra. La fase orgánica del filtrado se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: [3-(5-metilpirimidin-2-il)-fenil]-metanol en forma de un sólido incoloro; ESI 201.

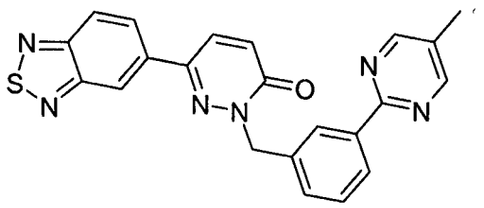
8.3 A una suspensión de 98,6 mg (0,50 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo, 100 mg (0,50 mmol) de [3-(5-metilpirimidin-2-il)-fenil]-metanol y 197 mg (0,75 mmol) de trifenilfosfina en 3 ml de THF se vierten gota a gota 147 µl (0,75 mmol) de diisopropildiazodicarboxilato y la solución resultante se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora al vacío y el residuo se mezcla con 2-propanol. El precipitado obtenido se filtra por succión y se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol como eluyente: 3-{1-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo ("A15") en forma de sólido amarillento; ESI 380;

^{1}H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,31 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 7,16 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (dt, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,7 Hz,

1H), 8,25 (dt, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 8,30 (dt, J_1 = 6,8 Hz, J_2 = 1,6 Hz, 1H), 8,37 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,46 (bs, 1H), 8,75 (s, 2H).

Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos

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



"A79".

Ejemplo 9

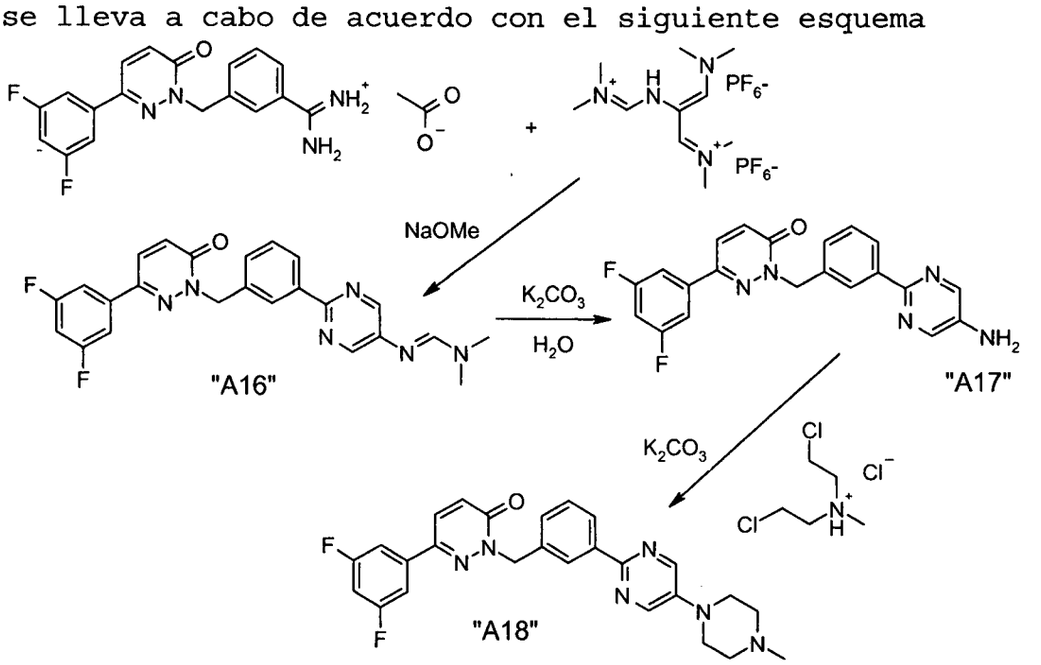
La preparación de

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

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

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

se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



9.1 A una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 20,0 g (50,0 mmol) de acetato de 3-[6-oxo-3-(3,5-difluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio y 24,4 g (50,0 mmol) de dihexafluorofosfato de ({2-dimetilamino-1-[dimetilimmoniometil]-vinilamino}-metilen)-dimetil-amonio en 20 ml de metanol se vierte gota a gota una solución de metanolato de sodio, que se preparó por disolución de 3,45 g (150 mmol) de sodio en 35 ml de metanol. La mezcla de reacción se calienta lentamente hasta 60°C y se agita durante 20 minutos a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se extrae en metanol, se filtra por succión, el residuo se lava con éter y se seca al vacío: N'-(2-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-N,N-dimetil-formamidina ("A16") en forma de cristales incoloros; ESI 447.

9.2 A una solución de 19,1 g (137 mmol) de carbonato de potasio en 380 ml de agua se agregan 190 ml de dioxano y 17,4 g (39,0 mmol) de N'-(2-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-N,N-dimetil-formamidina. La mezcla de reacción se calienta durante 3 días hasta ebullición y luego hasta temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: 2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A17") en forma de cristales incoloros; ESI 392.

9.3 Una solución mantenida bajo nitrógeno de 587 mg (1,5 mmol) de 2-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona en 2 ml de 1-

metilpirrolidona se mezcla con 501 mg (2,55 mmol) de cloruro de bis-(2-cloroetil)-metil-amonio y la mezcla de reacción se calienta durante 32 horas hasta 130°C. La mezcla de reacción se enfría, se mezcla con diclorometano y se filtra. El filtrado se evapora al vacío y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol. Las fracciones que contienen el producto se combinan, se evaporan y el residuo se recristaliza en metanol. Este material se suspende en metanol, se convierte con cloruro de hidrógeno en éter dietílico en clorhidrato y el clorhidrato se precipita con éter dietílico: clorhidrato de 6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A18") en forma de cristales incoloros; ESI 475; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,81 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 3,19 (m 2H), 3,30 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,14 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,35 (tt, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2,3 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 8,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,22 (m, 1H) 8,34 (bs,1H), 8,65 (s, 2H), 11,0 (bs, 1H).

Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A19"), ESI 461, ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 3,25 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 5,44 (s, 2H), 7,16 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,37 (tt, J_1 = 9,2 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 8,16 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,35 (bs, 1H), 8,65 (s, 2H), 9,38 (bs, 2H); clorhidrato de 2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A20"), ESI 493;

2-{3-[5-(piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-

trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A65");

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

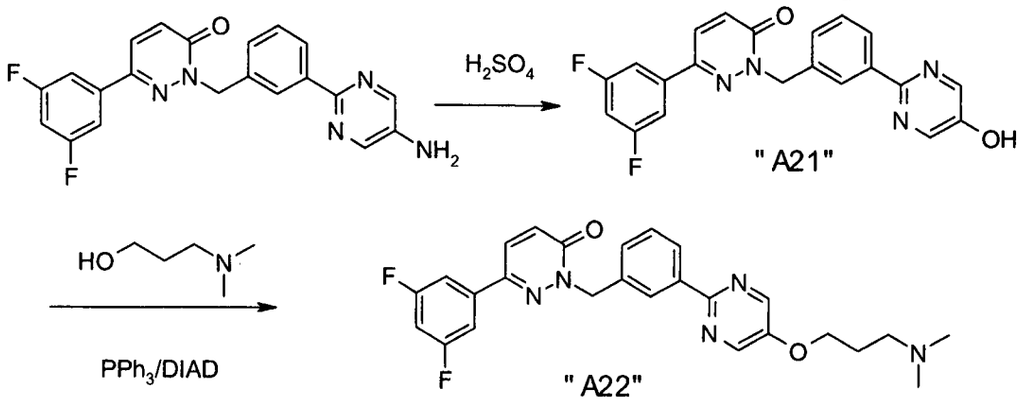
2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A82"), ESI 410.

Ejemplo 10

La preparación de

6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A21") y 6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A22")

se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



10.1 Una suspensión de 4,76 g (12,2 mmol) de 2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona en una mezcla de 5,40 ml de ácido sulfúrico concentrado y 44 ml de agua se calienta durante 4 horas hasta ebullición. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con agua helada y se alcaliniza con amoníaco acuoso concentrado. El precipitado se filtra por succión, se lava con agua y se seca. El producto crudo se recristaliza en metanol: 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-

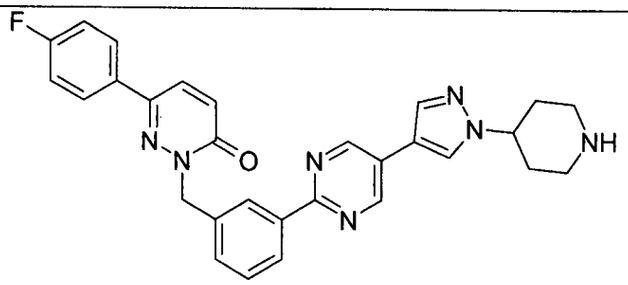
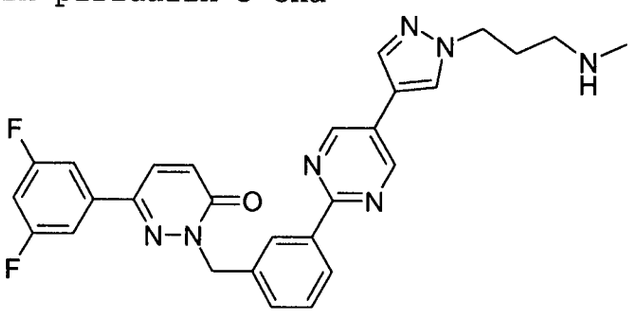
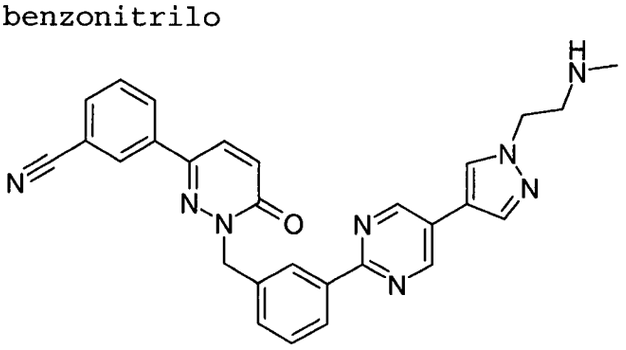
hidroxipirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A21") en forma de cristales incoloros; ESI 393.

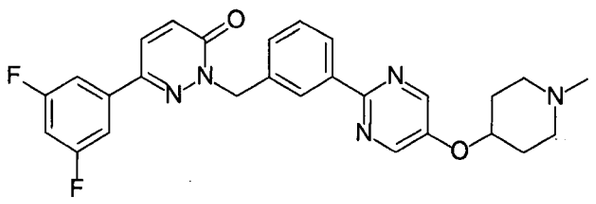
10.2 Una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 215 mg (0,55 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona en 5 ml de THF se mezcla con 98,3 µl (0,82 mmol) de 3-(dimetilamino)-1-propanol, 218 mg (0,82 mmol) de trifenilfosfina y se enfría en baño de hielo. Se añaden gota a gota 170 µl (0,82 mmol) de diisopropilazodicarboxilato y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora al vacío y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se reúnen y se evaporan. Este material se disuelve en acetona, se convierte con cloruro de hidrógeno en éter dietílico en clorhidrato y el clorhidrato se precipita con éter dietílico: clorhidrato de 6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A22") en forma de cristales incoloros; ESI 478;

^{1}H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,21 (m, 2H), 2,78 (d, J = 5 Hz, 6H), 3,22 (m 2H), 4,31 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,14 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,35 (tt, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2,3 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 8,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,24 (m, 1H) 8,38 (bs,1H), 8,65 (s, 2H), 10,7 (bs, 1H).

Análogamente, se obtiene el siguiente compuesto

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

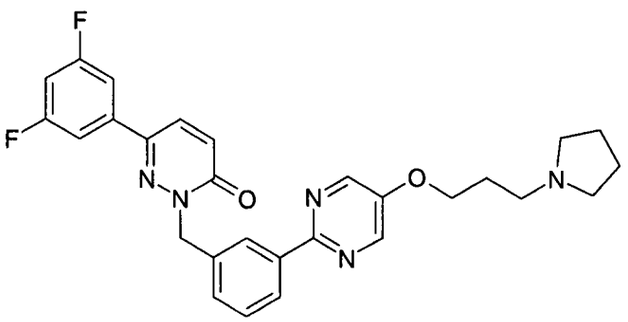
"A157"	 clorhidrato	508
"A158"	clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(3-metilamino-propil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 	514
"A159"	3-[1-(3-{5-[1-(2-metilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo 	489
^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 2,1 (bs, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,97 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 7,23 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,58 (m, 2 Hz, 2H), 7,79 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (dt, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,32		



("A23")

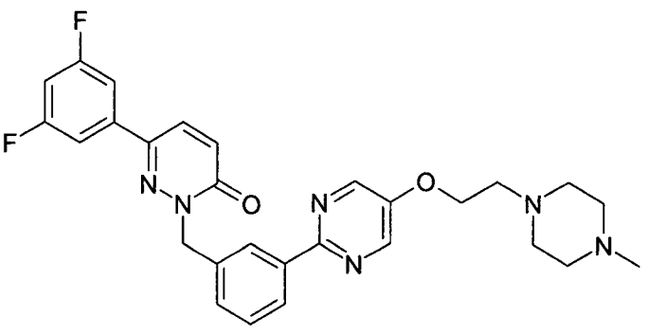
ESI 490;

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



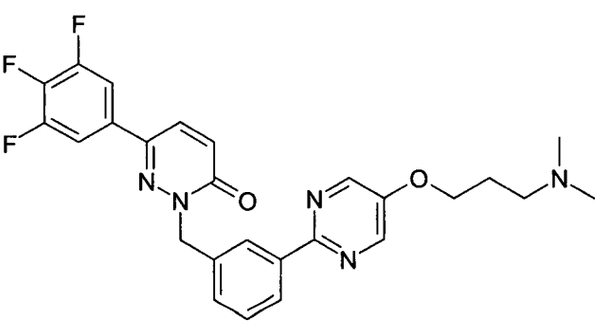
"A56";

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



"A57", ESI 519;

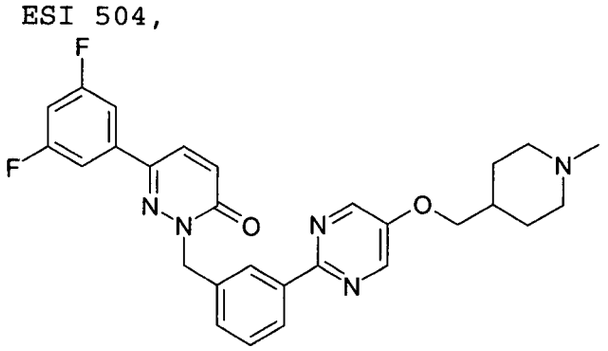
2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona



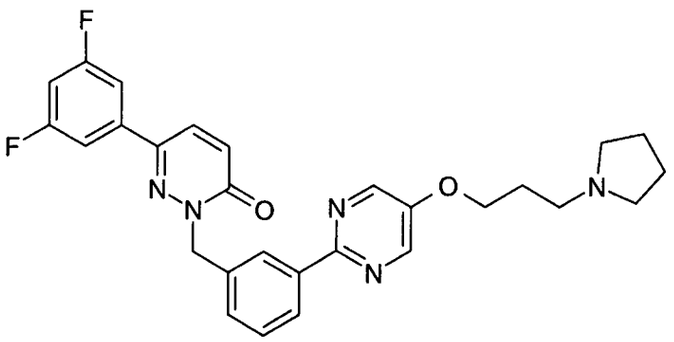
"A60";

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

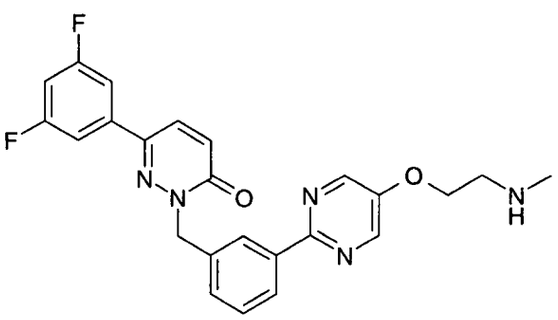
clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, ESI 504,



"A66";



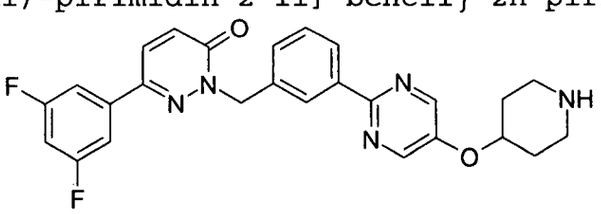
"A110";



"A111";

ESI 450 (precursor compuesto protegido con BOC);

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



"A102"

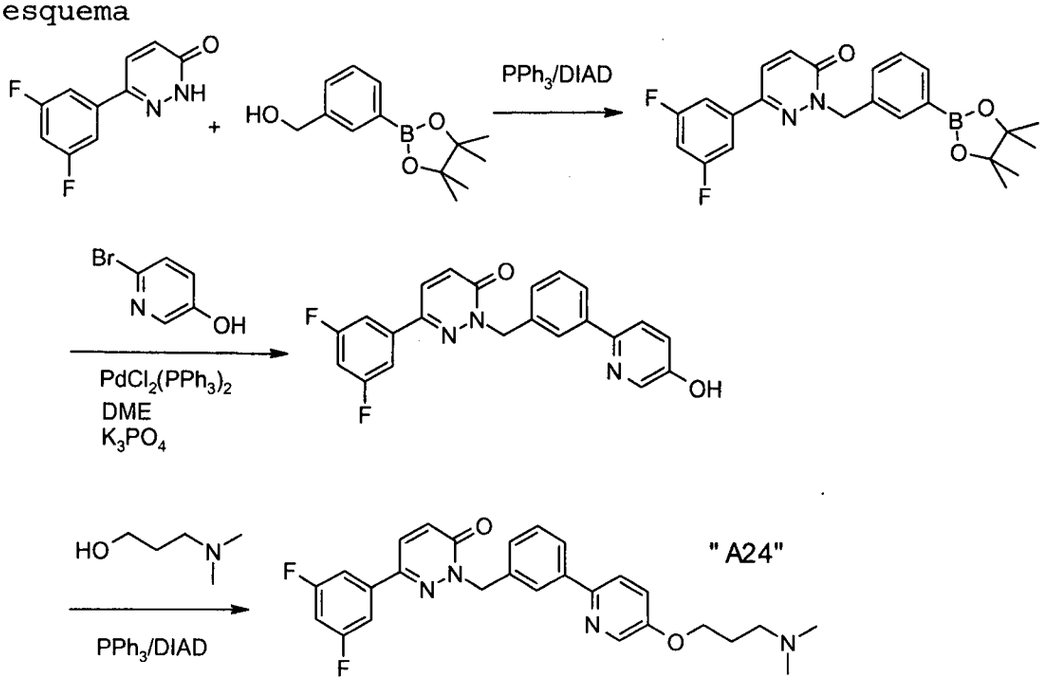
(precursor compuesto protegido con BOC),

espectro de ^{1}H-RMN de clorhidrato de "A102":

^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1,94 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 7,15 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,36 (tt, J_1 = 9,2 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 8,16 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,37 (bs, 1H), 8,71 (s, 2H), 9,11 (bs, 1H), 9,19 (bs, 1H).

Ejemplo 11

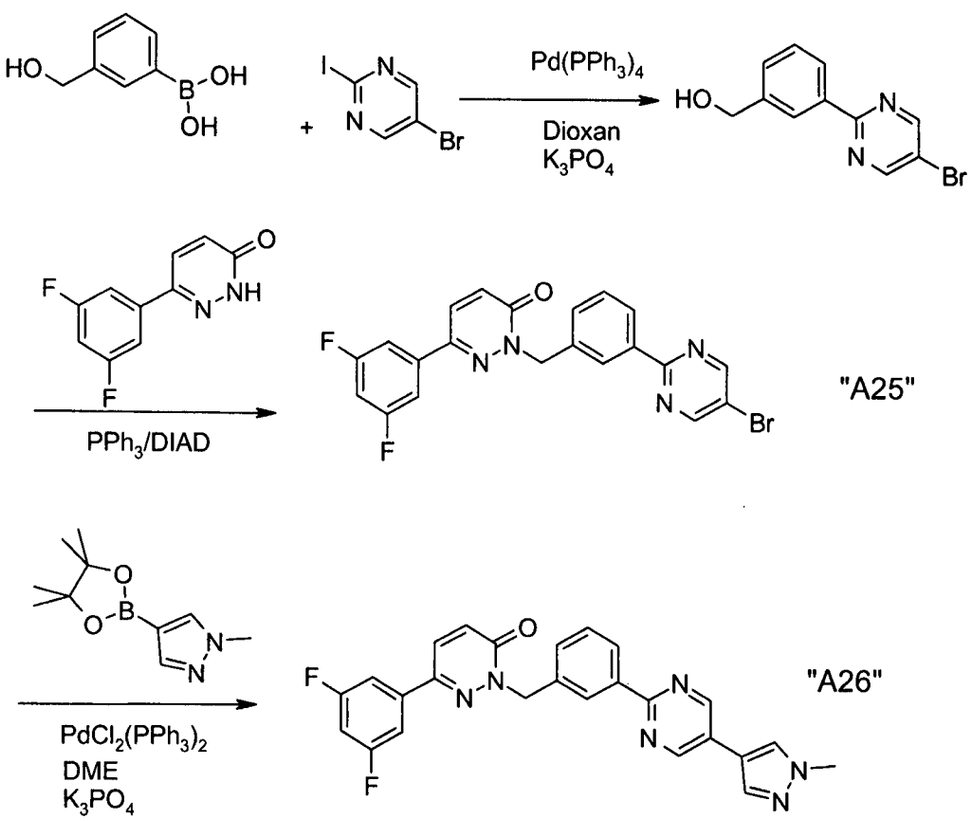
La preparación de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A24"), ESI 477, se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



Ejemplo 12

La preparación de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A25") y 6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona

("A26") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



12.1 Una solución mantenida bajo nitrógeno de 6,11 g (21,5 mmol) de 5-bromo-2-yodopirimidina, 3,91 g (25,7 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)-bencenborónico y 9,11 g (42,9 mmol) de trihidrato de fosfato tripotásico en 120 ml de dioxano y 14 ml de agua se mezcla con 750 mg (0,65 mmol) de tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio y se agita durante 18 horas a 90°C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se mezcla con éter ter.-butilmetílico y agua y se filtra sobre kieselguhr. La fase orgánica del filtrado se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol en forma de cristales de color amarillo claro; ESI 265,267.

12.2 A una suspensión de 2,76 g (13,2 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona, 2,49 g (8,83 mmol) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol, y 3,47 g (13,2 mmol)

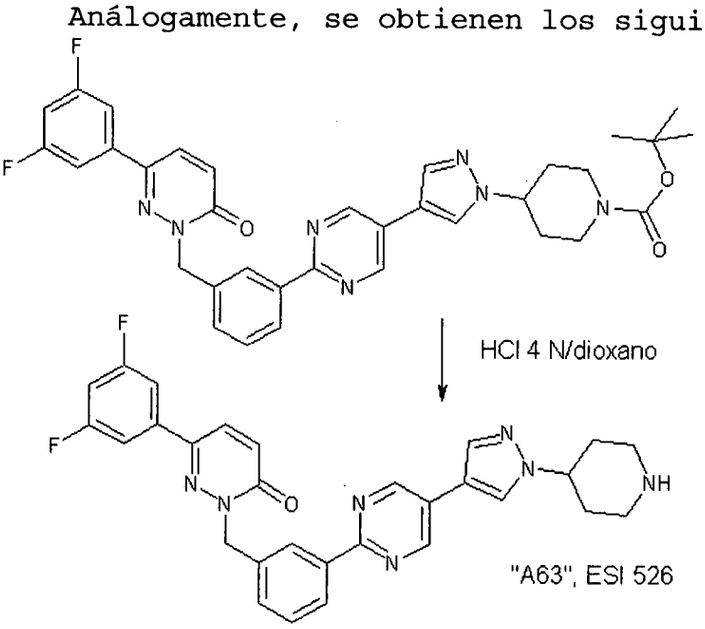
de trifenilfosfina en 30 ml de THF se vierten gota a gota 2,60 ml (13,2 mmol) de diisopropilazodicarboxilato y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora al vacío, se extrae en 2-propanol, se calienta hasta ebullición y se deja enfriar. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con 2-propanol y nuevamente se recristaliza en 2-propanol: 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A25") en forma de cristales incoloros; ESI 455,457;

^{1}H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,45 (s, 2H), 7,14 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,35 (tt, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 8,14 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,38 (bs,1H), 9,06 (s, 2H).

12.3 Una solución mantenida bajo nitrógeno de 455 mg (1,00 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 229 mg (1,10 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en 10 ml de 1,2-dimetoxietan se combina con 425 mg (2,0 mmol) de trihidrato de fosfato tripotásico y 56,2 mg (0,08 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio y se agita durante 18 horas a 80°C, con lo cual se forma un precipitado gris. La mezcla de reacción se diluye con agua y se filtra. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol como eluyente: 6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A26") en forma de cristales incoloros; ESI 457; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,80 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 7,13 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,29 (tt, J_1 = 8,8 Hz,

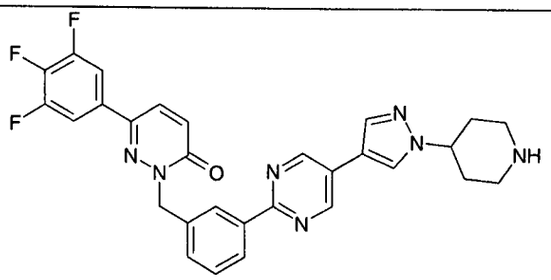
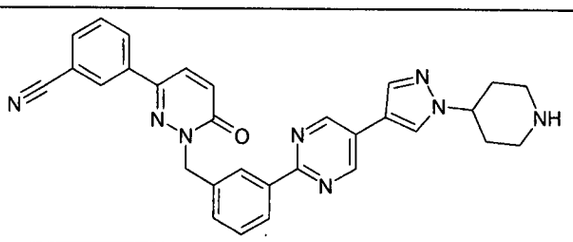
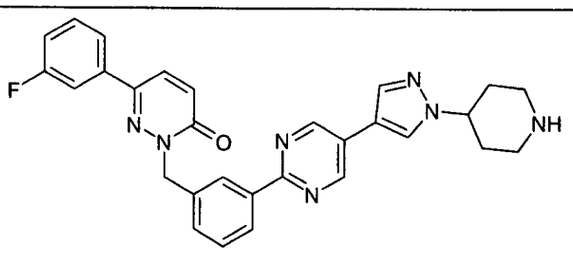
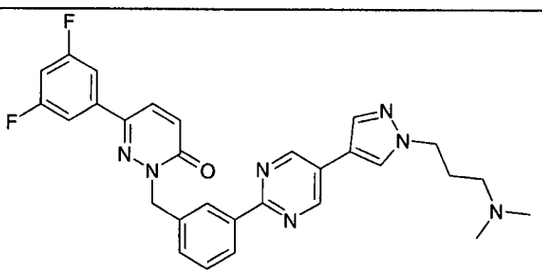
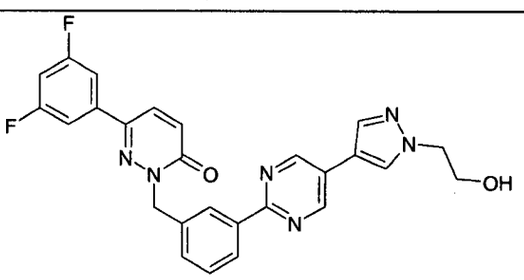
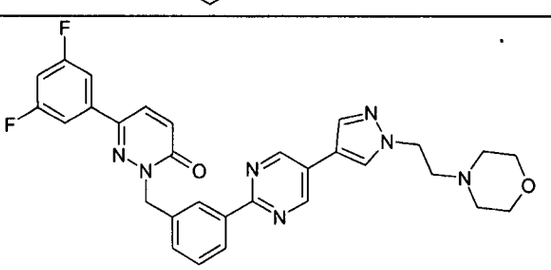
J_2 = 2,3 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,45 (bs,1H), 9,11 (s, 2H).

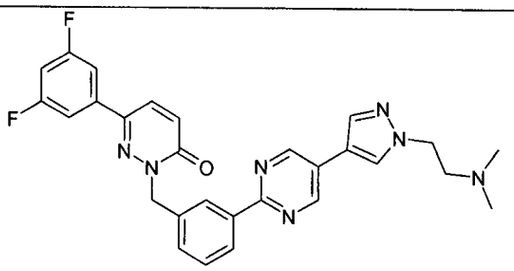
Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos:



"A63": ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,81 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,15 (bs, 1H), 2,61 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,16 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,36 (tt, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2,3 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,16 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,46 (bs,1H), 8,48 (s, 1H), 9,14 (s, 2H);

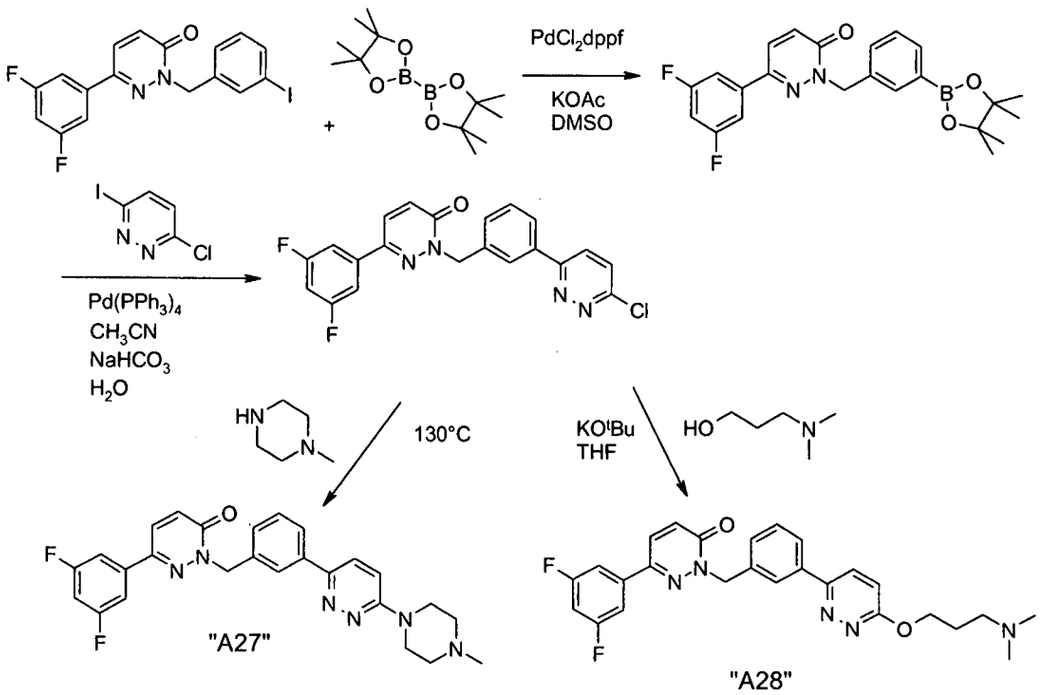
Compuesto N.°	Nombre y/o estructura	ESI $[M+H]^+$	Método HPLC (Rt. en min)

"A103"			
"A104"			
"A105"			
"A106"			
"A107"			
"A108"			

"A109"			

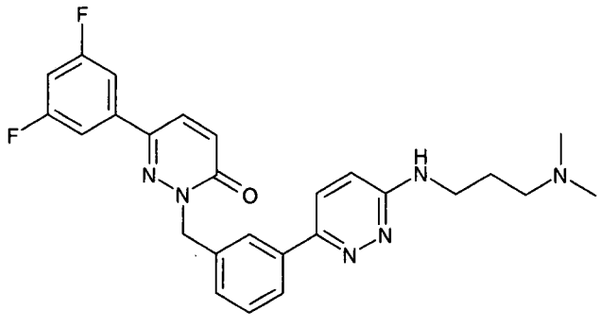
Ejemplo 13

La preparación de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A27") y 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[6-(3-dimetilamino-propoxi)-piridazin-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A28") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos

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

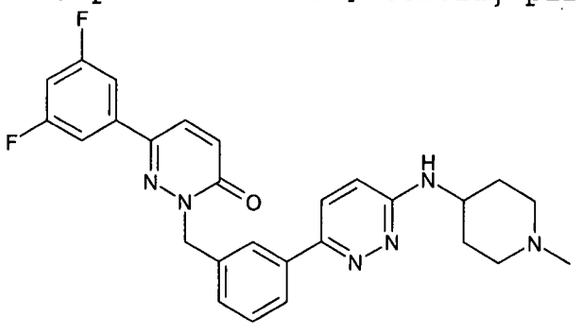


"A67";

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

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

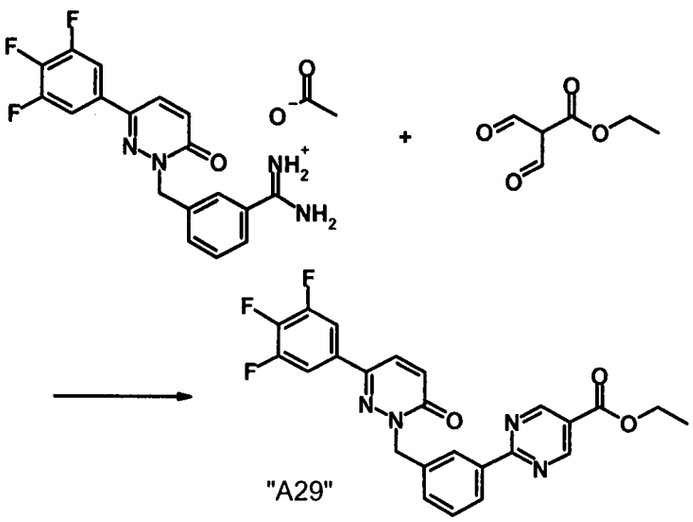
6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridazin-3-il]-bencil}-piridazin-3-ona



"A70".

Ejemplo 14

La preparación de éster etílico del ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico ("A29") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema

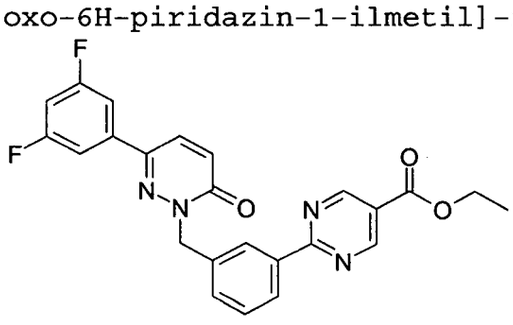


4,7 g (11,23 mmol) de acetato de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio se suspenden en 40 ml de piridina y se mezclan con 2,4 g (16,85 mmol) de éster etílico del ácido 2-formil-3-oxo-propiónico (preparado según S. H. Berz et al., Journal of Organic Chemistry 1982, 47, 2216) y se agita durante 4 h a 80°C. Luego se añaden nuevamente 500 mg (3,47 mmol) de éster etílico del ácido 2-formil-3-oxo-propiónico y se agita durante 1 h a 80°C. La mezcla de reacción se incorpora en 400 ml de agua, el precipitado se filtra por succión, se lava varias veces con agua y se seca en estufa de secado.

Rendimiento: 4,43 g "A29" (76 %), Rt. = 3,58 min (método B), ESI 467.

Análogamente, se obtienen los compuestos

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



("A30"); Rt. = 3,51 min.; ESI

449.

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

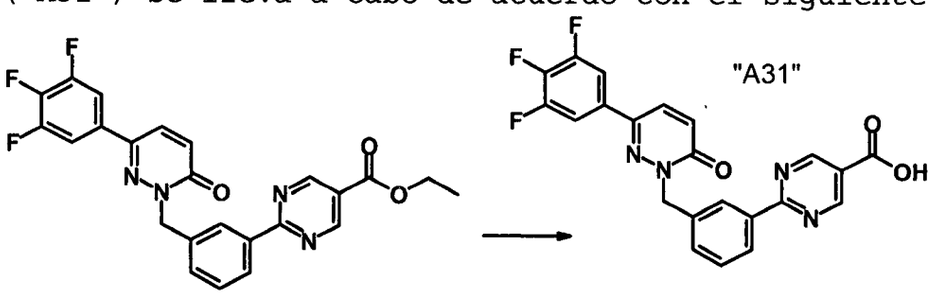
1 g (2,43 mmol) de 2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carbaldehído [Ejemplo de preparación 7] se suspende en 15 mol de etanol y 15 ml de THF. La mezcla de reacción se enfría hasta 5 °C, se añaden 374 mg (9,89 mmol) de borhidruro de sodio y se lleva a temperatura ambiente en un lapso de 30 min.

La mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de hielo/agua/HCl 1 N (1:1:1). El producto precipitado se filtra por succión y se seca en estufa de secado.

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

Ejemplo 15

La preparación de ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico ("A31") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



3,4 g (7,29 mmol) de éster etílico del ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico se disuelven en 300 ml de THF y 30 ml de agua y se mezclan con 713 mg (29,2 mmol) de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 h, se enfría hasta temperatura ambiente y el solvente orgánico se destila en el evaporador rotativo. El

residuo se mezcla con 300 ml de agua y 30 ml de THF, y a esta solución se vierte lentamente, gota a gota, bajo agitación HCl concentrado hasta la reacción fuertemente ácida. El precipitado formado se filtra por succión, se lava con mucha agua y se seca en estufa de secado al vacío.

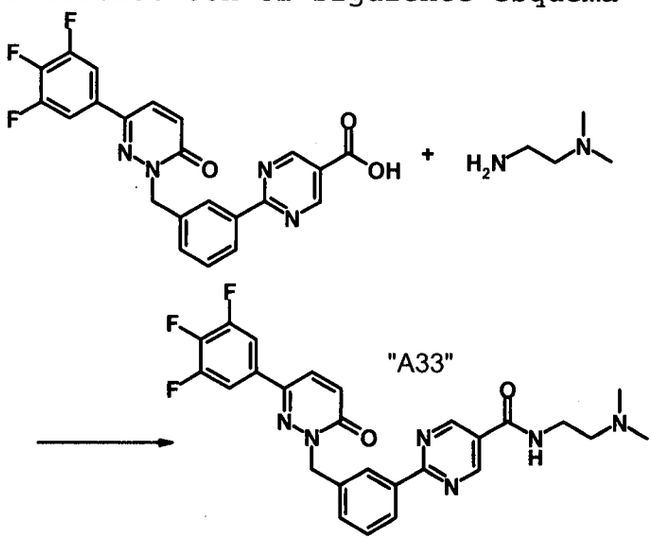
Rendimiento: 2,87 g "A31", Rt. = 3,06 min (método B), ESI 439.

Análogamente, se obtiene el compuesto

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

Ejemplo 16

La preparación de 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 ("A33") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema

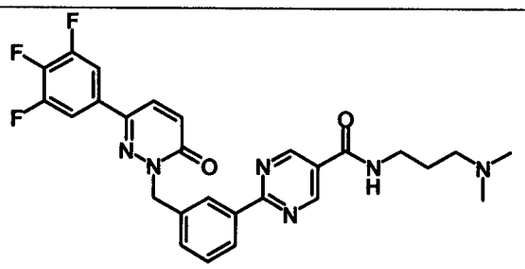
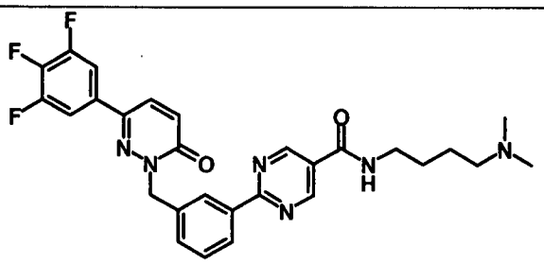
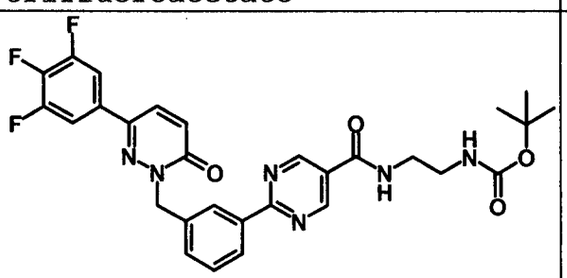


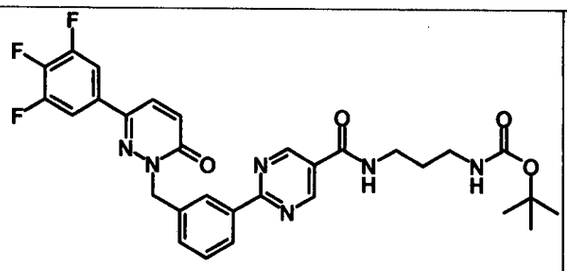
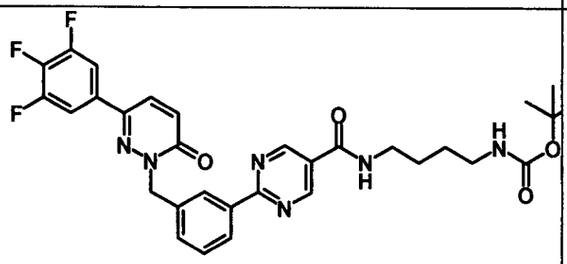
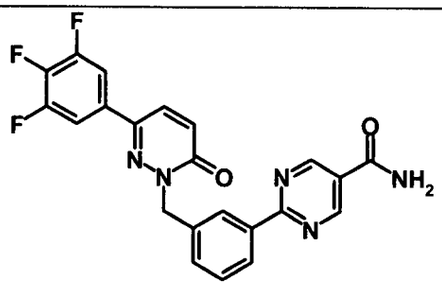
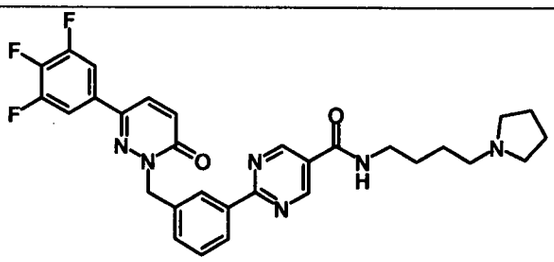
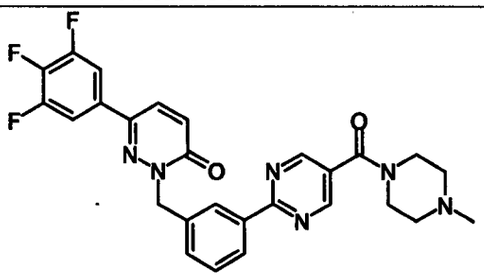
150 mg (0,334 mmol) de ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico se disuelven en 2 ml de DMF y se mezclan con 75 µl (0,67 mmol) de 4-metilmorfolina, 97 mg (0,50 mmol) de EDCI y 60 mg (0,43 mmol) de HOBt. Se añaden 47 µl (0,43 mmol)

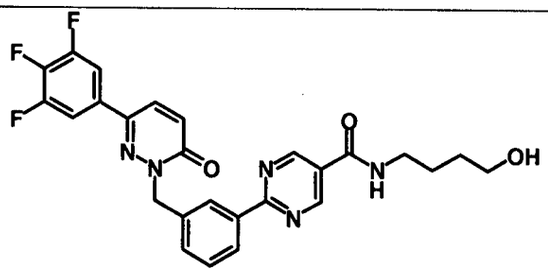
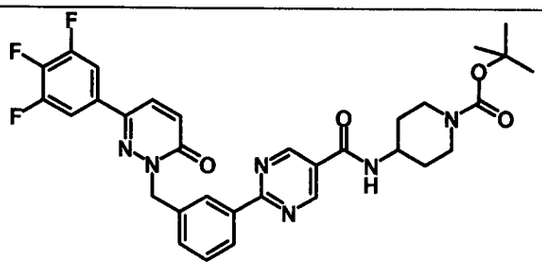
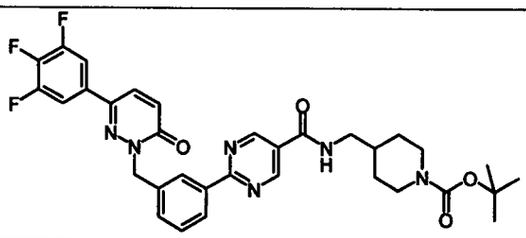
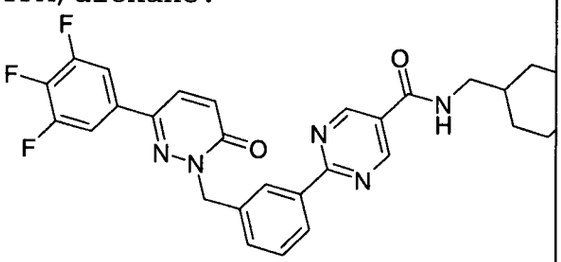
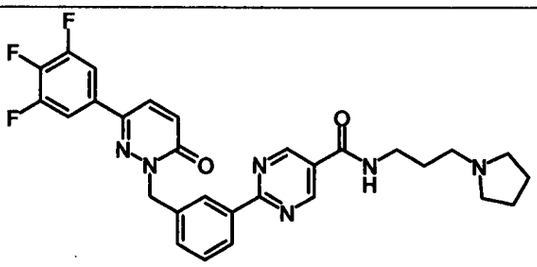
de *N,N*-dimetilaminoetilendiamina y la mezcla de reacción se agita durante 18 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se separa directamente por medio de HPLC preparativa.

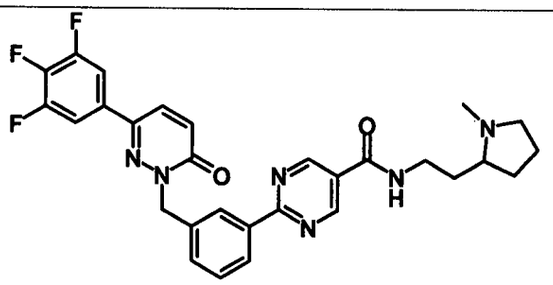
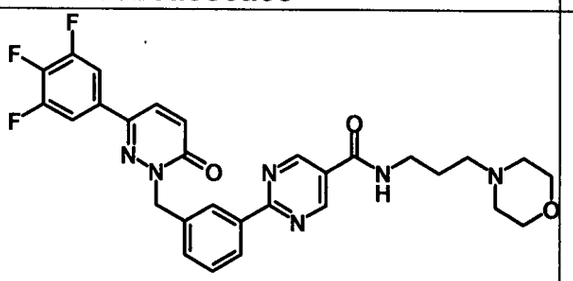
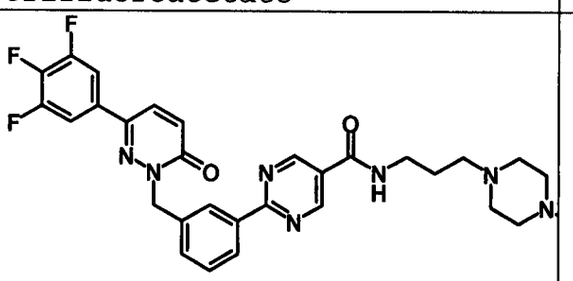
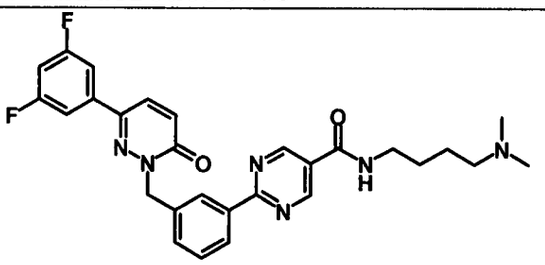
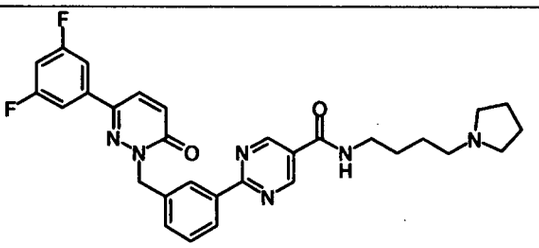
Rendimiento: 124 mg de trifluoroacetato de "A33"; Rt. = 2,63 (método B); ESI 509.

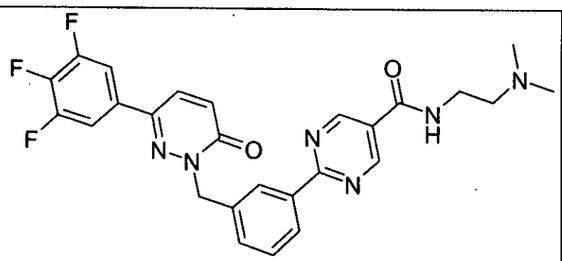
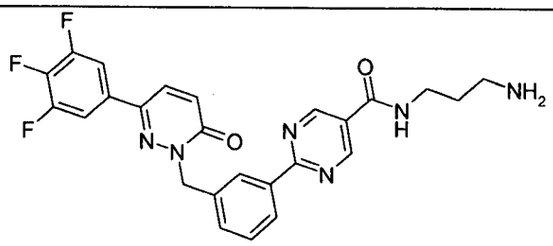
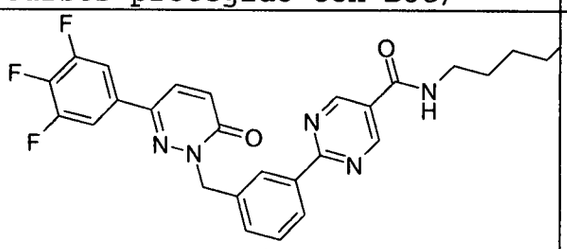
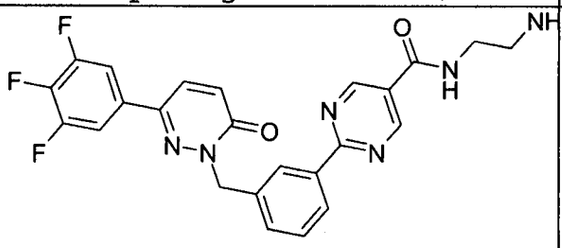
Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos

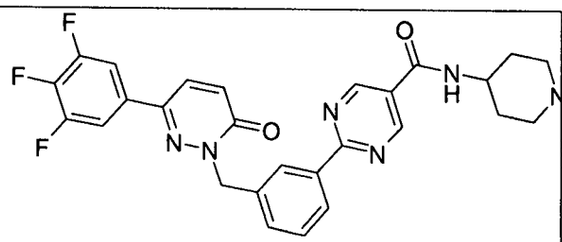
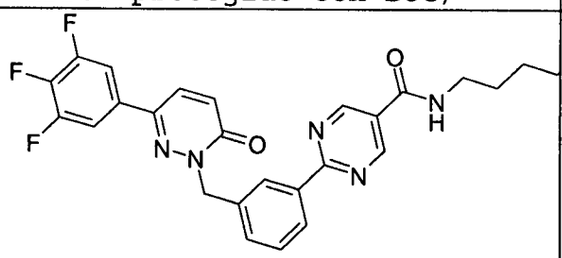
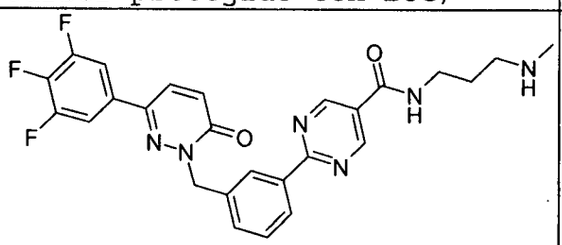
Compuesto N.°	Nombre y/o estructura	ESI $[M+H]^+$	Método HPLC (Rt. en min)
"A34"	 trifluoroacetato	523	2,64 B
"A35"	 trifluoroacetato	537	2,66 B
"A36"		581	3,28 B

"A37"		595	3,34 B
"A38"		609	3,36 B
"A39"		438	2,90 B
"A40"	 trifluoroacetat	562	2,72 B
"A41"	 trifluoroacetato	521	2,63 B

"A42"		510	2,91 B
"A43"		621	3,48 B
"A44"		657 (M+Na)	3,51 B
"A44a"	a partir de "A44" con TFA/dioxano:  trifluoroacetato	535	
"A45"	 trifluoroacetato	549	2,68 B

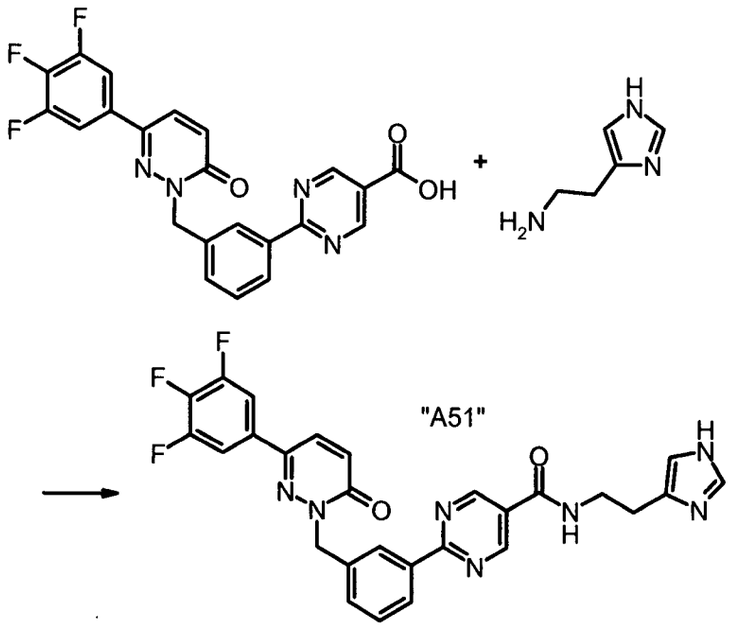
"A46"	 trifluoroacetato	549	2,68 B
"A47"	 trifluoroacetato	565	2,65 B
"A48"	 trifluoroacetato	578	2,50 B
"A49"	 trifluoroacetato	519	2,60 B
"A50"	 trifluoroacetato	544	2,64 B

"A71"	 trifluoroacetato	509	
"A72"	 trifluoroacetato (asequible a partir del precursor protegido con BOC)	495	
"A73"	 trifluoroacetato (asequible a partir del precursor protegido con BOC)	509	
"A74"	 trifluoroacetato (asequible a partir del precursor protegido con BOC)	481	

"A84"	 trifluoroacetato (asequible a partir del precursor protegido con BOC)	521	
"A90"	 trifluoroacetato (asequible a partir del precursor protegido con BOC)	537	
"A92"	 trifluoroacetato (asequible a partir del precursor protegido con BOC)	509	

Ejemplo 17

La preparación de [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 ("A51") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema

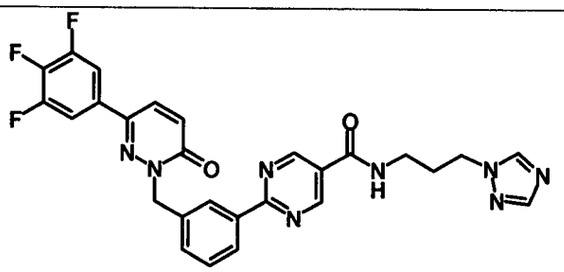
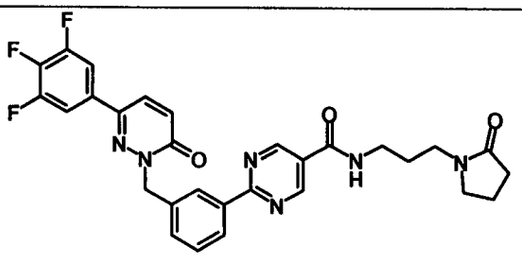


150 mg (0,334 mmol) de ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico se disuelven en 2 ml de DMF y se mezclan con 75 µl (0,67 mmol) de 4-metilmorfolina, 97 mg (0,50 mmol) de ED-CI y 60 mg (0,43 mmol) de HOBt. Se añaden 51 mg (0,44 mmol) de histamina y la mezcla de reacción se agita durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua, el precipitado obtenido se filtra por succión. El residuo se mezcla con acetonitrilo, se filtra nuevamente por succión y el residuo se seca al vacío.

Rendimiento: 127 mg de "A51", Rt. = 2,63 min (método B), ESI 532.

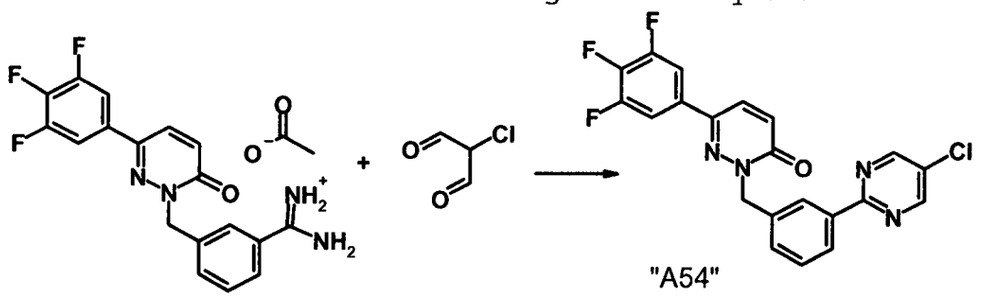
Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos

Compuesto N.°	Nombre y/o estructura	ESI $[M+H]^+$	HPLC (Rt. en min) metode

"A52"		547	2,85 B
"A53"		563	2,99 B

Ejemplo 18

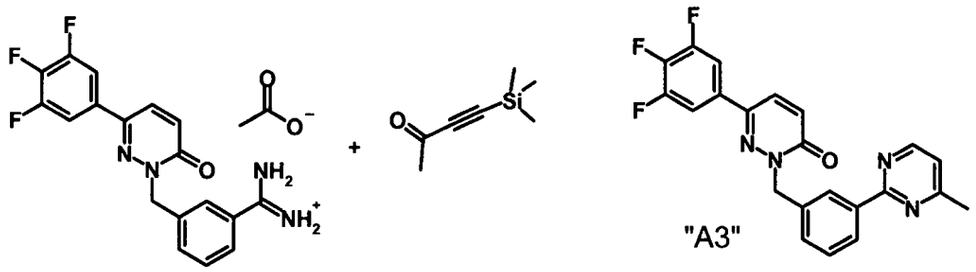
La preparación de 2-[3-(5-cloro-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A54") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



250 mg (0,60 mmol) de acetato de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio se suspenden en 3 ml de piridina, se mezclan con 74 mg (0,66 mmol) de 2-cloromalonaldehído y se agitan durante 15 h a 90°C. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa. Se obtiene "A54".

Ejemplo 19

La preparación de 2-[3-(4-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A3") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema

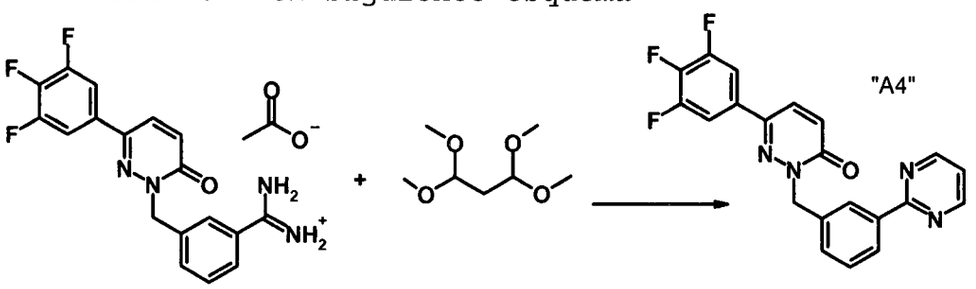


150 mg (0,36 mmol) de acetato de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio y 99,5 mg (0,72 mmol) de carbonato de potasio se suspenden en 5 ml de acetonitrilo, se mezclan con 42 mg (0,3 mmol) de 4-trimetilsilil)-3-butin-2-ona y se calienta durante 45 min a 120°C en un reactor de microondas (Emris Optimizer). La mezcla de reacción se filtra, se evapora y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa.

Rendimiento: 16 mg de "A3", sólido blanco, Rt. = 3,38 min (método B), ESI-MS: 408.

Ejemplo 20

La preparación de 2-(3-pirimidin-2-il-bencil)-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A4") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



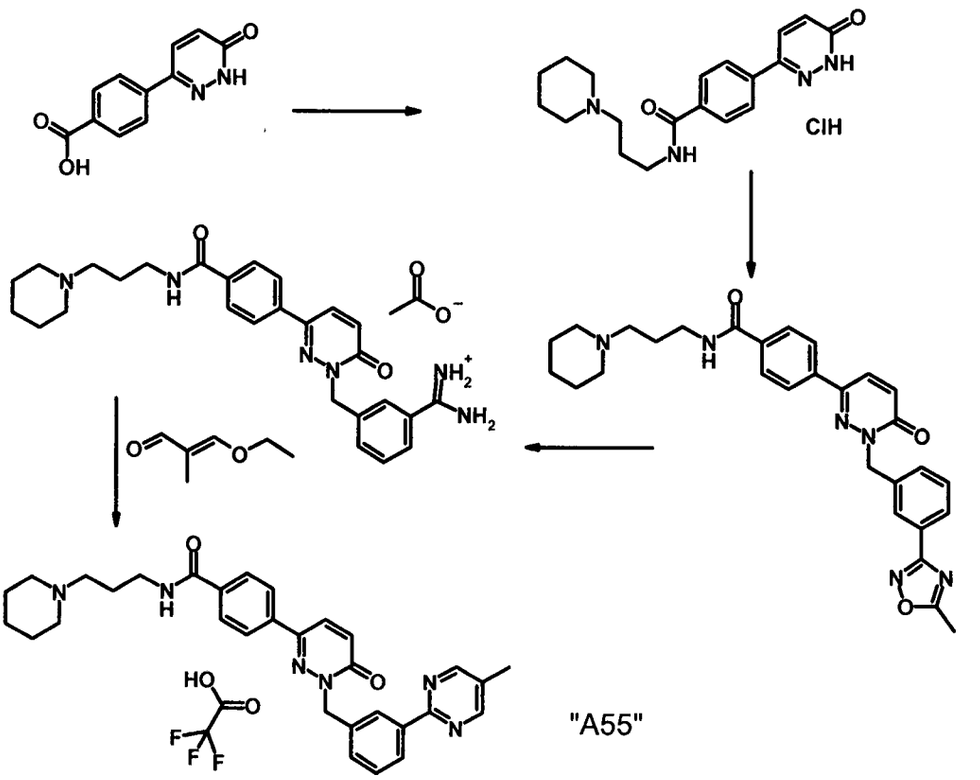
150 mg (0,36 mmol) de acetato de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio y 1,1 ml (6,6 mmol) de 1,1,3,3-tetrametoxi-propan se agitan durante 1 h a 175°C. La mezcla de reacción se purifica directamente por medio de HPLC preparativa.

Rendimiento: 23 mg de "A4", sólido blanco; Rt. = 3,28

min (método B); ESI-MS: 395.

Ejemplo 21

La preparación de 4-{1-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-N-(3-piperidin-1-il-propil)-benzamida ("A55") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



1,5 g (6,94 mmol) de ácido 4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoico (preparación de acuerdo con el documento DE 10010422) se disuelven en 20 ml de DMF, se mezclan con 1,18 g (8,33 mmol) de 3-piperidino-propilamina, 1,56 ml (13,9 mmol) de 4-metilmorfolina, 2,7 g (13,9 mmol) de EDCI y 967 mg (6,94 mmol) de HOBt y se agitan durante 18 h a temperatura ambiente. La DMF se destila, el residuo se mezcla con NaOH 2 M. La mezcla se evapora y se mezcla con 100 ml de THF, se agita durante 1 h, se filtra, se mezcla con 50 ml de éter y con 10 ml de HCl 4 N en dioxano. En este

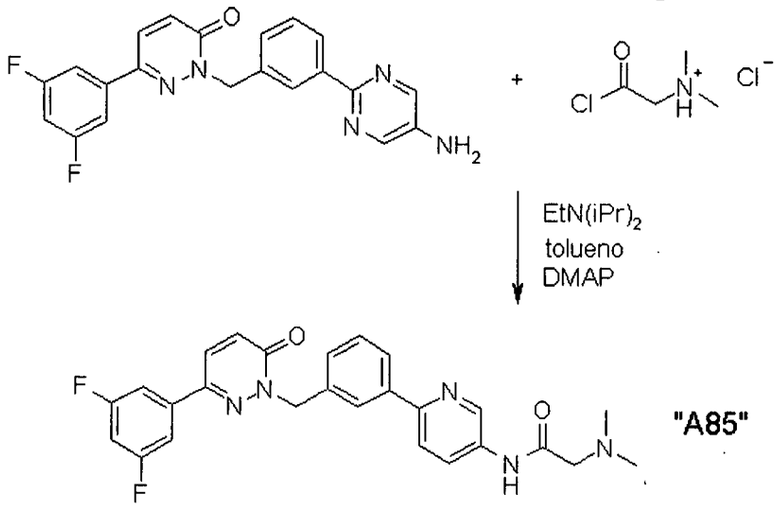
caso, se forma un aceite, el sobrenadante se decanta, nuevamente se mezcla con éter y otra vez se decanta. El residuo oleoso se mezcla con 30 ml de isopropanol. Aquí se forma, después de 3 días un cristalizado que se filtra por succión, se lava con isopropanol y se seca.

Rendimiento: 500 mg de "A55", Rt. = 1,70 min, ESI 341.

Ejemplo 22

La preparación de N-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-2-dimetilamino-acetamida ("A85")

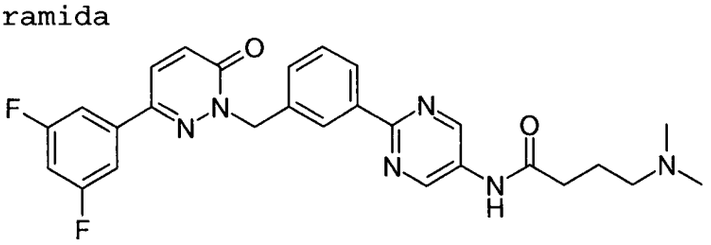
se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



trifluoroacetato, ESI 477.

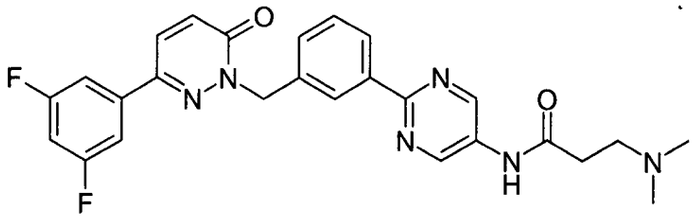
Análogamente se obtienen los compuestos

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



"A87", ESI 505;

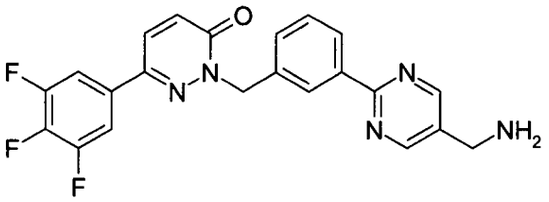
N-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-3-dimetilamino-propionamida



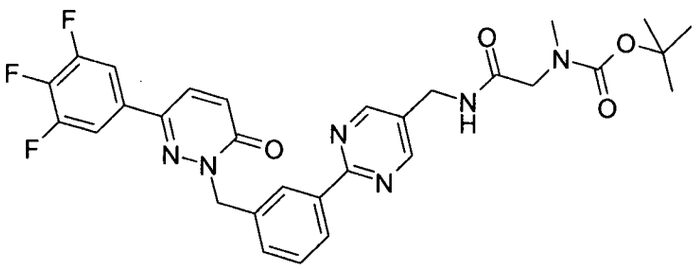
"A95", ESI 491.

Ejemplo 23

Por reacción en condiciones estándar de

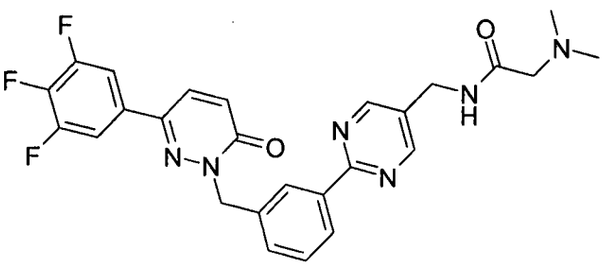


con Cl-CO-CH_2-N(CH_3)COO-ter.-butilo se obtiene por elaboración usual



"A88", ESI 595.

Análogamente, se obtiene el compuesto

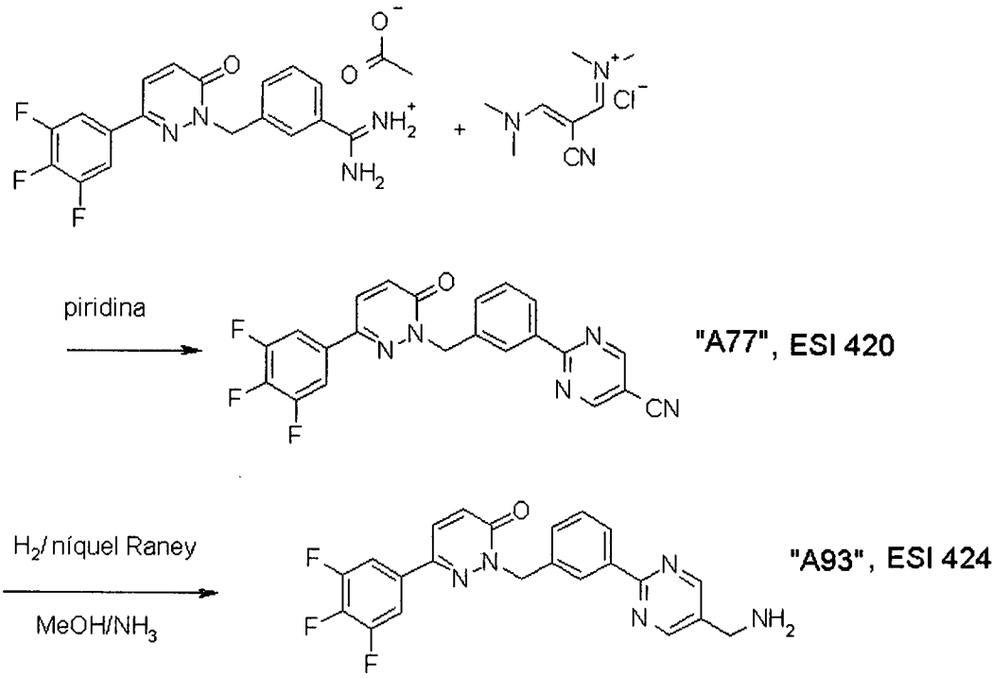


"A89", ESI 509.

Ejemplo 24

La preparación de 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carbonitrilo ("A77") y de 2-[3-(5-aminometil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A93") se lleva

a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



24.1 3,5 g (18,6 mmol) de cloruro de 3-dimetilamino-2-ciano-2-propen-1-iliden)-dimetilamonio (preparado análogamente al documento US 3853946) se suspenden en 60 ml de piridina y se mezclan con 7,8 g (18,6 mmol) de acetato de 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio. La suspensión se agita durante 4 horas a 100°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se incorpora en 300 ml de agua, los cristales se filtran por succión y se lavan con agua. El sólido se seca al vacío en estufa de secado;

Rendimiento: 6,14 g "A77" , cristales de color beige;

HPLC: Rt. = 3,34 min (método C); LC-MS: 420 (M+H).

24.2 2,9 g (6,9 mmol) de 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carbonitrilo ("A77") se disuelven en 60 ml de THF y 60 ml de metanol y se mezclan con 2 g de níquel Raney. Luego se hidrogena durante 6 h a presión normal bajo una atmósfera de hidró-

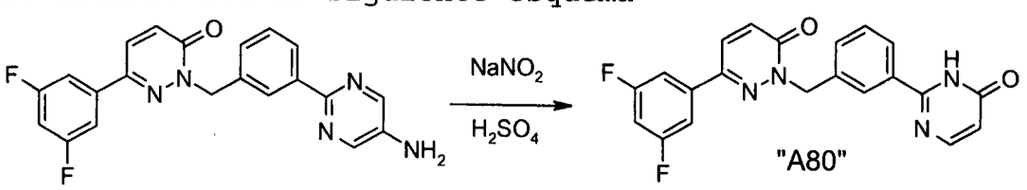
geno. El catalizador se filtra por succión, se lava con THF y el filtrado se concentra.

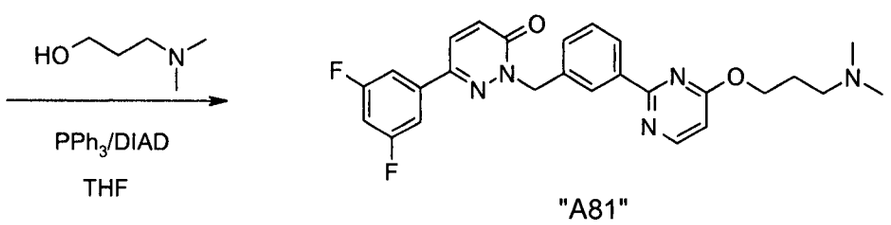
Rendimiento: 2,9 g "A93", sólido de color amarillo claro; HPLC: 2,53 min (método C)

LC-MS: 424 (M+H).

Ejemplo 25

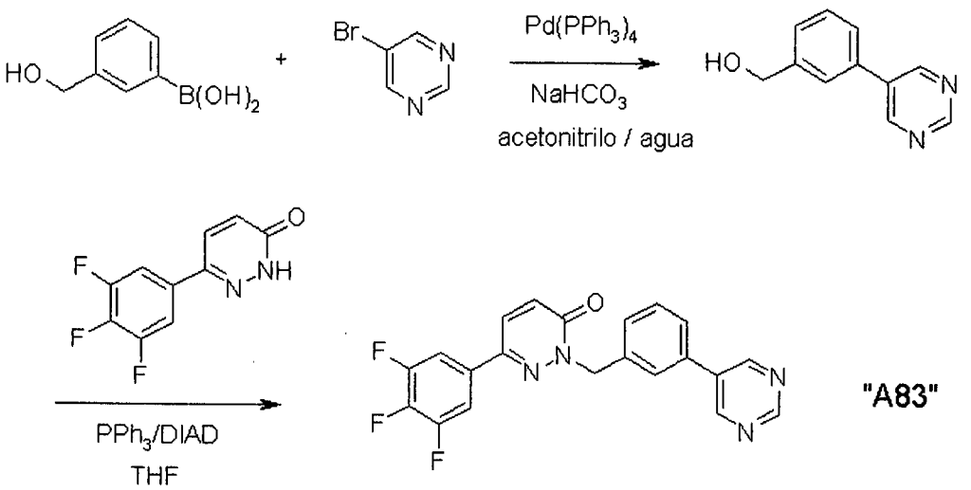
La preparación de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A80"), ESI 393, y de clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A81"), ESI 478, se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema





Ejemplo 26

La preparación de 2-(3-pirimidin-5-il-bencil)-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A83"), ESI 395, se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos

2-[3-(6-metil-piridin-3-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A86"), ESI 408;

2-(3-piridin-4-il-bencil)-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A94"), ESI 394;

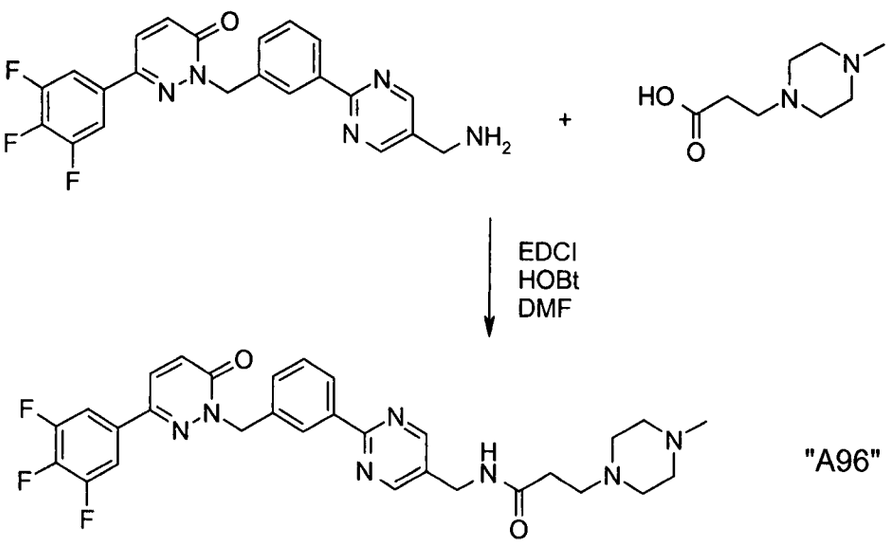
La síntesis de "A83", "A86" y "A94" también se puede llevar a cabo análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 26a

La preparación de 2-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(2H-pirazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona ("A100"), ESI 345 se lleva a cabo análogamente al Ejemplo 8.

Ejemplo 27

La preparación de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-propionamida ("A96"), ESI 578, se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



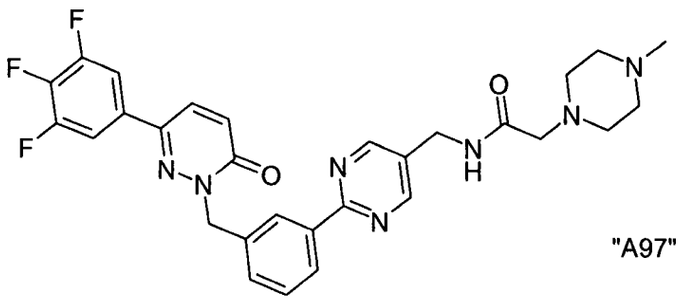
169 mg (0,4 mmol) de 2-[3-(5-aminometil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 83 mg (0,48 mmol) de ácido 3-(4-metilpiperazin-1-il)propanoico se suspenden en 2 ml de DMF y se mezclan con 90 µl (0,8 mmol) de *N*-metilmorfolina, 116 mg (0,60 mmol) de EDCI y 72 mg (0,52 mmol) de HOBt y se agita durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con 10 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. El producto crudo se cristaliza con éter.

Rendimiento: 104 mg de "A96", sólido de color beige; HPLC: Rt. = 2,49 min

LC-MS: 578 (M+H).

Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos

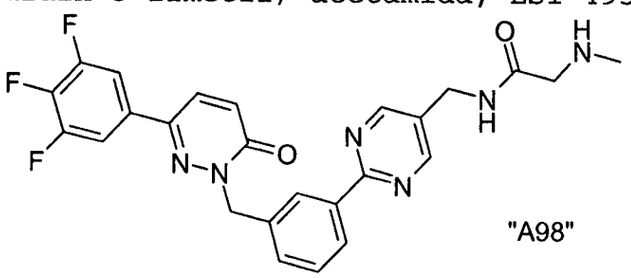
2-(4-metil-piperazin-1-il)-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-acetamida, ESI 564,



"A97"

;

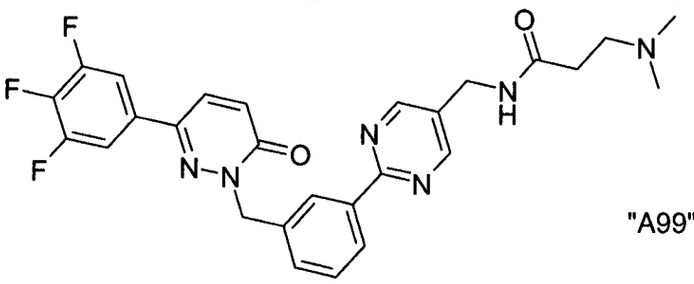
trifluoroacetato de 2-metilamino-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-acetamida, ESI 495



"A98"

;

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



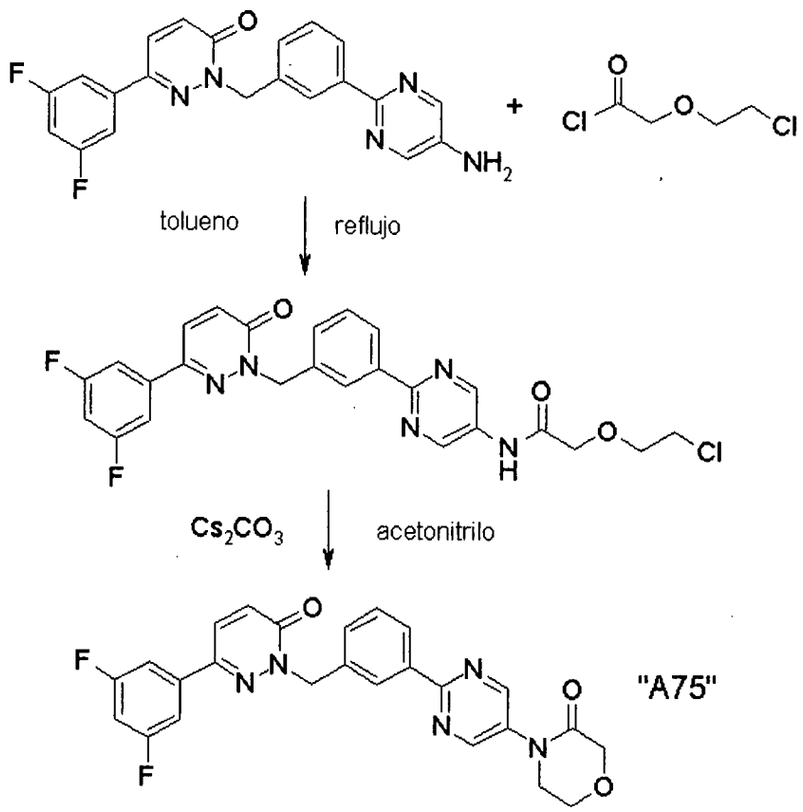
"A99"

Ejemplo 28

La preparación de

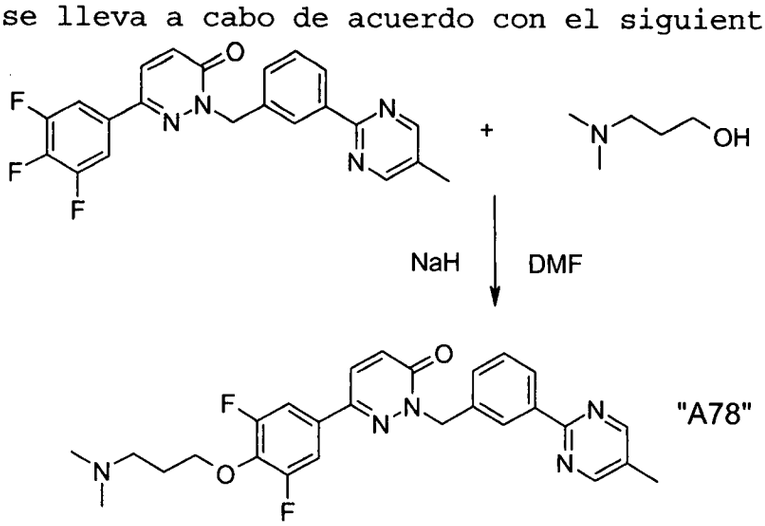
4-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-morfolin-3-ona ("A75")

se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



Ejemplo 29

La preparación de trifluoroacetato de 6-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-3,5-difluoro-fenil]-2-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A78"), ESI 492, se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



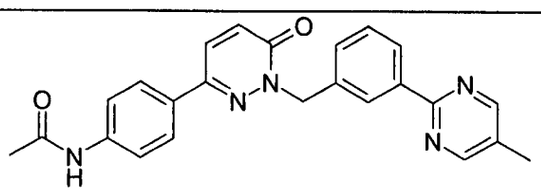
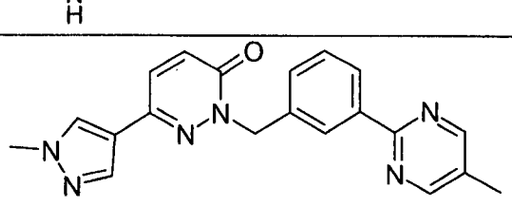
63 µl (0,54 mmol) de 3-dimetilamino-propan-1-ol se disuelven en 10 ml de DMF y se mezclan con 22 mg (0,54 mmol) de hidruro de sodio en aceite parafínico (60%) y se agita

durante 15 min. Luego se añaden 200 mg (0,49 mmol) de 2-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona. Al cabo de 2 h a temperatura ambiente, la reacción se detiene por adición de 2 ml de HCl 1 N. La solución se concentra y se purifica por HPLC preparativa.

Rendimiento: 9 mg de "A78", Rt. = 2,51 min (método C), LC-MS: 492 (M+H).

Ejemplo 30

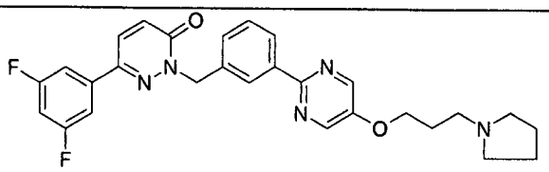
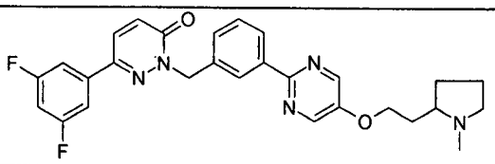
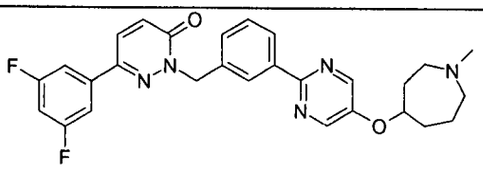
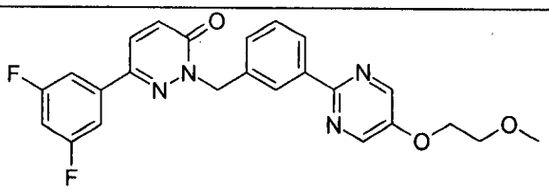
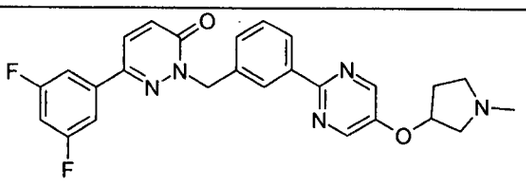
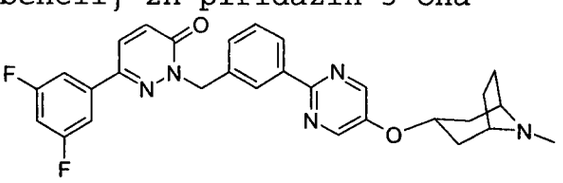
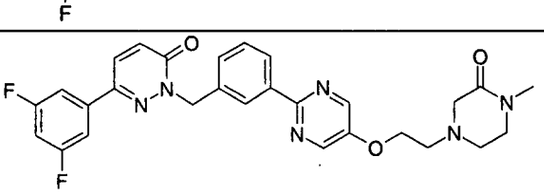
Análogamente al Ejemplo 8, se obtienen los siguientes compuestos

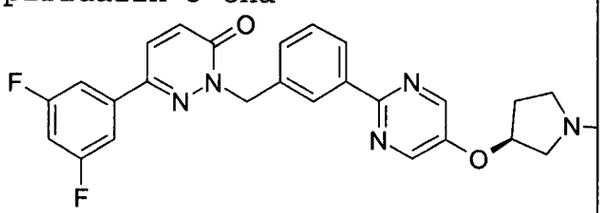
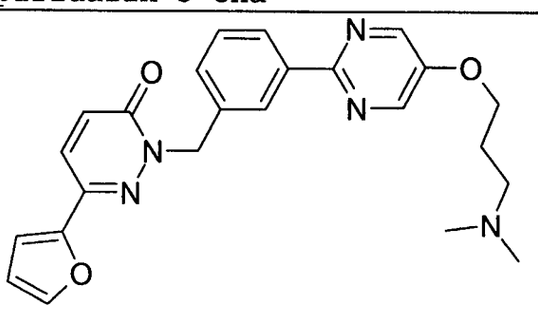
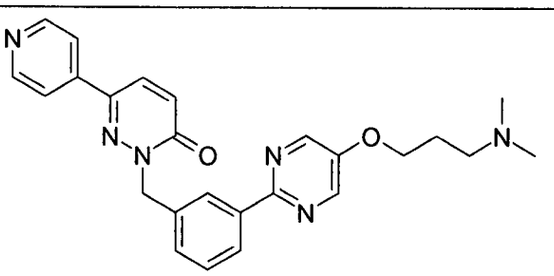
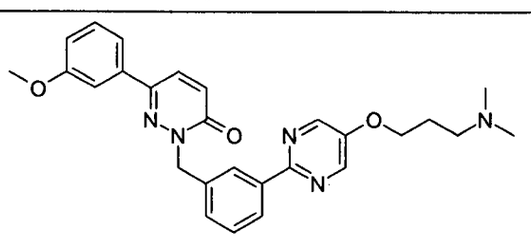
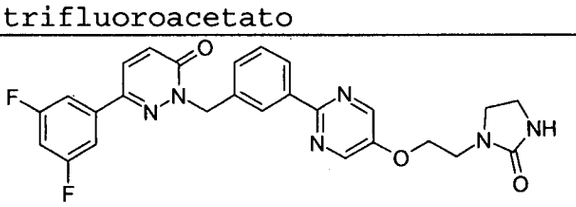
Compuesto N.°	Nombre y/o estructura	ESI $[M+H]^+$	Método HPLC (Rt. en min)
"A112"		412	
"A113"		359	

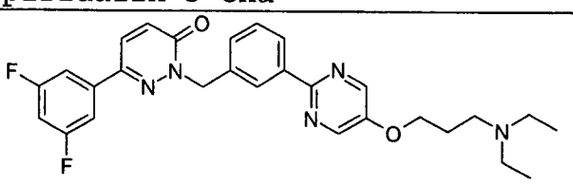
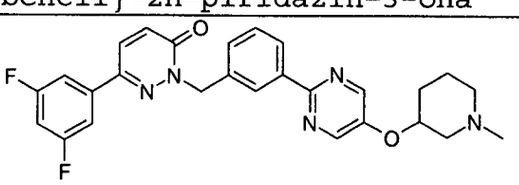
Ejemplo 31

Análogamente al Ejemplo 10, se obtienen los siguientes compuestos

Compuesto N.°	Nombre y/o estructura	ESI $[M+H]^+$	Método HPLC (Rt. en

			min)
"A114"		504	
"A115"		504	
"A116"		504	
"A117"		451	
"A118"	 trifluoroacetato	476	
"A119"	trifluoroacetato de 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 	516	
"A120"		533	
"A121"	trifluoroacetato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-	476	

	pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 		
"A122"	trifluoroacetato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	476	
"A123"		432	
"A124"		443	
"A125"	 trifluoroacetato	472	
"A126"		505	
"A127"	clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-	490	

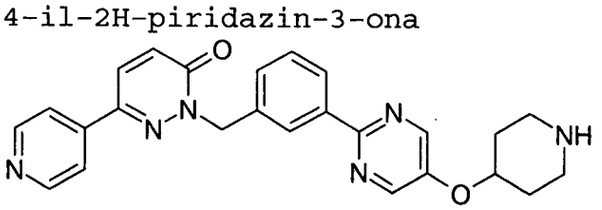
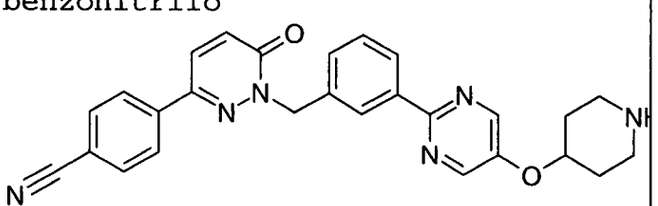
	fenil)-2-{3-[5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona		
"A128"	trifluoroacetato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	520	
"A129"	 trifluoroacetato	506	
"A130"	clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	506	
"A131"		490	

Ejemplo 32

Análogamente al Ejemplo 10 con ulterior separación de Boc, se obtienen los siguientes compuestos

Compuesto N.°	Nombre y/o estructura	ESI $[M+H]^+$	Método HPLC (Rt. en min)
"A132"	clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(4-metilamino-	478	

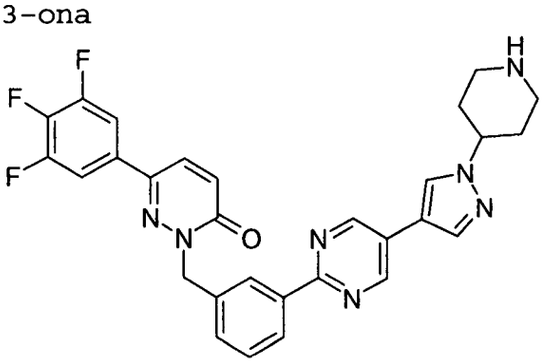
	butoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona		
"A133"	clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-metilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	464	
"A134"	clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	476	
"A135"	clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-etilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	478	
"A136"	clorhidrato de 2-{3-[5-(2-amino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona	436	
"A137"	clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	476	
"A138"	clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	490	
"A139"	trifluoroacetato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-	462	

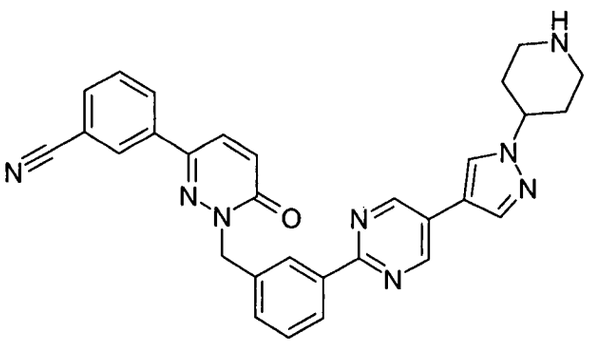
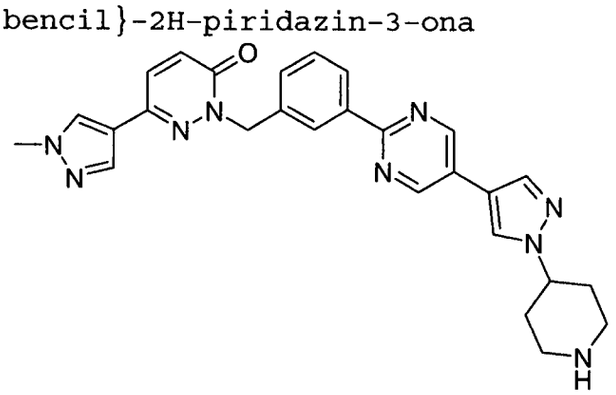
	(pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona		
"A140"	trifluoroacetato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	462	
"A141"	trifluoroacetato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	462	
"A142"	2-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona 	441	
"A143"	4-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo 	465	
"A144"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo	465	

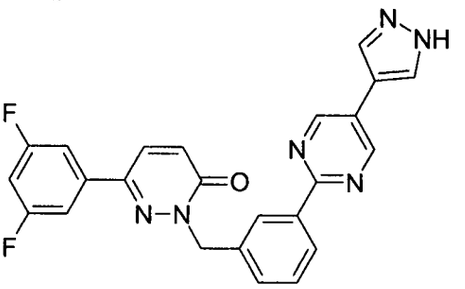
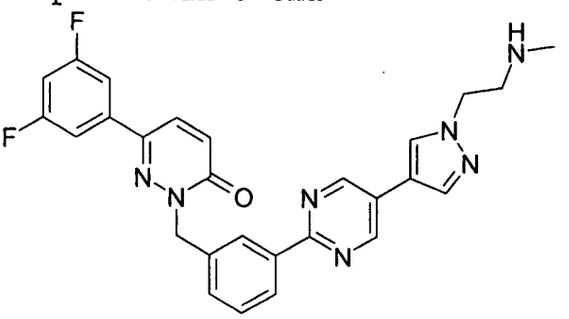
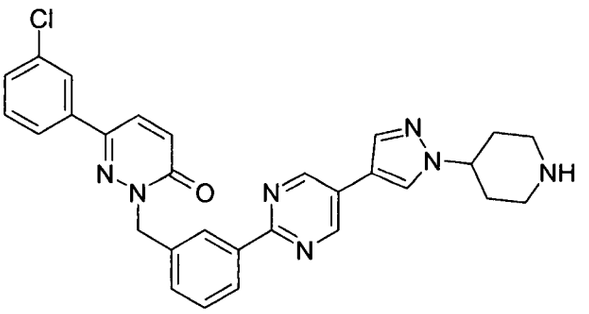
"A145"	trifluoroacetato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	505	
"A146"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona		
"A147"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo	494	
"A148"	6-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	472	

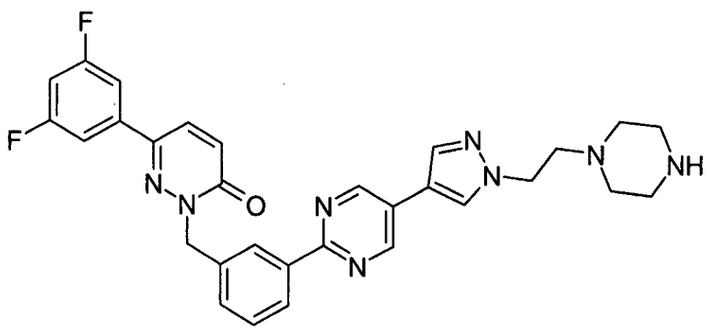
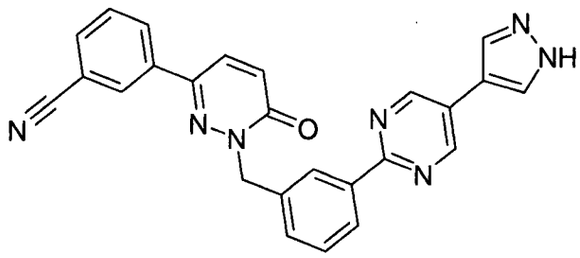
Ejemplo 33

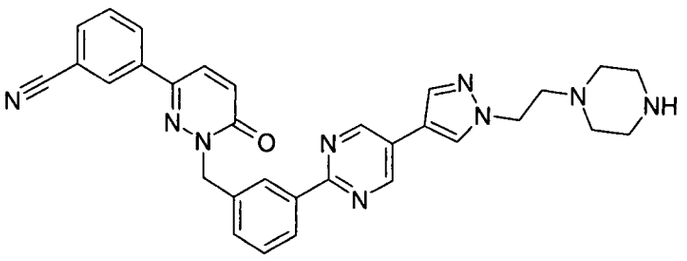
Análogamente al Ejemplo 12 con ulterior separación de Boc, se obtienen los siguientes compuestos

Compuesto N.°	Nombre y/o estructura	ESI $[M+H]^+$
"A149"	2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona 	544

"A150"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo 	515
"A151"	trifluoroacetato de 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 	494
"A152"	trifluoroacetato de 6-(3-metoxi-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	520
"A153"	6-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	508
"A154"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(1H-	443

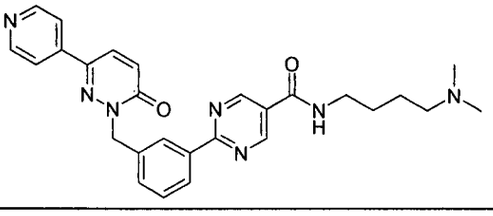
	pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 	
"A155"	clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-metilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 	500
"A156"	clorhidrato de 6-(3-cloro-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 	524

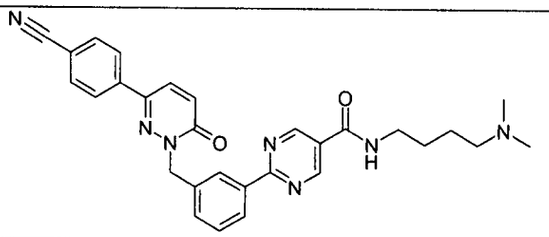
(dt, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,2 Hz, 1H), 8,38 (dt, J_1 = 6,5 Hz, J_2 = 1,8 Hz, 1H), 8,45 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,53 (bs, 1H), 9,20 (s, 2H)		
"A160"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 	555
"A161"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo 	432
^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 5,48 (s, 2H), 7,18 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,73 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (dt, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,2 Hz, 1H), 8,15 (bs, 1H), 8,19 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,27 (dt, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,2 Hz, 1H), 8,33 (dt, J_1 = 6,5 Hz, J_2 = 1,8 Hz, 1H), 8,39 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,44 (bs, 1H), 8,48 (bs, 1H), 9,18 (s, 2H), 13,2 (bs, 1H)		
"A162"	3-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-il-	544

	etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo 	

Ejemplo 34

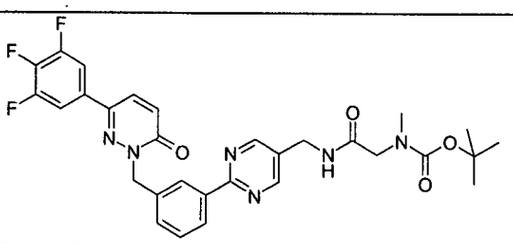
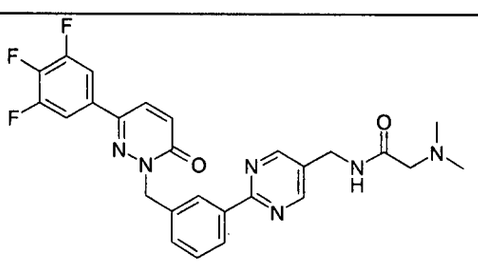
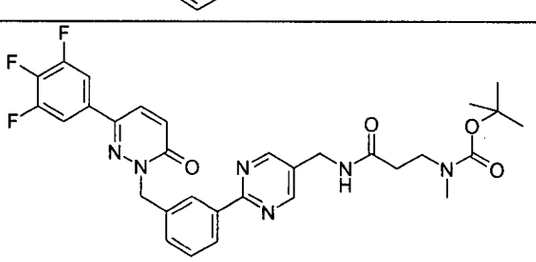
Análogamente al Ejemplo 16, se obtienen los siguientes compuestos

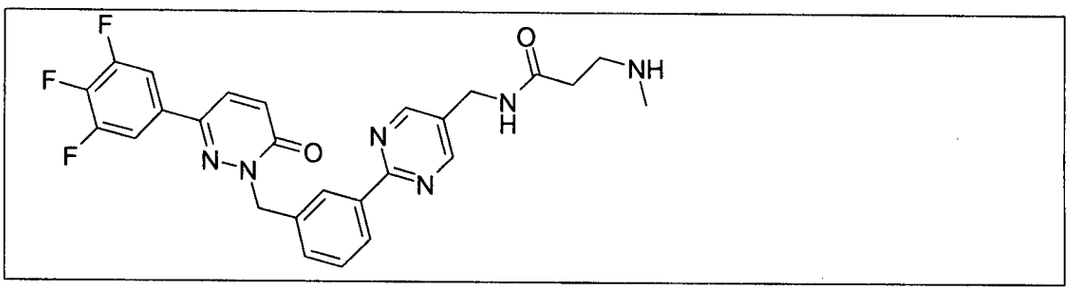
Compuesto N.°	Nombre y/o estructura	ESI $[M+H]^+$	Método HPLC (Rt. en min)
"A163"	trifluoroacetato de (4-dimetilamino-butil)-amida de ácido 2-[3-(6-oxo-3-piridin-4-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-carboxílico, 	484	
"A164"	trifluoroacetato de (4-dimetilamino-butil)-amida del ácido 2-{3-[3-(4-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico	508	

Ejemplo 35

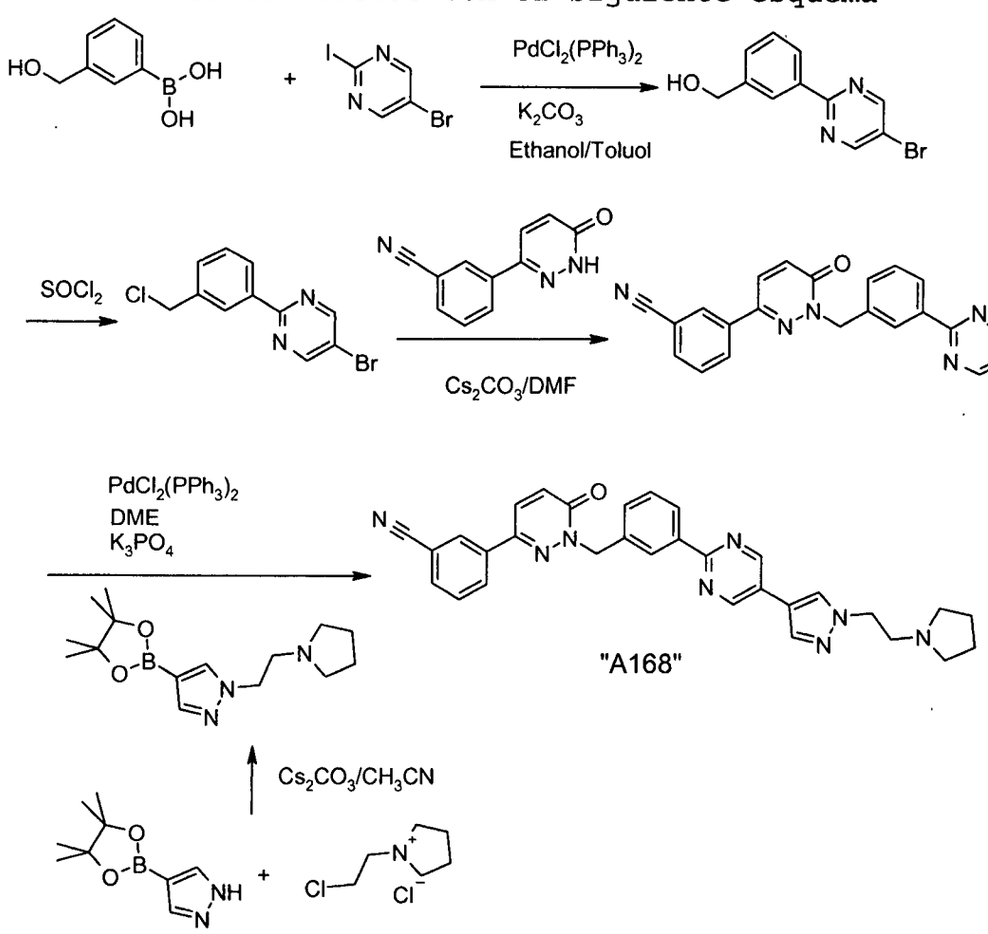
Análogamente al Ejemplo 27, se obtienen los siguientes compuestos

Compuesto N.°	Nombre y/o estructura	ESI $[M+H]^+$	Método HPLC (Rt. en min) B
"A165"		595	3,18
Por separación de Boc, se obtiene de él el compuesto "A98".			
"A166"		509	2,59
"A167"		631 (M+Na)	3,22
Por separación de Boc, se obtiene de él el compuesto trifluoroacetato de "A168", ESI 509			



Ejemplo 36

La preparación del compuesto 3-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo ("A168") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



36.1 Una solución mantenida bajo nitrógeno de 95,0 g (332 mmol) de 5-bromo-2-yodopirimidina en 325 ml de tolueno se mezcla con una solución de 70,0 g (660 mmol) de carbonato de sodio en 325 ml de agua y la mezcla se calienta hasta 80°C. A ello se vierten 2,3 g (3,3 mmol) de cloruro de

bis(trifenilfosfin)paladio (II) y luego se vierte gota a gota una solución de 50,0 g (329 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)-bencenborónico en 650 ml de etanol. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se mezcla con 1 l de acetato de etilo y 1 l de agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recristaliza en 2-propanol: [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol en forma de cristales de color amarillo claro; ESI 265,267.

36.2 A 159 ml (2,19 mol) de cloruro de tionilo mantenido a 30°C se añaden bajo agitación en porciones 116 g (438 mmol) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol. La solución de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora. El residuo se extrae en tolueno y se evapora nuevamente. Este procedimiento se repite tres veces. El residuo se recristaliza en tolueno: 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina en forma de cristales incoloros; p. f. 148°C; ESI 283, 285, 286.

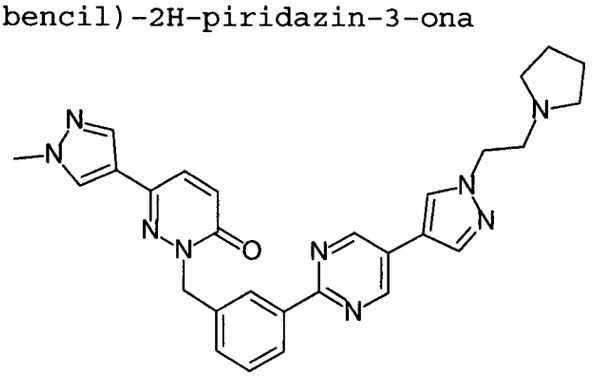
36.3 Una suspensión de 61,1 g (310 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en 600 ml de DMF se agita con 87,9 g (310 mmol) de 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina y 111 g (341 mmol) de carbonato de cesio y se agita durante 24 horas a 40°C. La mezcla de reacción se vierte en 600 ml de agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: 3-{1-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo en forma de cristales de color beige, ESI 444, 446.

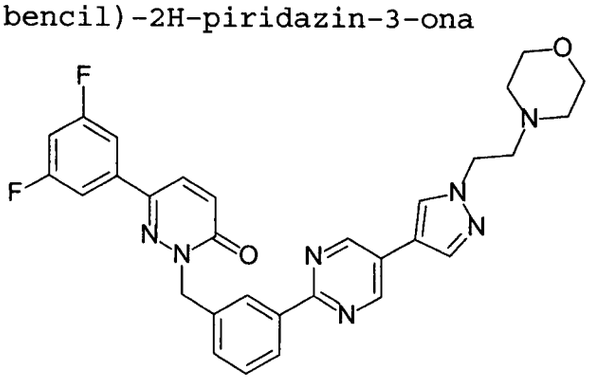
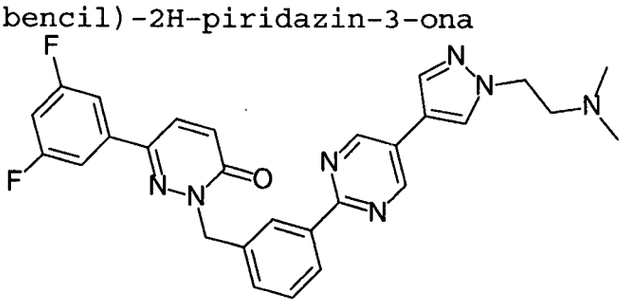
36.4 Una solución de 10,0 g (50,5 mmol) de éster pinacólico de ácido pirazol-4-borónico se disuelve en 100 ml de acetonitrilo y se mezcla con 17,5 g (101 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina y 49,4 g (152 mmol) de carbonato de cesio. La suspensión obtenida se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra por succión y se lava con acetonitrilo. El filtrado se evapora y se divide en acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora: 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en forma de un aceite de color anaranjado claro, que cristaliza progresivamente; ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1,25 (s, 12H), 1,65 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,79 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

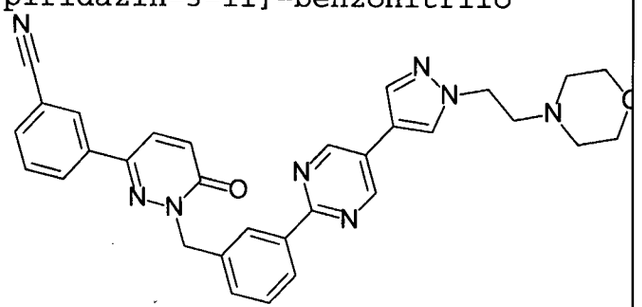
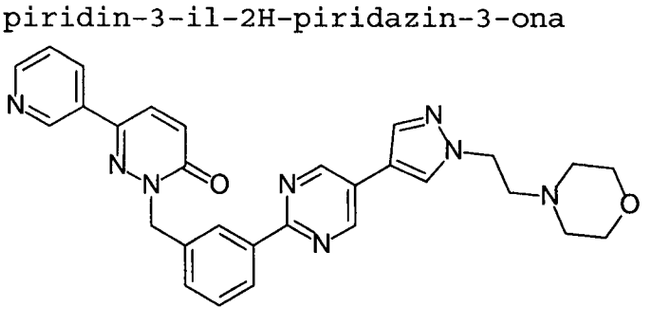
36.5 Una suspensión de 2,09 g (4,71 mmol) de 3-{1-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo, 1,73 g (5,18 mmol) 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (contenido del 87%) y 2,00 g (9,42 mmol) de trihidrato de fosfato tripotásico en 20 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta bajo nitrógeno hasta 85°C. Luego se añaden 264 mg (0,377 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) y 79 µl (0,57 mmol) de trietilamina y se agita durante 18 horas a 85°C. La mezcla de reacción se combina con 30 ml de diclorometano y se filtra por succión sobre kieselguhr. El filtrado se mezcla con 100 ml de agua, 20 ml de NaOH 2 N y 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en una co-

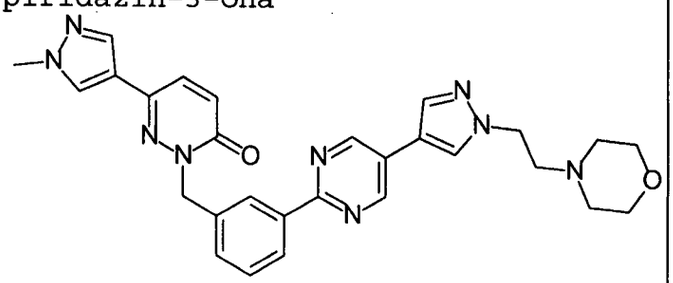
lumna de gel de sílice con diclorometano/metanol: 3-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo en forma de cristales de color beige; ESI 529; ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1,68 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 4,28 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,17 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,73 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,19 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,33 (dt, J_1 = 7,2 Hz, J_2 = 1. 8 Hz, 1H), 8,39 (t, J = 1,8Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,48 (bs, 1H), 9,14 (s, 2H).

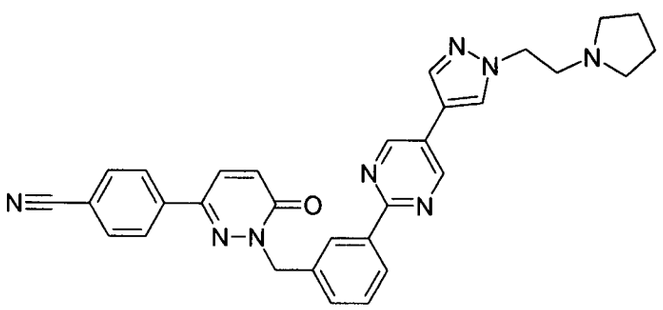
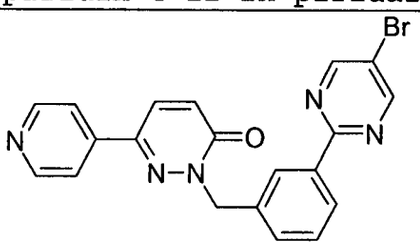
Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos

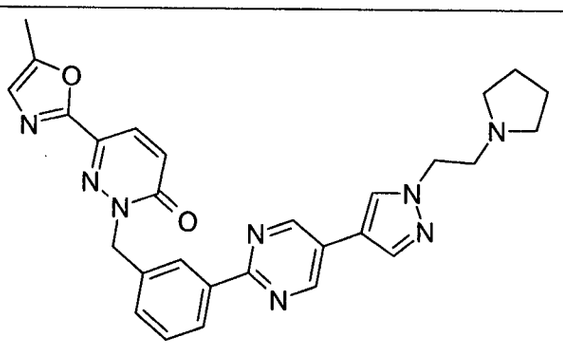
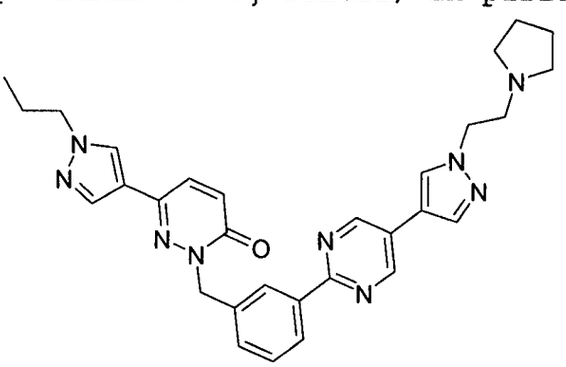
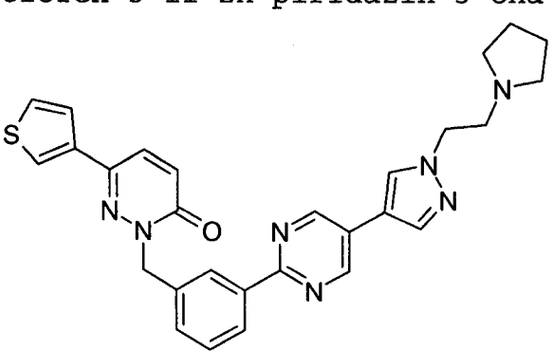
Compuesto N.°	Nombre y/o estructura	ESI $[M+H]^+$	
"A169"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 	508	
^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1,68 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,28 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,83 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,10 (s, 1H),			

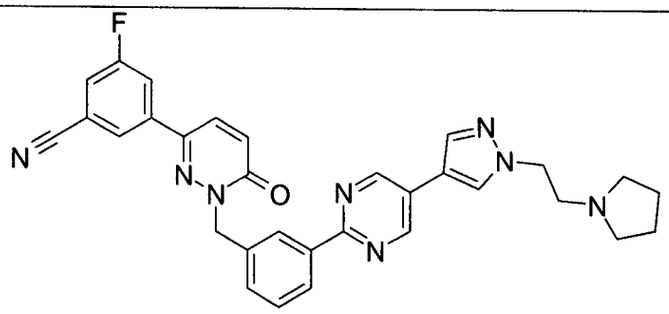
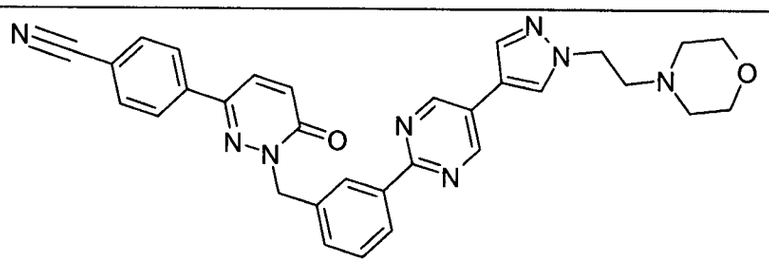
8,23 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,38 (bs, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,14 (s, 2H).			
"A170"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 	556	
"A171"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 	514	
"A172"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona	528	
"A173"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona	540	

"A174"	3-[1-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo 	545	
^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 2,43 (m, 4H), 2,75 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,56 (m, 4H), 4,29 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 7,17 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (dt, J_1 = 7,7, J_2 = 1,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,18 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,32 (dt, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz, 1H), 8,38 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,13 (s, 2H)			
"A175"	trifluoroacetato de 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 	521	
"A176"	trifluoroacetato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-	524	

	il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 		
"A177"	trifluoroacetato de 2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona	521	
"A178"	clorhidrato de 6-(4-metansulfonil-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona	598	
"A179"	6-piridin-4-il-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona	505	
^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1,75 (b, 4H), 2,68 (b, 4H), 3,1 (b, 2H), 4,36 (b, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,19 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,91 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 8,14 (bs, 1H), 8,18 (d, J =9,5 Hz, 1H), 8,33 (dt, J_1 = 6,5 Hz, J_2 = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,72 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 9,15 (s, 2H)			
"A180"	4-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-1,6-dihidro-piridazin-	529	

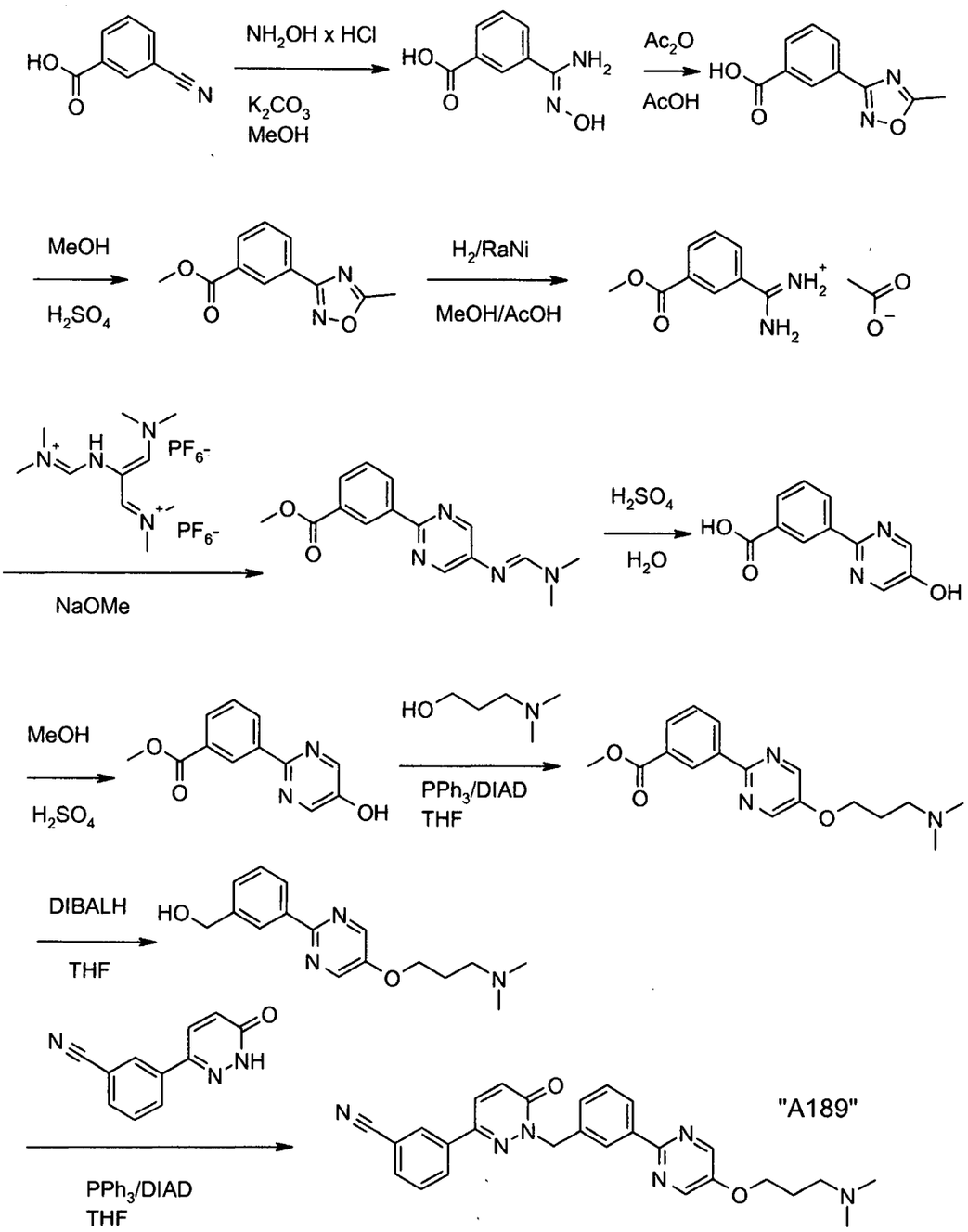
	3-il]-benzonitrilo 	
^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1,68 (m, 4H), 2,51 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 7,17 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,98 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,17 (d, J =9,5 Hz, 1H), 8,38 (dt, J_1 = 6,5 Hz, J_2 = 1,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,45 (bs, 1H), 9,13 (s, 2H)		
"A181"	2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona	521
"A182"		421
"A183"	6-(4-metansulfonil-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona	598
"A184"	6-(5-metil-oxazol-2-il)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona	509

		
"A185"	6-(3-fluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona	522
"A186"	6-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 	536
"A187"	2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-tiofen-3-il-2H-piridazin-3-ona 	510

"A188"		
"A188a"		

Ejemplo 37

La preparación del compuesto 3-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A189") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



37.1 A una suspensión mantenidad a 30 °C de 500 g (3,40 mol) de ácido 3-ciano-benzoico en 8 l de metanol se añaden bajo agitación en porciones 1382 g (10,0 mol) de carbonato de potasio. Luego se agregan a una temperatura interna de 40 - 45°C 695 g (10,0 mol) de cloruro de hidroxilamonio en pequeñas porciones. Luego se calienta la mezcla de reacción durante 15 horas hasta ebullición. La mezcla de reacción se concentra al vacío, el residuo se disuelve en agua y se acidifica con ácido

clorhídrico acuoso al 37%. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-benzoico en forma de cristales incoloros; ESI 181.

37.2 Una mezcla de 614 g (3,41 mol) de ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-benzoico, 756 ml (8,0 mol) de anhídrido de ácido acético y 2 l de ácido acético se calienta durante 14 horas hasta una temperatura de 118°C. La mezcla de reacción se enfría hasta 6°C y se filtra por succión. El residuo se extrae en 2 l de agua, se filtra por succión y se lava bien con agua. El residuo se recristaliza en etanol/agua: ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico en forma de cristales incoloros; p. f. 225°C; ESI 205.

37.3 Una suspensión de 30,0 g (147 mmol) de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico en 150 ml de metanol se mezcla con 7,83 ml (147 mmol) de ácido sulfúrico concentrado y se calienta durante 18 horas hasta ebullición. La mezcla de reacción se enfría en baño de hielo, se mezcla con agua, se filtra por succión y se lava bien con agua: éster metílico del ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico en forma de cristales incoloros; ESI 219.

37.4 Una solución de 327 g (1,47 mol) de éster metílico del ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico en 3 l de metanol se mezcla con 150 ml de ácido acético, 150 ml de agua y 50 g de níquel Raney húmedo y se hidrogena durante 18 horas a temperatura ambiente y a presión normal. El catalizador se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se extrae en éter ter.-butilmetílico, se calienta hasta ebullición y se filtra por succión. El residuo se seca al vacío: acetato de 3-

metoxicarbonilbenzamidinio en forma de cristales incoloros; ESI 179.

37.5 A una suspensión de 259 g (1,09 mol) de acetato de 3-metoxicarbonilbenzamidinio y 528 g (1,08 mol) de dihexafluorofosfato de ({2-dimetilamino-1-[dimetilimmoniometil]-vinilamino}-metilen)-dimetil-amonio (preparado de acuerdo con C. B. Dousson et al., Synthesis 2005, 1817) en 1 l de metanol se vierten gota a gota bajo agitación 2,2 l de una solución recién preparada 1,5 M de metanolato de sodio. Luego se calienta la mezcla de reacción en un lapso de 40 min hasta 60°C y se mantiene durante 30 min a esta temperatura. A continuación se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluye con 10 l de diclorometano y se lava tres veces con 5 l de agua por vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recristaliza en acetato de etilo: éster metílico del ácido 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-benzoico en forma de cristales de color beige; p. f. 140°C, ESI 285

37.6 Una suspensión de 103,5 g (364 mmol) de éster metílico del ácido 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-benzoico en 1,3 l de agua se mezcla con 160 ml (2,88 mol) de ácido sulfúrico concentrado y se calienta hasta ebullición durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con agua y se filtra por succión. El residuo se lava con agua y se seca al vacío: ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico en forma de cristales amarronados; ESI 217.

37.7 Una suspensión de 88,0 g (366 mmol) de ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico en 1,4 l de metanol se mezcla

con 32,7 ml (445 mmol) de cloruro de tionilo y se calienta durante 2 horas hasta 80°C. Luego se añaden 20 ml (276 mmol) de cloruro de tionilo y al cabo de 2 horas nuevamente se agregan 10 ml (138 mmol) de cloruro de tionilo. Después de cada adición, se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a 80°C. La mezcla de reacción se concentra al vacío hasta un volumen de aproximadamente 300 ml. El precipitado obtenido se filtra y se seca al vacío: éster metílico del ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico en forma de cristales amarronados; ESI 231.

37.8 Una solución mantenida bajo nitrógeno de 6,1 g (26,5 mmol) de éster metílico del ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico, 10,5 g (39,8 mmol) de trifenilfosfina y 4,76 ml (39,8 mmol) de 3-(dimetilamino)-1-propanol en 200 ml de THF se enfría en baño de hielo y se vierten lentamente gota a gota bajo agitación 8,21 ml (39,8 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evapora al vacío. El residuo se divide en diclorometano y solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio. La fase acuosa se separa, se lleva hasta un valor pH de 12 con lejía de sosa acuosa saturada y se extrae dos veces con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: éster metílico del ácido 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzoico en forma de cristales incoloros; ESI 316.

37.9 A una solución mantenida bajo nitrógeno de 12,6 g (40,0 mmol) de éster metílico del ácido 3-[5-(3-dimetilamino-

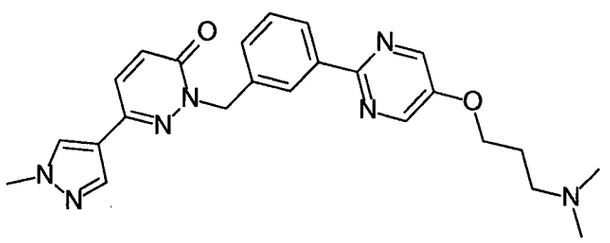
propoxi)-pirimidin-2-il]-benzoico en 200 ml de THF se vierten gota a gota bajo agitación 200 ml de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en THF. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se vierten gota a gota 10 ml de una solución acuosa saturada de sulfato de sodio. El precipitado obtenido se filtra por succión y se lava con diclorometano. El filtrado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se extrae en una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con éter de petróleo y se seca al vacío: {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol en forma de cristales incoloros; p. f. 95 - 97°C; ESI 288.

37.10 Una solución de 5,06 g (17,6 mmol) de {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol en 100 ml de THF se mezcla con 3,16 g (18,0 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y 6,36 g (24,0 mmol) de trifenilfosfina. La suspensión obtenida se enfría en baño de hielo y lentamente se vierten gota a gota 4,96 ml (24,0 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añaden éter ter.-butilmetílico y ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase acuosa se separa y se lava tres veces con éter ter.-butilmetílico. La fase acuosa se lleva a un valor pH de 14 con sosa alcalina 2 N y se extrae dos veces con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol: 3-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en forma de cristales incoloros; p. f. 128°C;

ESI 467;

^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1,89 (quinteto, J = 6,8 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,37 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,16 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (dt, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,37 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,39 (bs, 1H), 8,63 (s, 2H).

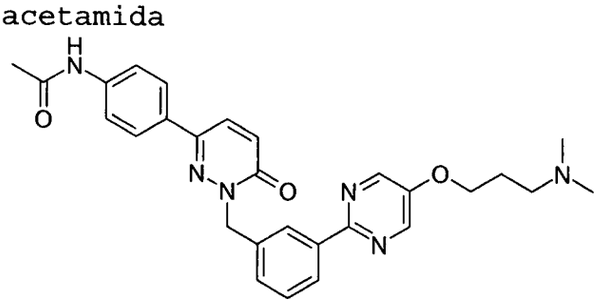
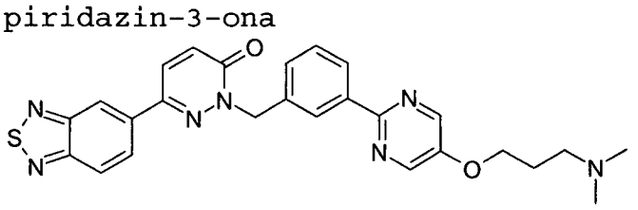
Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos "A114", "A24",

Compuesto N.°	Nombre y/o estructura	ESI $[M+H]^+$
"A190"	trifluoroacetato de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona 	446
"A191"	clorhidrato de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3-fluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona	460
"A192"	clorhidrato de 2-{3-[5-(3-dimetil-amino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-tiazol-2-il-2H-piridazin-3-ona	449
"A193"	clorhidrato de 2-{3-[5-(3-dimetil-	442

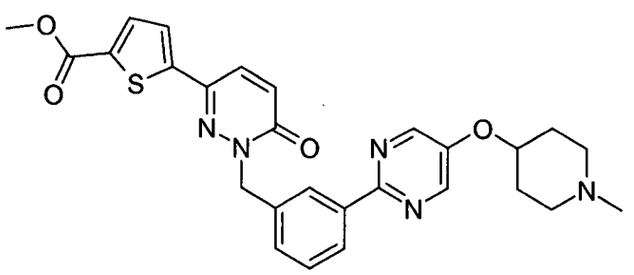
	amino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-fenil-2H-piridazin-3-ona	
"A194"	clorhidrato de 4-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo	467
"A195"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-p-tolil-2H-piridazin-3-on	456
"A196"	trifluoroacetato de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(2H-pirazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona	432
"A197"	clorhidrato de 6-(3,4-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	478
"A198"	clorhidrato de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-metanesulfonil-fenil)-2H-piridazin-3-ona	520
"A199"	clorhidrato de 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	524
"A200"	trifluoroacetato de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-	443

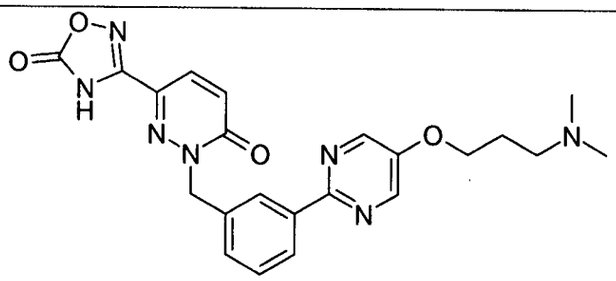
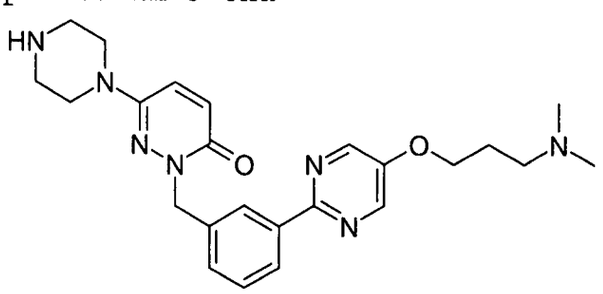
	il]-bencil}-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona	
"A201"	trifluoroacetato de 6-(3-bromo-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	521
"A202"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-on	496
"A203"	trifluoroacetato de 6-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	502
"A204"	clorhidrato de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona	490
"A205"	clorhidrato de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona	472
"A206"	clorhidrato de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3-trifluormetil-fenil)-2H-piridazin-3-ona	510
"A207"	6-(3-cloro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	476

"A208"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piridin-3-il-2H-piridazin-3-ona	443
"A209"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	446
"A210"	6-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	494
^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1,89 (quinteto, J = 6,7 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,38 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,14 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,54 (dt, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7,77 (dt, J_1 = 10 Hz, J_2 = 1,7 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,37 (bs, 1H), 8,62 (s, 2H)		
"A211"	clorhidrato de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona	490
"A212"	trifluoroacetato de 6-(4-cloro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	476
"A213"	trifluoroacetato de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-	460

	il]-bencil}-6-(4-fluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona	
"A214"	trifluoroacetato de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-tiofen-2-il-2H-piridazin-3-ona	448
"A215"	trifluoroacetato de N-[4-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil]-acetamida 	499
"A216"	trifluoroacetato de 6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	502
"A217"	6-benzo[2,1,3]tiadiazol-5-il-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 	500
"A218"	trifluoroacetato de 2-{3-[5-(3-	432

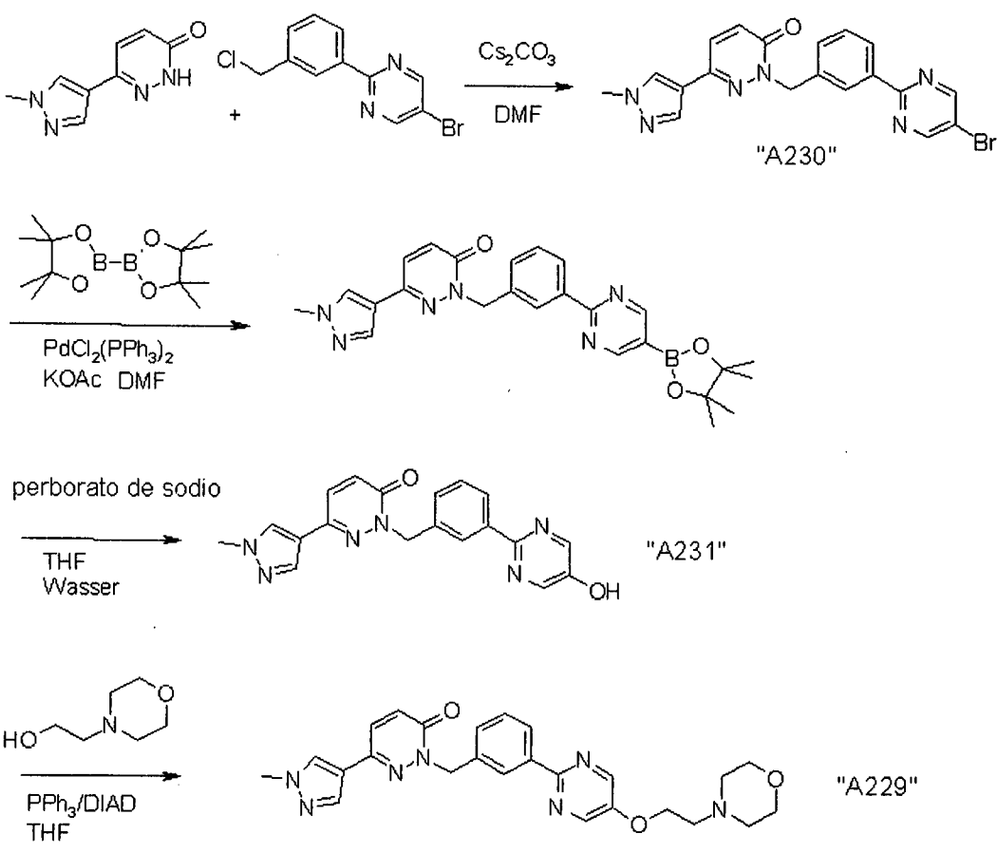
	dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-furan-3-il-2H-piridazin-3-ona	
"A219"	clorhidrato de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona	448
"A220"	4-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo	479
"A221"	clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo	479
"A222"	3-(1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo	495
"A223"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-on	455
"A224"	trifluoroacetato de 6-(4-metansulfonil-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-	532

	piridazin-3-ona	
"A225"	trifluoroacetato de 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 	518
"A226"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	458
^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1,70 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,62 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,44 (dt, J_1 = 7,3 Hz, J_2 = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,65 (s, 2H)		
"A227"	trifluoroacetato de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona	450

		
"A228"	trifluoroacetato de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piperazin-1-il-2H-piridazin-3-ona  [la preparación transcurre a través de un compuesto protegido por Boc y posterior separación del grupo Boc]	450

Ejemplo 38

La preparación de los compuestos 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A229"), 2-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A230") y 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A231") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



38.1 Una suspensión de 7,68 g (43,6 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en 90 ml de DMF se mezcla con 12,4 g (43,6 mmol) de 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina y 14,2 g (43,6 mmol) de carbonato de cesio y se agita 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.

38.2 Una suspensión de 14,0 g (33,0 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en 65 ml de DMF se mezcla con 10,9 g (42,9 g) de bis(pinacolato)dibo y 9,72 g (99,0 mmol) de acetato de potasio y se calienta bajo nitrógeno hasta 70°C. Tras agitar du-

rante 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 sobre kieselguhr y se separa la fase orgánica. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y el residuo se recristaliza 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 grises; p. f. 204°C;

^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1,34 (s, 12H), 3,87 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 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).

38.3 A una suspensión de 13,4 g (28,4 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en 55 ml de THF y 55 ml de agua se vierten 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 se filtra por succión sobre kieselguhr. El filtrado se concentra al vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen original y se lleva a un valor pH de 1 con ácido clorhídrico 2 N. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en forma de cristales de color ligeramente beige; p. f. 239°C; ESI 361.

38.4 A una suspensión de 360 mg (1,00 mmol) de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en 2 ml de THF se vierten sucesivamente 394 mg (1,50 mmol) de trifenilfosfina y 242 µl (2,00 mmol) de 4-(2-hidroxietil)morfolina. Luego s evierten lentamente, gota a gota, bajo enfriamiento con hielo 294 µl (1,50 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La solución obtenida se agita durante 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-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A229") en forma de cristales incoloros; p. f. 134°C; ESI 474;

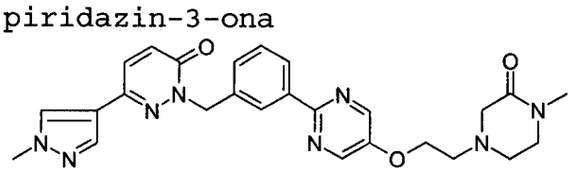
^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 2,48 (m, 4H), 2,73 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,30 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,43 (dt, J_1 = 7,3 Hz, J_2 = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,22 (dt, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,64 (s, 2H).

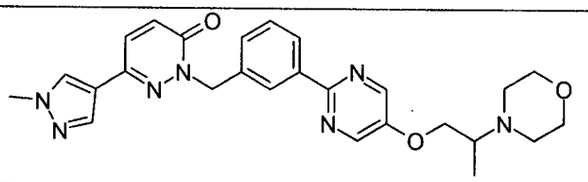
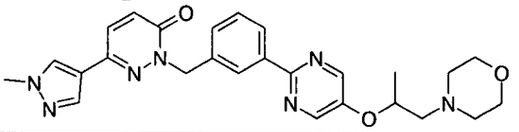
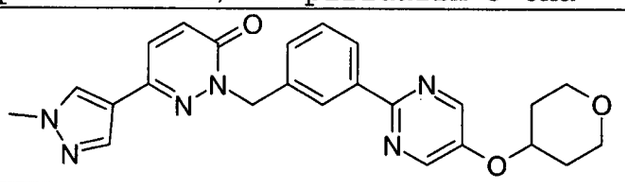
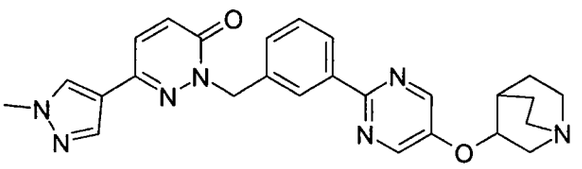
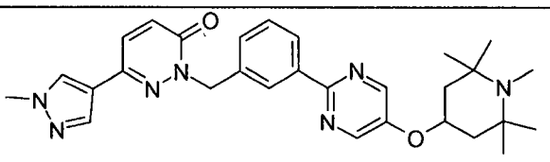
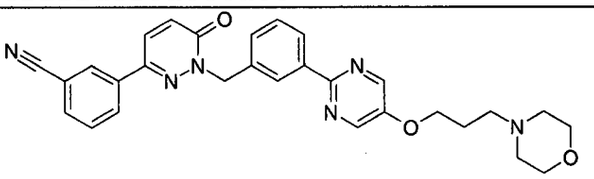
Por formación de sal, se obtiene a partir de "A229" el p-toluensulfonato y el fosfato.

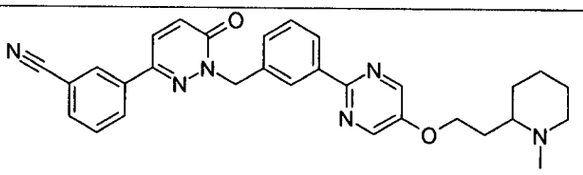
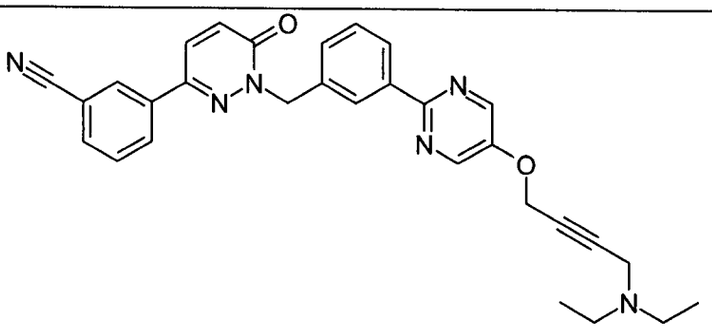
Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos

Compuesto N.°	Nombre y/o estructura	ESI $[M+H]^+$
("A232")	clorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-	474

	pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (von "A229")	
("A233")	clorhidrato de 2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona (de "A237")	472
("A234")	trifluoroacetato de 2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona (de "A237")	472
"A235"	6-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-on	488
"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
"A237"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	472
"A238"	formiato de 2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	458
"A239"	2-[3-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	375

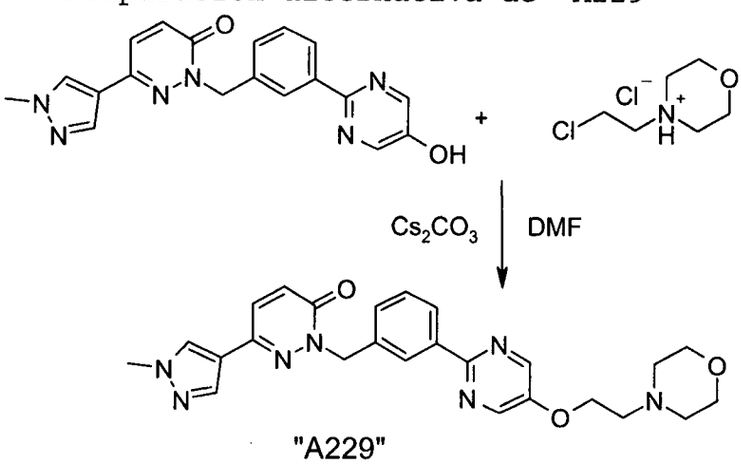
"A240"	2-{3-[5-(3-metoxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	433
"A241"	2-{3-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	419
"A242"	2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	502
"A243"	2-(3-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	487
"A244"	2-(3-{5-[2-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona 	501
"A245"	trifluoroacetato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	488
"A246"	trifluoroacetato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	488

		
"A247"	trifluoroacetato de 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 	488
"A248"	2-{3-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	432
"A305"		445
"A306"	2-{3-[5-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona 	470
"A307"	 trifluoroacetato	514
"A310"	 trifluoroacetato	509

"A312"	 trifluoroacetato	507
"A314"	 trifluoroacetato	505

Ejemplo 39

Preparación alternativa de "A229"

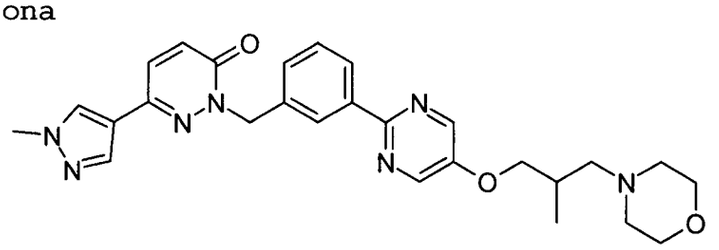
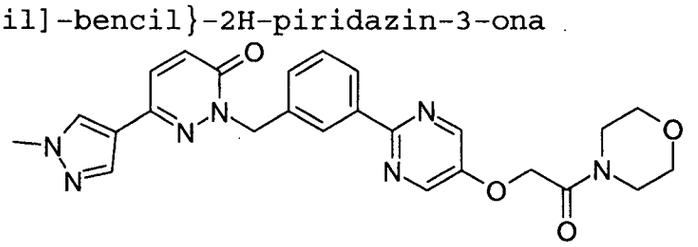


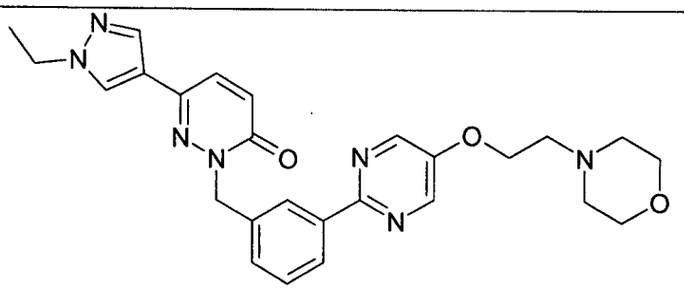
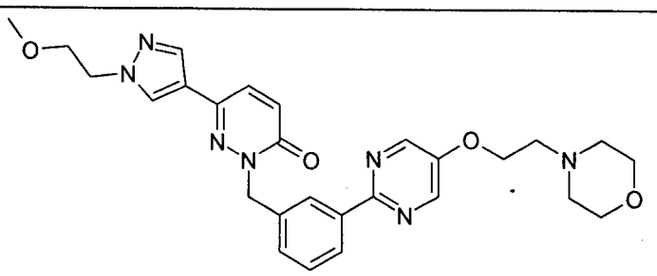
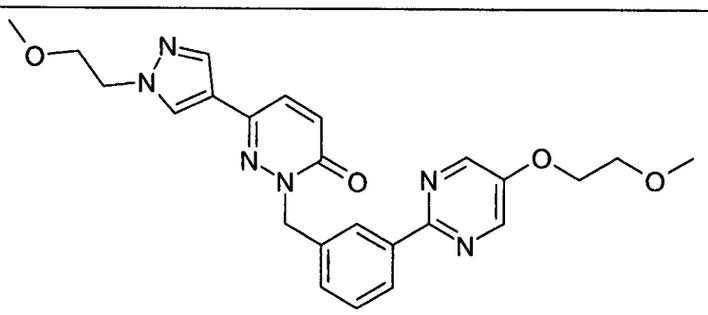
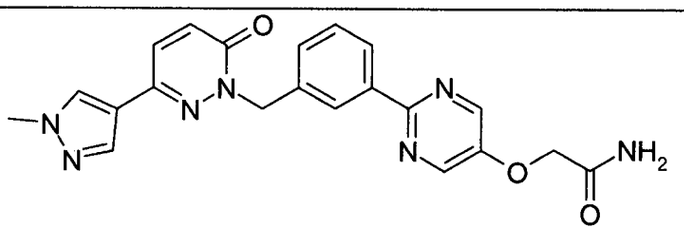
"A229"

Una suspensión de 360 mg (1,00 mmol) de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona, 195 mg (1,05 mmol) de cloruro de N-(2-cloroetil)-morfolinio y 521 mg (1,60 mmol) de carbonato de cesio en 2 ml de DMF se calienta bajo agitación hasta 80°C y se agita a esta temperatura durante 6 horas. Se deja enfriar la mezcla de reacción y se añaden 50 ml de agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-

ona en forma de cristales incoloros.

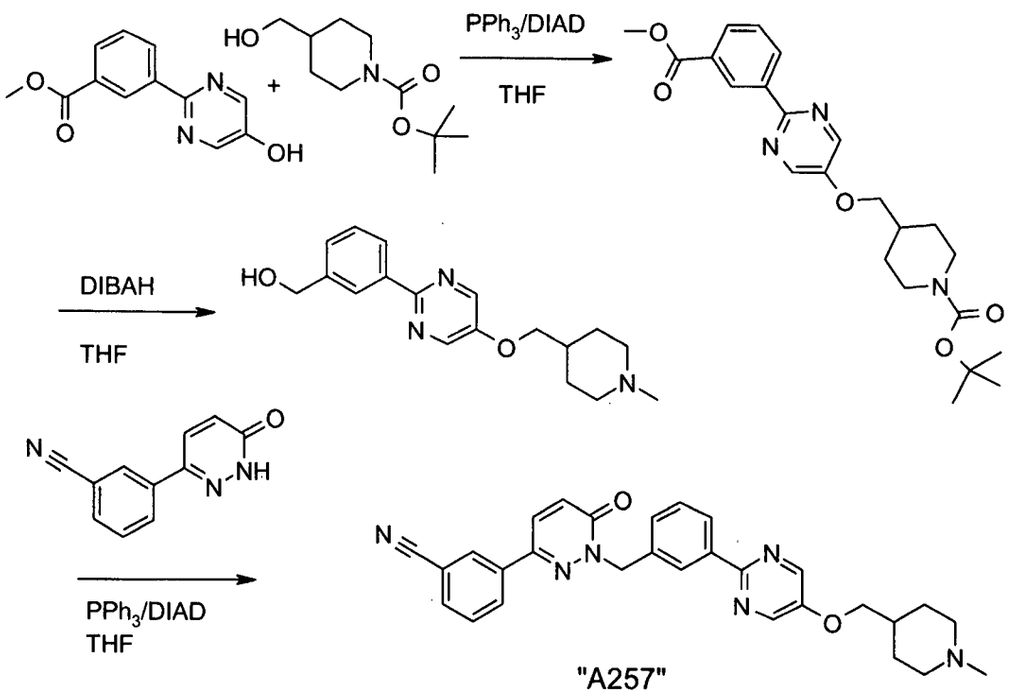
Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos

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

"A254"		
"A255"		
"A256"		
"A304"		418

Ejemplo 40

La preparación del compuesto 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A257") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



"A257"

40.1 A una suspensión de 13,0 g (56,5 mmol) de éster metílico 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 vierten 17,7 g (67,8 mmol) de trifenilfosfina y se enfría hasta 5°C. A esta suspensión mantenida a esta temperatura se vierten gota a gota bajo agitación en un lapso de 45 minutos 13,3 ml (67,8 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 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-metoxicarbonil-fenil)-pirimidin-5-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico en forma de cristales de color limón; p. f. 166°C; ESI 428.

40.2 A una suspensión de 1,71 g (3,99 mmol) de éster

ter-butílico del ácido 4-[2-(3-metoxicarbonil-fenil)-pirimidin-5-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico en 20 ml de THF se vierten 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 recristaliza en éter ter.-butilmetílico: {3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol en forma de cristales de color beige; p. f. 175°C; ESI 314.

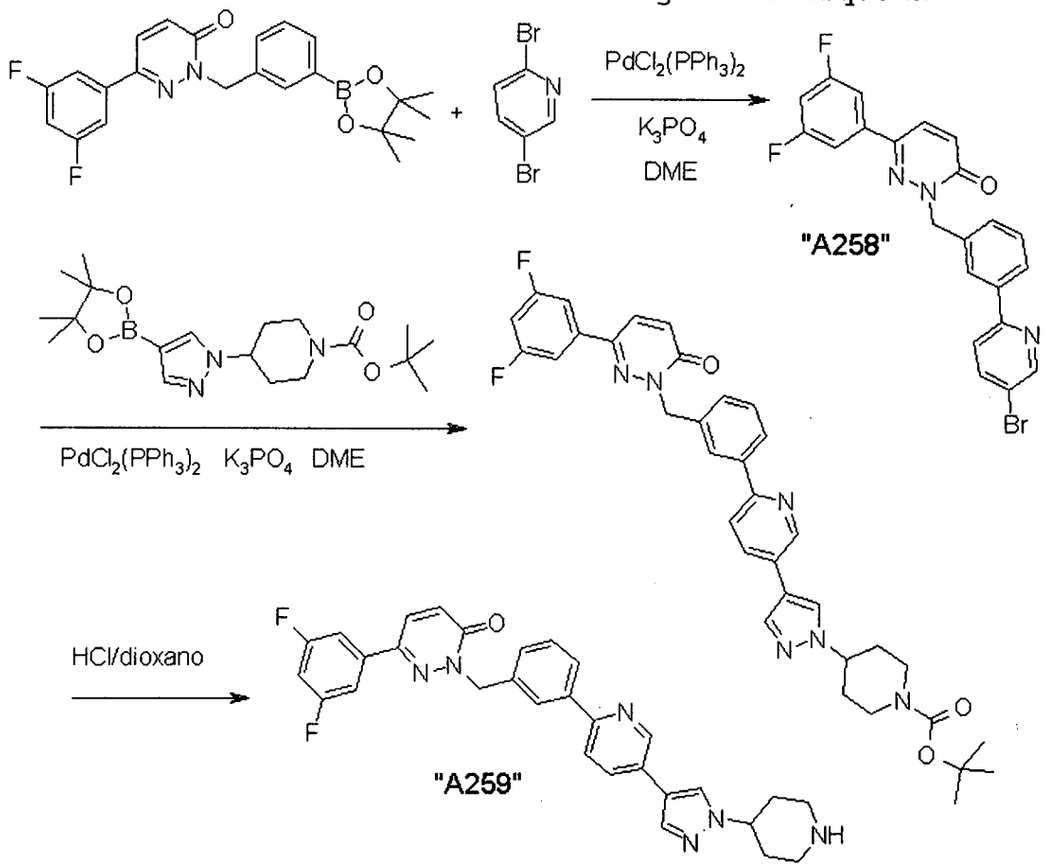
40.3 A una solución de 313 mg (1,00 mmol) de {3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol en 2 ml de THF se vierten sucesivamente 264 mg (1,30 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y 397 mg (1,5 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla de reacción se enfría en baño de hielo y bajo agitación se vierten gota a gota 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 diclorometano / metanol. Las fracciones que contienen el producto se combinan, se evaporan, el residuo se digiere con éter ter.-butilmetílico, se filtra por succión y se seca al vacío: 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en forma de cristales incoloros; p. f. 177°C; ESI 493; ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1,33 (m, 2H), 1,75 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 4,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,16 (d, J

= 10 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,73 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,24 (m, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,64 (s, 2H).

Por formación de sal, se obtienen a partir de "A257" el hemisulfato, citrato, tartrato, sulfato, succinato y clorhidrato.

Ejemplo 41

La preparación de los compuestos 2-[3-(5-bromo-piridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A258") y 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A259") se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



41.1 Una suspensión de 695 mg (1,64 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-

il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona (para la preparación, ver el Ejemplo 11), 427 mg (1,80 mmol) de 2,5-dibrompiridina y 695 mg (3,28 mmol) de trihidrato de fosfato tripotásico en 10 ml de 1,2-dimetoxietano bajo nitrógeno se calienta hasta 80°C. Luego se añaden 92 mg (0,13 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80°C. Se deja enfriar la mezcla de reacción y se añade agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca: 2-[3-(5-bromopiridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona en forma de cristales amarillentos; ESI 453, 455.

41.2 Una suspensión de 333 mg (0,732 mmol) de 2-[3-(5-bromopiridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona, 304 mg (0,805 mmol) de éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico y 311 mg (1,46 mmol) de trihidrato de fosfato tripotásico en 2 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta bajo nitrógeno hasta 80°C. Se añaden 43 mg (0,06 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 80°C. Se deja enfriar la mezcla de reacción y se añade agua. El precipitado obtenido se filtra por succión y se lava con agua. El residuo se recristaliza en 2-propanol: éster ter-butílico del ácido 4-[4-(6-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico en forma de cristales grises; ESI 625.

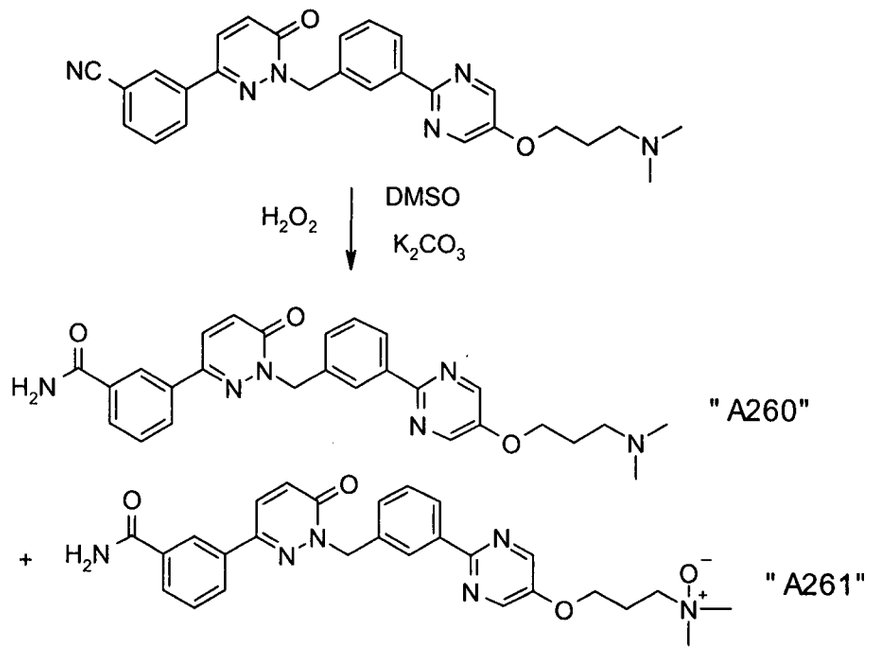
41.3 347 mg (0,556 mmol) de éster ter-butílico del ácido 4-[4-(6-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-

carboxílico se mezclan con 5 ml de HCl 4 N en dioxano. El precipitado obtenido se filtra y se disuelve en una mezcla de sosa alcalina 2 N y diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recristaliza en 2-propanol: 6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en forma de cristales de color amarillo claro; ESI 525; ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1,82 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,07 (bs, 1H), 2,61 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 7,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,19 (bs, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,93 (bs, 1H).

Ejemplo 42

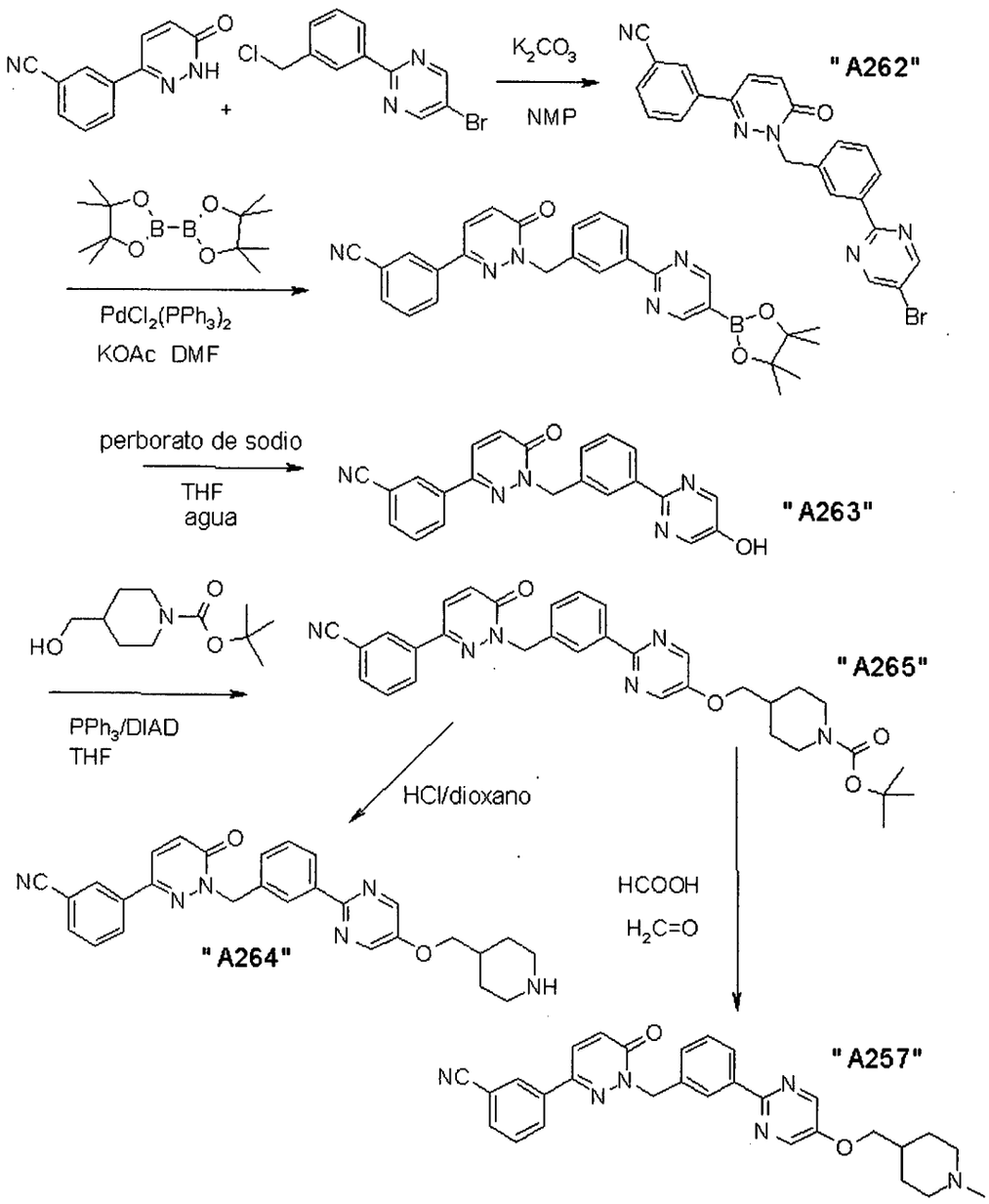
La preparación de los compuestos 3-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzamida ("A260") y de "A261"

se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



Ejemplo 43

La preparación de los compuestos 3-{1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo ("A262"), 3-{1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo ("A263"), 3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A264"), 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 ("A265") y la síntesis alternativa de "A257" se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema



43.1 Una suspensión de 4,15 g (20 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en 40 ml de 1-metil-2-pirrolidona se mezcla con 6,00 g (21 mmol) de 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina y 2,76 g (341 mmol) de carbonato de potasio y se agita durante 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se vierte en 200 ml de agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: 3-{1-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo ("A262") en forma de cristales de

color beige, ESI 444, 446.

43.2 Una solución de 18,0 g (41,0 mmol) de 3-{1-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo en 85 ml de DMF se mezcla con 11,8 g (47 mmol) de bis(pinacolato)dibo y 11,9 g (122 mmol) de acetato de potasio y se calienta bajo nitrógeno hasta 80°C. Después de agitar durante 15 minutos a esta temperatura, se añaden 273 mg (1,22 mmol) de acetato de paladio (II) y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 80°C bajo nitrógeno. Se deja enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añaden agua y diclorometano, se filtra sobre kieselguhr y se separa la fase orgánica. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora: 3-(6-oxo-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en forma de un sólido gris, que se emplea sin ulterior purificación en la siguiente reacción.

43.3 A una suspensión de 5,33 g (10,9 mmol) de 3-(6-oxo-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en 35 ml de THF y 35 ml de agua se vierten bajo enfriamiento con hielo en porciones 4,93 g (49,4 mmol) de perborato de sodio y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con 300 ml de diclorometano y 100 ml de solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recristaliza en metanol: 3-{1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo ("A263") en forma de sólido amarronado; p. f.

248°C; ESI 382.

43.4 A una suspensión de 25 g (65,6 mmol) de 3-{1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo en 250 ml de THF se añaden sucesivamente 15,6 g (68,8 mmol) de N-Boc-4-piperidin-metanol y 19,1 g (72,1 mmol) de trifenilfosfina. Luego se vierten bajo enfriamiento con hielo lentamente y gota a gota 14,9 ml (72,1 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La solución obtenida se agita durante otras 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con 750 ml de 2-propanol y 13,1 ml de una solución 0,5 M de hidróxido de potasio en etanol. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con éter dietílico y se seca al vacío: 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 ("A265") en forma de cristales incoloros; p. f. 178°C; ESI 579.

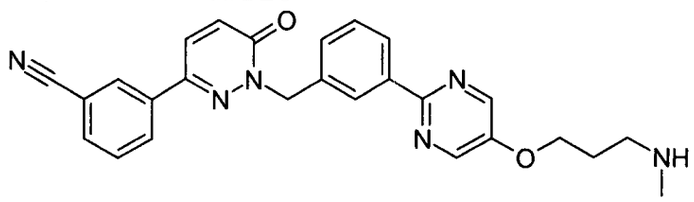
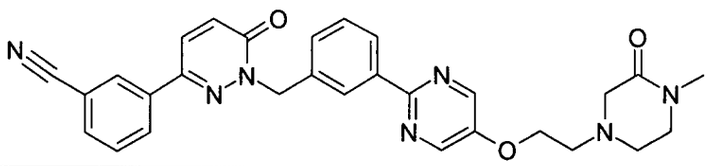
43.5 Una solución de 1,22 g (2,10 mmol) de éster ter-butílico del ácido 4-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloximetil)-piperidin-1-carboxílico en 12 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano se agita durante 16 h a temperatura ambiente, formándose un precipitado insoluble. La solución sobrenadante se decanta. El residuo se mezcla con diclorometano y una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora al vacío. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol: 3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A264") en forma de cristales

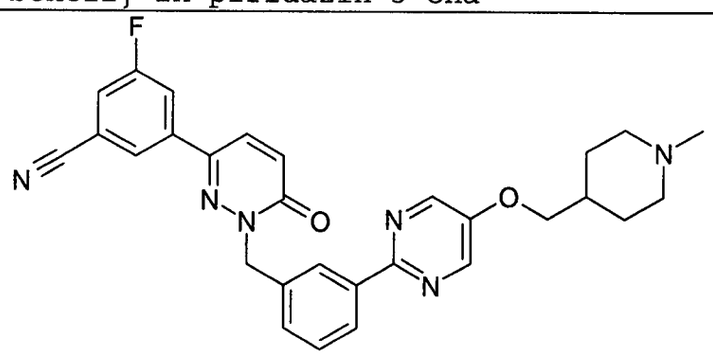
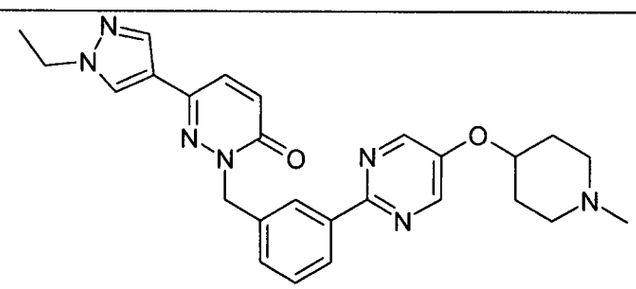
incoloros; ESI 479.

43.6 Una solución de 16,0 g (28,0 mmol) de éster terbutílico del ácido 4-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloximetil)-piperidin-1-carboxílico en 80 ml de ácido fórmico se mezcla con 6,60 ml de una solución acuosa de formaldehído al 35% y se agita durante 2 horas a una temperatura de 110°C. La mezcla de reacción se combina con 300 ml de agua y se concentra al vacío hasta un volumen de 150 ml. Se extrae con 200 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava con solución de hidrógeno-carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recristaliza en 2-propanol: 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A257") en forma de cristales incoloros; p. f. 177°C, ESI 493.

Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos

Compuesto N.°	Nombre y/o estructura	ESI $[M+H]^+$
"A266"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	444
"A267"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	458
"A268"	clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(3-metilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-	453

	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 	522
"A270"	3-[1-(3-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo	508
"A271"	3-(1-{3-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo	440
"A272"	3-(1-{3-[5-(3-metoxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo	454
"A273"	6-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	486
"A274"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	486
^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] = 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,80 (sextett, J = 7,2 Hz, 2H), 1,98 (m, 2H),		

2,20 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 4,09 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,60 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,43 (dt, J_1 = 7,3 Hz, J_2 = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,21 (dt, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,64 (s, 2H)		
"A275"	6-(3-cloro-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona	503
"A276"		
"A276a"		

Ejemplo 44

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

2 g (3,85 mmol) de éster metílico de ácido 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 ("A225") se disuelven en 50 ml de THF y 5 ml de agua y se mezclan con 283 mg (11,6 mmol) de hidróxido de litio. La solución se agita du-

rante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra, el residuo se disuelve en 200 ml de agua y se agita con 200 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se lava con 2 x 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se descarta, La fase acuosa se lleva a pH 7-8 con HCl 1 N y se extrae con 2 x 300 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en un residuo; rendimiento: 1,2 g de "A277"; HPLC: Rt. = 2,27 min; LC-MS: 504 (M+H).

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

150 mg (0,30 mmol) de ácido 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-carboxílico ("A277") se suspenden en 2 ml de DMF y se mezclan con 1 ml (5,9 mmol) de solución amoniacal al 10% en THF, 67 µl (0,60 mmol) de *N*-metilmorfolina, 115 mg (0,60 mmol) de EDCI y 41 mg (0,30 mmol) de HOBt y se agita durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y se purifica por HPLC preparativa; rendimiento: 10 mg de trifluoroacetato de "A278", sólido blanco; HPLC: Rt. = 2,15 min; LC-MS: 503 (M+H).

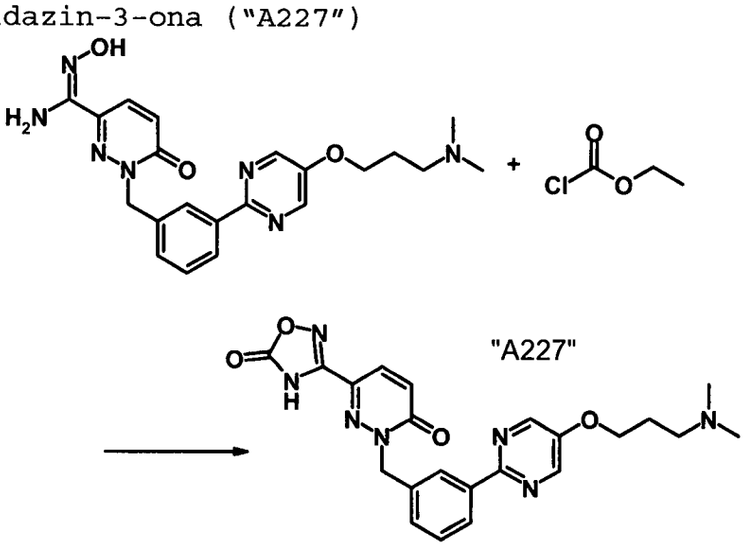
44.3 Preparación de Metilamida del ácido 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-carboxílico ("A279")

150 mg (0,30 mmol) de ácido 5-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-tiofen-2-carboxílico ("A277") se suspenden en 2 ml de DMF y se mezclan con 205 mg (2,98 mmol) de clorhidrato de metilamina, 67 µl (0,60 mmol) de *N*-metilmorfolina, 115 mg (0,60

mmol) de EDCI, 41 mg (0,30 mmol) de HOBt y 1,01 ml (5,96 mmol) de N-etildiisopropilamina y se agitan durante 15 h a temperatura ambiente. Se añaden nuevamente 205 mg (2,98 mmol) de clorhidrato de metilamina, 67 µl (0,60 mmol) de *N*-metilmorfolina, 115 mg (0,60 mmol) de EDCI, 41 mg (0,30 mmol) de HOBt y 1,01 ml (5,96 mmol) de N-etildiisopropilamina y se agitan durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y se purifica por HPLC preparativa; rendimiento: 99 mg de trifluoroacetato de "A279", sólido blanco; HPLC: Rt. = 2,22 min; LC-MS: 517 (M+H)

Ejemplo 45

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

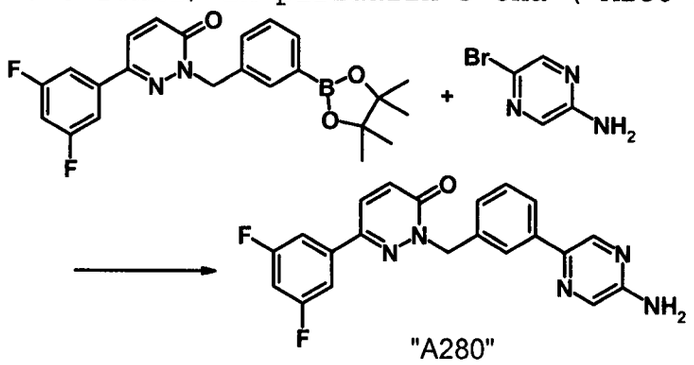


500 mg (1,18 mmol) de 1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-N-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxamidina se disuelven en 15 ml de DMF y se mezclan con 286 µl (3,54 mmol) de piridina. Luego se añaden bajo agitación 124 µl (1,30 mmol) de cloroformiato de etilo y la solución se agita durante 15 h a 80°C y luego durante 72 h a 100°C. La

mezcla de reacción se concentra y se purifica por HPLC preparativa; rendimiento: 21,2 mg de trifluoroacetato de "A227"; HPLC: Rt. = 2,07 min; LC-MS: 450 (M+H).

Ejemplo 46

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



"A280"

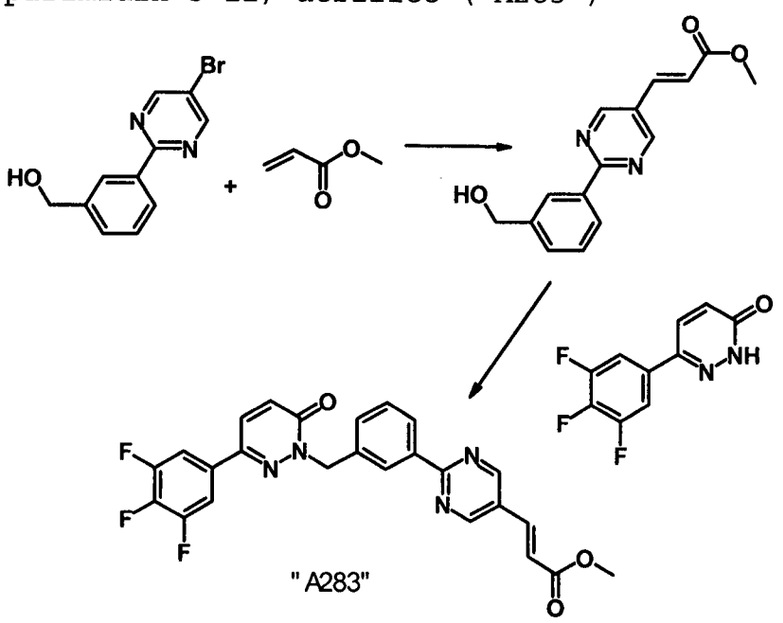
150 mg (0,35 mmol) de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona, 63 mg (0,35 mmol) de 5-bromo-pirazin-2-ilamina y 167 mg (1,99 mmol) de hidrógeno-carbonato de sodio se mezclan con 5 ml de agua y 5 ml de acetonitrilo y se desgasifican varias veces. Bajo una atmósfera de argón, se añaden 20 mg (0,017 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) y luego se calientan bajo agitación durante 15 h a 80°C. Luego se agregan nuevamente 20 mg (0,017 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) y se agita durante otras 24 h a 80°C. La suspensión caliente se filtra. El filtrado se concentra hasta la mitad. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado obtenido se filtra por succión y se lava con un poco de agua. El residuo se purifica por HPLC preparativa; rendimiento: 21 mg de "A280"; HPLC: Rt. = 2,68 min (método C); LC-MS: 392 (M+H).

Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos

Compuesto N.°	Nombre y/o estructura	ESI [M+H]+
"A281"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(6-metil-piridazin-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona	391
"A282"	2-[3-(6-amino-piridazin-3-il)-bencil]-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona	392

Ejemplo 47

Preparación de 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 ("A283")



47.1 100 mg (0,38 mmol) de [3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol y 51 µl (0,56 mmol) de acrilato de metilo se suspenden en 2 ml de DMF y se mezclan con 20 mg (0,075 mmol) de trifenilfosfina, 222 mg (2,26 mmol) de acetato de potasio y 157 mg (0,57 mmol) de cloruro de tetra-*n*-butilamonio. La mezcla de reacción se desgasifica, se enjuaga con argón y se mez-

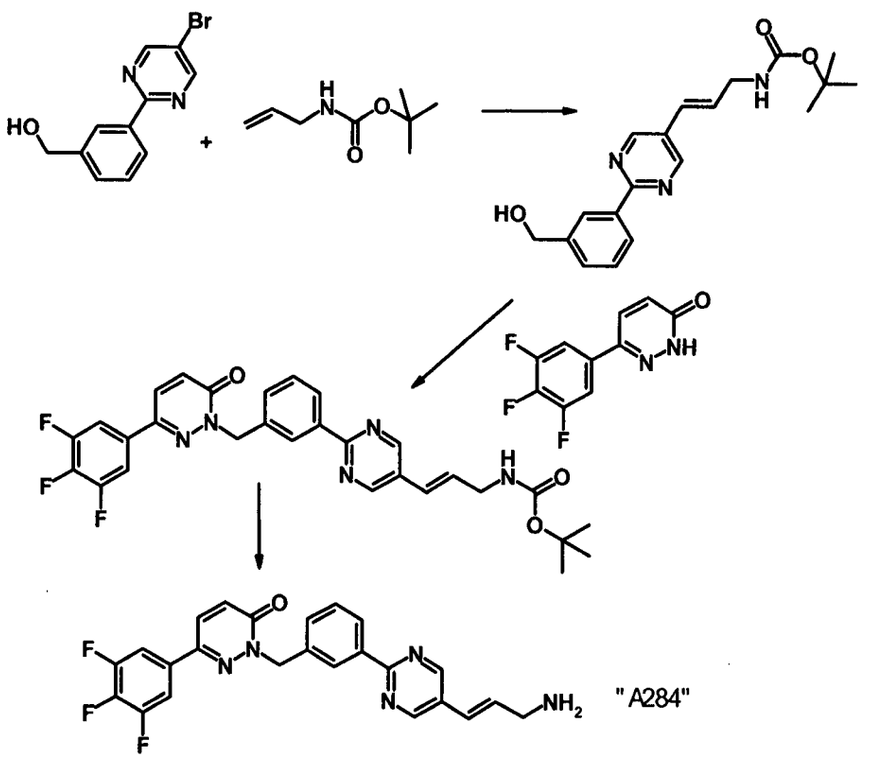
cla bajo atmósfera de argón con 17 mg (0,075 mmol) de acetato de paladio (II). Se calienta durante 2 h hasta 80°C. Después de enfriar, se mezcla con agua, formándose un precipitado de color gris claro. Este se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío. El producto se hace reaccionar sin ulterior elaboración; rendimiento: 111 mg: HPLC: Rt. = 2,42 min (método C); LC-MS: 271 (M+H).

47.2 90 mg (0,4 mmol) de 6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona y 111 mg (0,41 mmol) de éster metílico del ácido (E)-3-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-acrílico se suspenden con 200 mg (0,6 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina pro g) en 3 ml de THF y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se enfría hasta 0°C y se añaden 95 µl (0,6 mmol) de dietilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purifica por HPLC preparativa; rendimiento: 7 mg de "A283"; HPLC: Rt. = 3,41 min (método C);

LC-MS: 479 (M+H).

Ejemplo 48

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



48.1 812 mg (3,06 mmol) de [3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol y 722 mg (4,59 mmol) de *N*-alilcarbamato de *ter.*-butilo se suspenden en 16 ml de DMF y se mezclan con 160 mg (0,61 mmol) de trifenilfosfina, 1,8 g (4,6 mmol) de acetato de potasio y 1,28 g (4,59 mmol) de cloruro de tetra-*n*-butilamonio. La mezcla de reacción se desgasifica y se enjuaga con argón y se mezclan bajo una atmósfera de argón con 137 mg (0,0,61 mmol) de acetato de paladio (II). Se calienta durante 2 h hasta 80°C. Tras enfriar, se filtra por succión sobre kieselguhr y el filtrado se vierte en agua y se extrae con 2 x 100 ml de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto se hace reaccionar sin ulterior elaboración; rendimiento: 380 mg; HPLC: Rt. = 2,66 min (método C); LC-MS: 342 (M+H).

48.2 66 mg (0,29 mmol) de 6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona y 142 mg (0,29 mmol) de éster ter-butílico del ácido {(E)-3-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-allil}-

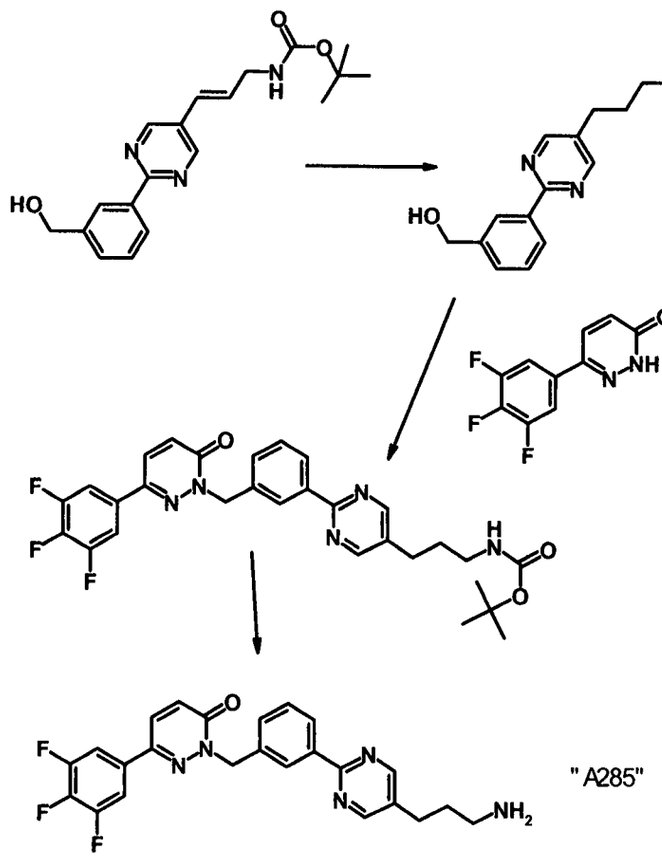
carbámico se suspenden con 145 mg (0,44 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina pro g) en 3 ml de THF y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se enfría hasta 0 °C y se añaden 69 µl (0,44 mmol) de dietilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purifica por HPLC preparativa: rendimiento: 28 mg; HPLC: Rt. = 3,50 min (método C); LC-MS: 550 (M+H).

48.3 28 mg (0,051 mmol) de éster ter-butílico del ácido [(Z)-3-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-allil]-carbámico se disuelven en 4 ml de diclorometano y se mezclan con 79 µl (1,02 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se purifica por HPLC preparativa; rendimiento: 11 mg de trifluoroacetato de "A284";

HPLC: Rt. = 2,64 min (método C); LC-MS: 450 (M+H).

Ejemplo 49

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



49.1 280 mg (0,82 mmol) de éster ter-butílico del ácido {(E)-3-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-allil}-carbámico se disuelven en 10 ml de THF, se agitan con 300 mg de platino sobre carbón activado (5%, contiene 56% de agua) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 17 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtra por succión y el filtrado se evapora en un residuo; rendimiento: 289 mg; HPLC: Rt. = 2,60 min (método C)

LC-MS: 344 (M+H).

49.2 195 mg (0,86 mmol) de 6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona y 369 mg (0,86 mmol) de éster ter-butílico del ácido {3-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-propil}-carbámico se suspenden con 430 mg (1,29 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina pro g) en 10 ml de THF y se agita durante 30 min

a temperatura ambiente. Se enfría hasta 0 °C y se añaden 297 mg (0,1,29 mmol) azodicarboxilato de di-*ter.*-butilo. La mezcla de reacción se agita durante 24 h a temperatura ambiente. Se agregan otros 430 mg (1,29 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina pro g) y 297 mg (0,1,29 mmol) de azodicarboxilato de di-ter.-butilo y la mezcla de reacción se agita durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, El residuo se evapora y el residuo se purifica por HPLC preparativa; rendimiento: 333 mg;

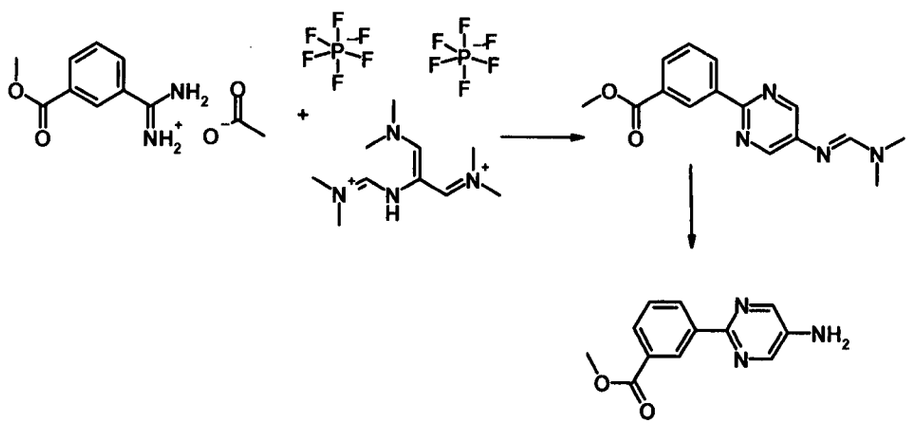
HPLC: Rt. = 3,45 min; LC-MS: 552 (M+H).

49.3 70 mg (0,127 mmol) de éster ter-butílico del ácido [3-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-propil]-carbámico se disuelven en 3 ml de diclorometano y se mezclan con 195 µl (2,54 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se digiere con éter dietílico y se seca al vacío; rendimiento: 74 mg de "A285"; HPLC: Rt. = 2,63 min (método C); LC-MS: 452 (M+H).

Ejemplo 50

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

50.1 Preparación de éster metílico del ácido 3-(5-amino-pirimidin-2-il)-benzoico

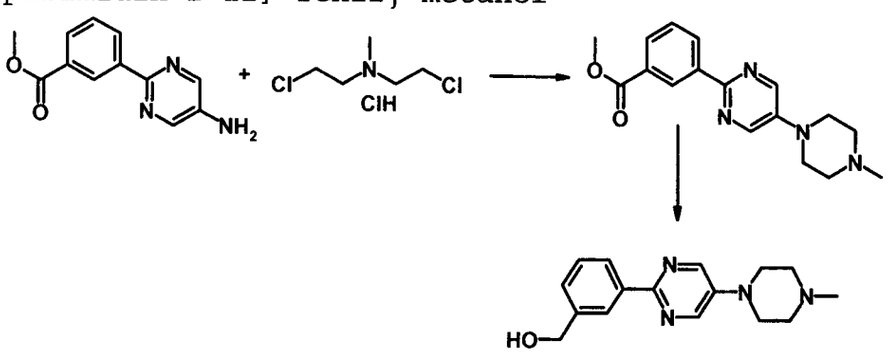


65,4 g (274 mmol) de éster metílico del ácido 3-carbamimidoil-benzoico se suspenden en 800 ml de metanol y se mezclan con 134 g (274 mmol) de di-hexafluorofosfato de ({2-dimetilamino-1-[dimetilimmoniometil]-vinilamino}-metilen)-dimetil-amonio. A esta suspensión se vierten gota a gota 102 ml (548 mmol) de solución al 30% de metanolato de sodio en metanol. Se produce una solución. Se agita durante 1 hora a 60°C de temperatura interna. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se vierten gota a gota 20 ml de solución al 30% de metanolato de sodio en metanol y se agita durante 1 hora a 60°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado obtenido se filtra por succión, el residuo se suspende en 1 l de agua, se agita durante 30 min a temperatura ambiente. El precipitado se filtra por succión y se seca en estufa de secado al vacío a 80°C; rendimiento: 68,5 g; HPLC: Rt. = 2,03 min (método C); LC-MS: 285 (M+H).

10,2 g (35,9 mmol) de éster metílico del ácido 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-benzoico se suspenden en 1 l de metanol. Bajo ligero enfriamiento (aproximadamente 5-10°C), se vierten gota a gota 5,3 ml (107,3 mmol) de ácido sulfúrico fumante (atención, fuerte reacción exotérmica). Una vez finalizada la adición, primero se agita durante

30 min a temperatura ambiente y luego a 88°C de temperatura de baño de aceite. La reacción se controla con HPLC. Al cabo de 20 h, se retira la solución clara de color amarillo oscuro para formar un residuo. El residuo se disuelve en 600 ml de acetato de etilo y se extrae con 2 x 150 ml de NaOH 1 N y 2 x HCl 1 N, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora; rendimiento: 3g; HPLC: Rt. = 2,17 min (método C); LC-MS: 300 (M+H).

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



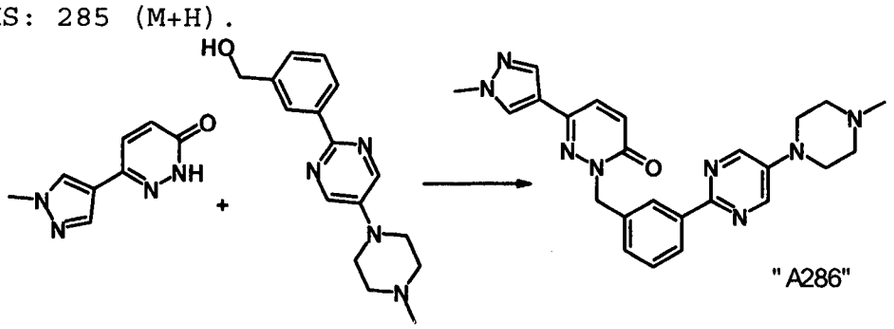
2,5 g (10,9 mmol) de éster metílico del ácido 3-(5-amino-pirimidin-2-il)-benzoico se disuelven en 10 ml de NMP, se mezclan con 2,59 g (18,5 mmol) de carbonato de potasio y 3,6 g (18,5 mmol) de clorhidrato de bis-(2-cloro-etil)-etil-amina. La suspensión se agita bajo una atmósfera de argón durante 15 h a 120°C. Luego se agita durante otras 12 h a 140°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se incorpora agitando en 150 ml de agua. El precipitado obtenido se filtra por succión sobre kieselguhr y se descarta. El filtrado se regula con NaOH al 32% a pH = 14. La solución ligeramente turbia se extrae con 2 x 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en un residuo y se secan al vacío. El producto se hace

reaccionar sin ulterior elaboración; rendimiento: 860 mg; HPLC: Rt. = 2,11 min (método C); LC-MS: 313 (M+H).

860 mg (2,75 mmol) de éster metílico del ácido 3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-benzoico se disuelven en 16 ml de THF y se vierten gota a gota a temperatura ambiente 13,8 ml (13,8 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio 1 M en THF y la mezcla de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Se vierten gota a gota otros 13,8 ml (13,8 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio 1 M en THF y la mezcla de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina bajo enfriamiento con hielo con 3 ml de solución saturada de sulfato de sodio. La mezcla en forma de gel se combina con diclorometano, se agita durante 30 min y se filtra. El filtrado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora.

Rendimiento: 300 mg, sólido amarillo. El producto se hace reaccionar sin ulterior elaboración; HPLC: 1,68 min (método C); LC-MS: 285 (M+H).

50.3



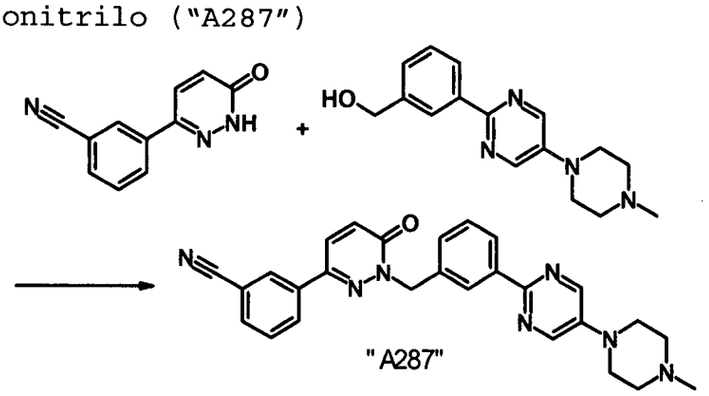
71 mg (0,40 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona y 163 mg (0,40 mmol) de {3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol se suspenden con 200 mg (0,60 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina pro g) en 3 ml de THF y 1 ml de DMF y se agitan durante 30 min a temperatura am-

biente. Se añaden 139 mg (0,60 mmol) de azodicarboxilato de di-ter.-butilo. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Se añaden otros 200 mg (0,6 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina pro g) y 139 mg (0,60 mmol) de azodicarboxilato de di-ter.-butilo y la mezcla de reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, el residuo se evapora y el residuo se purifica por HPLC preparativa; rendimiento: 18 mg de "A286"; HPLC: Rt. = 2,08 min (método C);

LC-MS: 443 (M+H).

Ejemplo 51

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



149 mg (0,76 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y 256 mg (0,76 mmol) de {3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol se suspenden con 378 mg (1,13 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina pro g) en 5 ml de DMF y se agitan durante 30 min a temperatura ambiente. Se añaden 266 mg (1,134 mmol) de azodicarboxilato de di-ter.-butilo. La mezcla de reacción se agita durante 2 h a temperatura am-

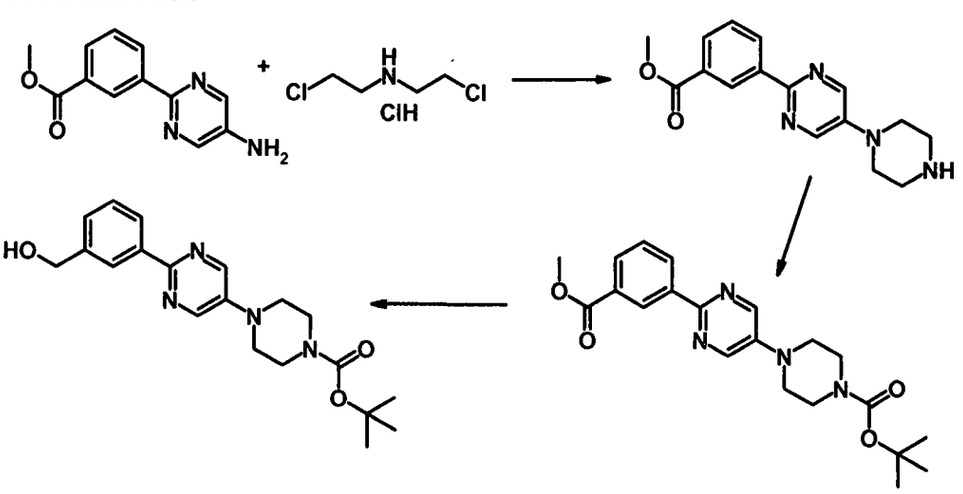
biente. Se añaden otros 378 mg (1,13 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina pro g) y 266 mg (1,134 mmol) de azodicarboxilato de di-ter.-butilo y la mezcla de reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se evapora y el residuo se purifica por medio de cromatografía en columna en gel de sílice; rendimiento: 59 mg de "A287"; HPLC: Rt. = 2,38 min (método C);

LC-MS: 464 (M+H).

Ejemplo 52

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

52.1 Preparación de éster ter-butílico del ácido 4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-piperazin-1-carboxílico



3,2 g (13,95 mmol) de éster metílico del ácido 3-(5-amino-pirimidin-2-il)-benzoico se disuelven en 80 ml de NMP, se mezclan con 4,73 g (25,96 mmol) de cloruro de bis(2-cloroetil)-amonio y 3,13 g (23,73 mmol) de carbonato de potasio. La suspensión se agita bajo una atmósfera de argón durante 7 días a

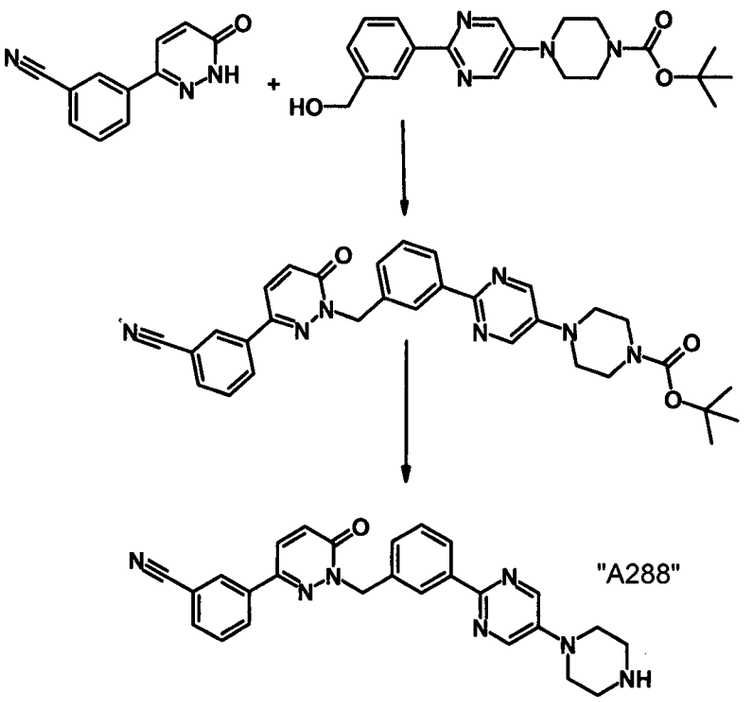
130°C. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se agita en 1 l de éter dietílico. En este caso, se olifica un residuo. La fase orgánica se separa y se descarta. El residuo se mezcla con 500 ml de acetato de etilo y 200 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae nuevamente con 500 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El residuo se hace reaccionar sin ulterior elaboración; rendimiento: 2,4 g; HPLC: Rt. = 2,07 min (método C); LC-MS: 299 (M+H).

2,4 g (5,4 mmol) de éster metílico del ácido 3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-benzoico se disuelven en 15 ml de DMF, se mezclan con 2,98 g (21,6 mmol) de carbonato de potasio y 1,5 ml (7,0 mmol) de bicarbonato de di-*ter.*-butilo y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se extrae en 200 ml de acetato de etilo y 50 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se separa y se lava con 50 ml de HCl 1 N, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto se hace reaccionar sin ulterior elaboración; rendimiento: 1,1 g; HPLC: 3,18 min (método C); LC-MS: 399 (M+H).

862 mg (2,16 mmol) de éster ter-butílico del ácido 4-[2-(3-metoxicarbonil-fenil)-pirimidin-5-il]-piperazin-1-carboxílico se disuelven en 15 ml de THF y a temperatura ambiente con 10,8 ml (10,8 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio 1 M en THF. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina bajo enfriamiento con hielo con 3 ml de solución saturada de sulfa-

to de sodio. La mezcla en forma de gel se combina con 30 ml de diclorometano y 5 ml de metanol, se agita durante 10 min y se filtra por succión sobre kieselguhr. El filtrado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se disuelve en diclorometano, se filtra y el filtrado se evapora. El producto se hace reaccionar sin ulterior elaboración; rendimiento: 677 mg; HPLC: 2,66 min (método C); LC-MS: 371 (M+H).

52.2



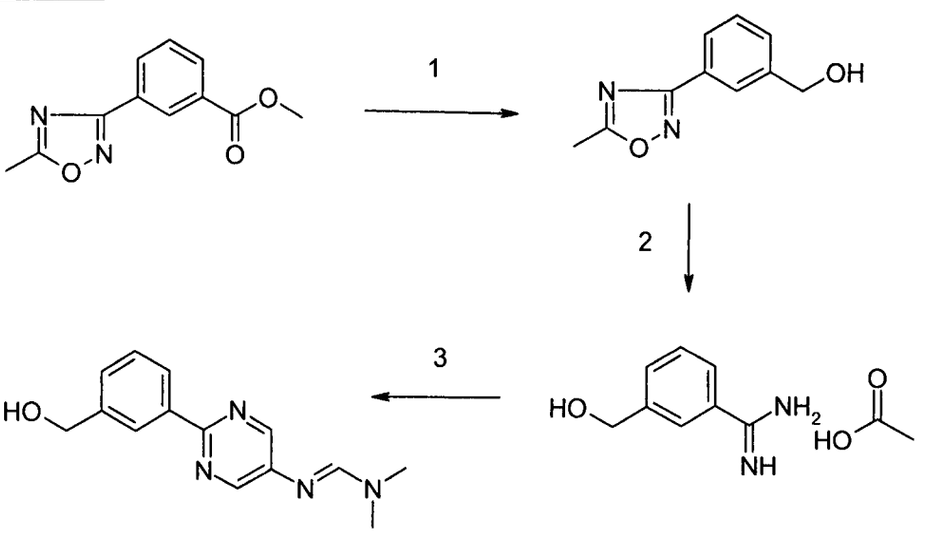
94 mg (0,48 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y 177 mg (0,48 mmol) de éster ter-butílico del ácido 4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-piperazin-1-carboxílico se suspenden con 240 mg (0,72 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina pro g) en 4 ml de THF y 1 ml de DMF y se agitan durante 30 min a temperatura ambiente. Se añaden 168 mg (0,72 mmol) de azodicarboxilato de di-ter.-butilo. La mezcla de reacción se filtra, se evapora el residuo y el residuo se purifica por medio de cromatografía en columna de gel de sílice; rendimien-

to: 143 mg; HPLC: Rt. = 3,24 min (método C); LC-MS: 550 (M+H).

143 mg (0,26 mmol) éster ter-butílico del ácido 4-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-piperazin-1-carbámico se disuelven en 6 ml de acetonitrilo y se mezclan con 6 ml de HCl 4 M en dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se extrae en agua y acetato de etilo, se lleva la fase acuosa con NaOH a pH 12 y se extrae con acetato de etilo y diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se purifican por medio de cromatografía en columna.

Rendimiento: 117 mg de "A288" HPLC: Rt. = 2,36 min (método C); LC-MS: 450 (M+H).

Preparación de un precursor para la preparación de "A289" y "A290"



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

En un matraz de tres bocas de 250 ml, se disuelven 3,46 g de éster metílico del ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico (15,86 mmol) en 50 ml de THF absoluto y luego se in-

corporan bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C bajo agitación en porciones 0,691 g de LiBH4 (31,71 mmol) y se agita durante 20 h sin enfriamiento. Para elaborar, se regula hasta pH 7 bajo agitación la mezcla de reacción por goteo lento de HCl 1 N, se diluye con 100 ml de agua y se extrae 3x con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan 1x 100 ml de agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en el evaporador rotativo hasta sequedad. La purificación se realiza por cromatografía (50 g de gel de sílice / DCM + 0-1% de MeOH). El producto se cristaliza en éter dietílico/éter de petróleo; p. f. 57-58°C.

2. Preparación de acetato de 3-hidroximetil-benzamidinio

124,84 g de [3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-metanol (569,39 mmol) se mezclan en una mezcla de 1300 ml de metanol, 100 ml de ácido acético glacial y 100 ml de agua con 40 g de níquel Raney (húmedo de agua) y se hidrogenan a temperatura ambiente y a presión normal hasta una absorción de hidrógeno de 14,7 l (45 h). Para elaborar, se filtra el catalizador y la solución residual se concentra en un residuo y el residuo se hierve en éter metil-ter.-butílico y se filtra. El cristalizado se seca al vacío durante la noche.

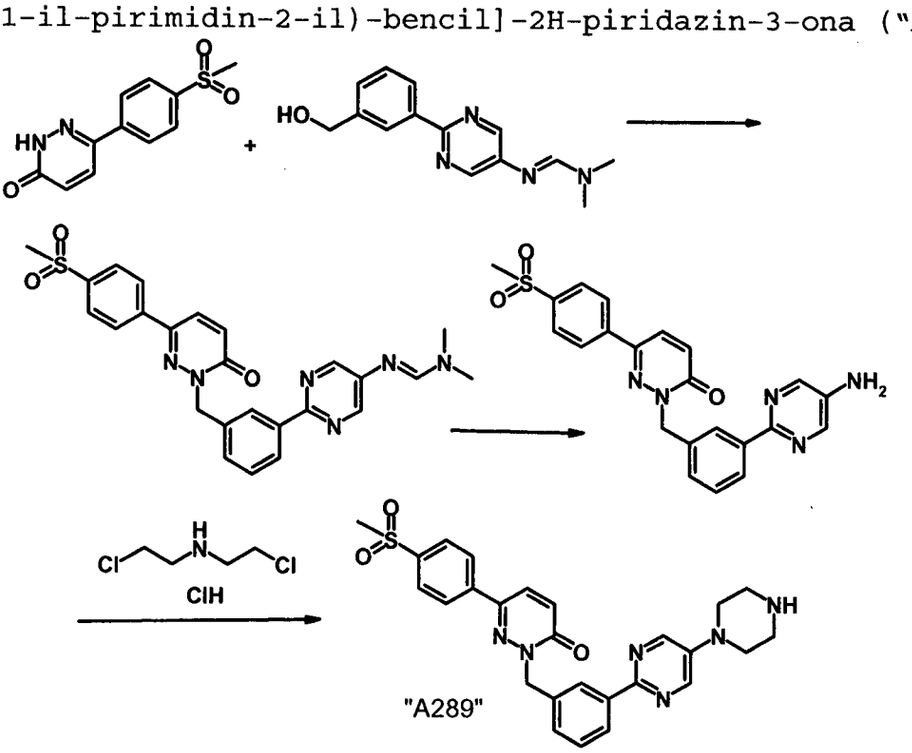
3. Preparación de N'-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina

En un matraz de tres bocas de 100 ml enjuagado con N_2, se suspenden bajo protección de $CaCl_2$ 716 mg de acetato de 3-hidroximetil-benzamidinio (3,41 mmol) y 1,66 g de dihexafluorofosfato de ({2-dimetilamino-1-[dimetilimmoniometil]-vinilamino}metilen)-dimetil-amonio (precursor de reducción de amino) (3,41 mmol) en 15 ml de metanol absoluto y se vierte

bajo agitación gota a gota una solución recién preparada de 0,235 g de Na en 5 ml de metanol absoluto. La mezcla de reacción se agita durante 30 min a 60°C, formándose una solución clara. Para la elaboración, se diluye la preparación de reacción con 50 ml de diclorometano, se lava 2x con 20 ml de agua, se retira el residuo y se purifica por cromatografía (gel de sílice DCM + 0-5% de MeOH); p. f. 105-6°C.

Ejemplo 53

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



53.1 1,95 g (7,8 mmol) de 6-(4-metansulfonil-fenil)-2H-piridazin-3-ona y 2 g (7,8 mmol) de *N'*-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-*N*,*N*-dimetil-formamidina se suspenden con 3,9 g (11,7 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina pro g) en 50 ml de THF y 15 ml de DMF y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se añaden 2,75 g (11,7 mmol) de azodicarboxilato de

di-ter.-butilo. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a temperatura ambiente. Se añaden otros 2,6 g (7,8 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina pro g) y 1,80 g (7,8 mmol) de azodicarboxilato de di-ter.-butilo. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El residuo oleoso se mezcla con HCl 1 N (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa ácida se lava nuevamente con acetato de etilo y luego se lleva a pH 7 con hidrógeno-carbonato de sodio sólido. Se extrae 2 x con acetato de etilo. La fase orgánica se evapora y el residuo se seca al vacío; rendimiento: 1 g; HPLC: Rt. = 2,19 min (método C); LC-MS: 489 (M+H).

53.2 1,7 g (3,48 mmol) de *N'*-(2-{3-[3-(4-metansulfonil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-*N,N*-dimetil-formamidina se disuelven en 30 ml de dioxano y 30 ml de agua y se mezclan con 1,68 g (12,2 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra a aproximadamente 30 ml, el precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío.

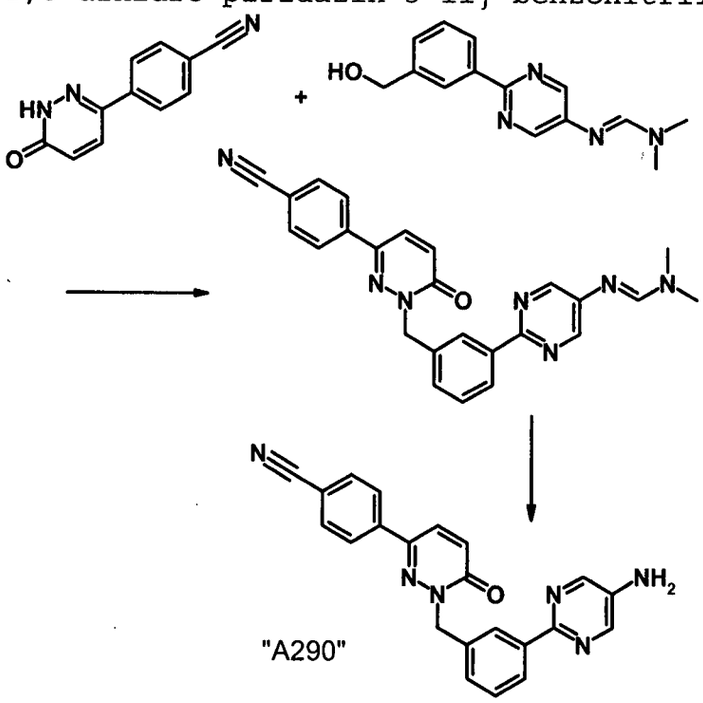
Rendimiento: 1,5 g HPLC: 2,30 min (método C); LC-MS: 434 (M+H).

53.3 1,4 g (3,23 mmol) de 2-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(4-metanesulfonil-fenil)-2H-piridazin-3-ona se disuelven en 30 ml de NMP, se mezclan con 1,59 g (8,72 mmol) de clorhidrato de bis-(2-cloro-etil)-etil-amina y 1,22 g (8,72 mmol) de carbonato de potasio. La suspensión se agita bajo una

atmósfera de argón durante 5 días a 130°C. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se incorpora en 200 ml de éter dietílico. En este caso, se produce un residuo. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna de gel de sílice. El producto obtenido de esta manera se purifica por HPLC preparativa; rendimiento: 41 mg de trifluoroacetato de "A289"; HPLC: Rt. = 2,19 min (método C); LC-MS: 503 (M+H).

Ejemplo 54

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



54.1 1,5 g (7,8 mmol) de 6-(4-cianofenil)-2H-piridazin-3-ona y 2 g (7,8 mmol) de *N'*-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-*N*,*N*-dimetil-formamidina se suspenden con 3,9 g (11,7 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina pro g) en 50 ml de THF y 15 ml de DMF y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se añaden 2,75 g (11,7 mmol) de azodicarboxilato de di-ter.-butilo. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a tempera-

tura ambiente. Se añaden otros 2,6 g (7,8 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (aproximadamente 3 mmol de trifenilfosfina pro g) y 1,80 g (7,8 mmol) de azodicarboxilato de diter.-butilo. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El residuo oleoso se mezcla con HCl 1 N (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa ácida nuevamente se lava con acetato de etilo y luego se lleva a pH 7 con hidrógeno-carbonato de sodio sólido. Se extrae 2 x con acetato de etilo. La fase orgánica se evapora y el residuo se seca al vacío; rendimiento: 1,2 g; HPLC: Rt. = 1,59 min (método C); LC-MS: 436 (M+H).

54.2 1,2 g (3,48 mmol) de *N'*-(2-{3-[3-(4-Cianfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-*N,N*-dimetil-formamidina se disuelven en 50 ml de dioxano y 50 ml de agua y se mezclan con 1,2 g (8,7 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra hasta aproximadamente 30 ml, el precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna de gel de sílice; rendimiento: 145 mg de "A290" ; HPLC: 2,49 min (método C); LC-MS: 381 (M+H).

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

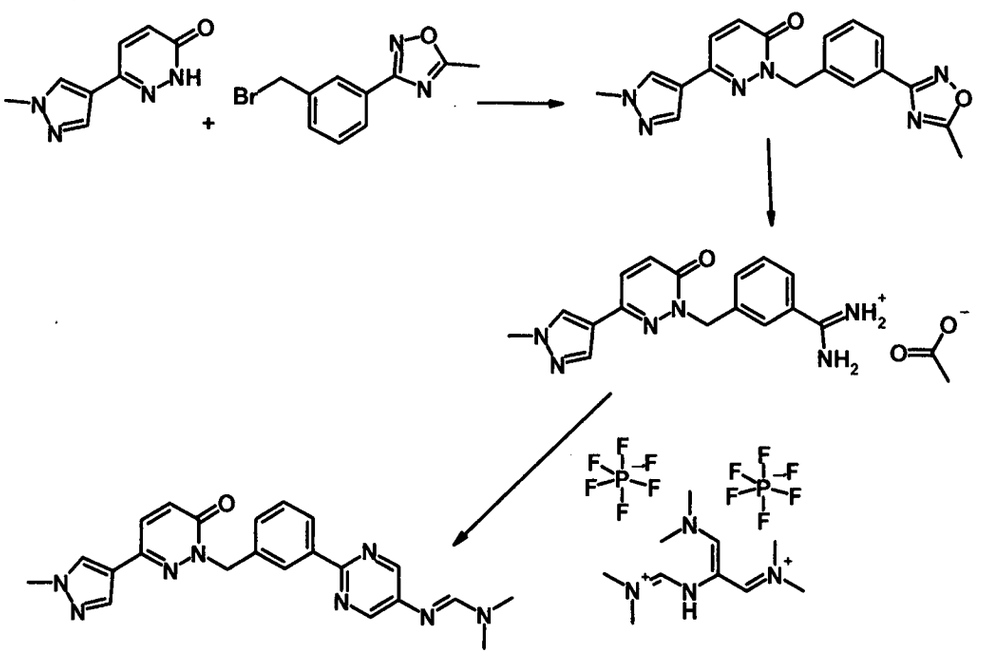
Ejemplo 55

Preparación de

6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(5-piperazin-1-il-

pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A292") y 2-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A293")

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



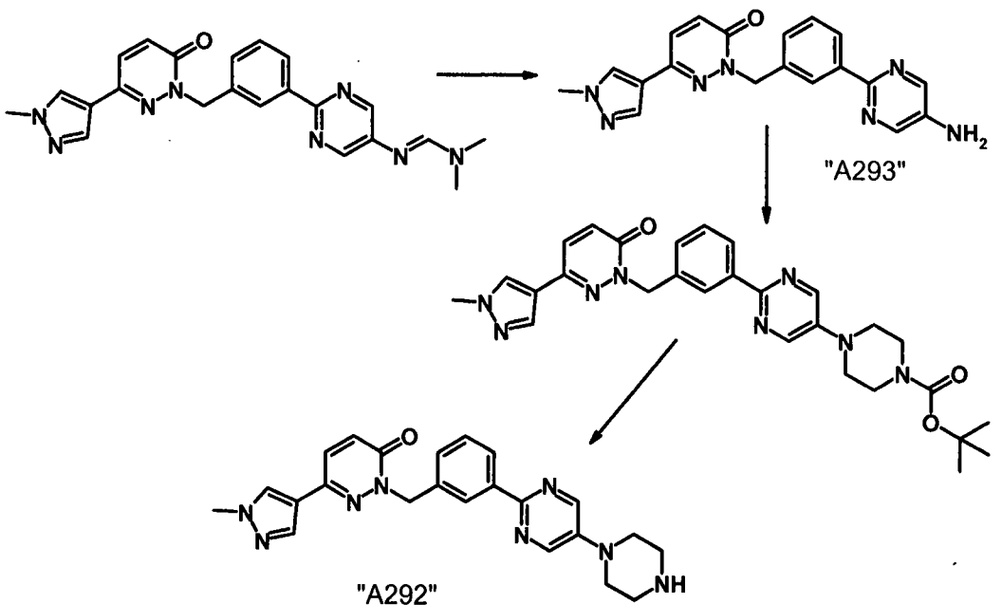
Una solución de 1,7 g (4,8 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona y 1,22 g (4,8 mmol) de 3-(3-bromometil-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (preparado de acuerdo con W. W. K. R. Medersky et al, Tetrahedron 55, 1999, 12757-12770) en 50 ml de DMF se mezcla con 3,33 g (24,1 mmol) de carbonato de potasio y la suspensión obtenida se agita durante 5 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se mezcla con isopropanol y se agita durante 15 min, se filtra, el residuo se lava con isopropanol y éter dietílico y se seca al vacío.

Rendimiento: 740 mg; HPLC: Rt. = 2,42 min (método C); LC-MS: 349 (M+H).

Una solución de 6,77 g (19,4 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona en 300 ml de metanol se mezcla con 2 ml de ácido acético, 2 ml de agua y 6 g de níquel Raney y se hidrogena durante 2 días a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora y se seca al vacío. El producto se hace reaccionar sin ulterior elaboración; rendimiento: 6 g; HPLC: 1,74 min (método C); LC-MS: 309 (M+H).

Una suspensión de 7,5 g (20,4 mmol) de acetato de 3-[6-oxo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio y 9,94 g (20,4 mmol) de di-hexafluorofosfato de ({2-dimetilamino-1-[dimetilimmoniometil]-vinilamino}-metilen)-dimetil-amonio se disuelve en 70 ml de metanol y se vierten gota a gota 7,6 ml (40,7 mmol) de solución al 30% de metanolato de sodio en metanol. La mezcla de reacción se calienta lentamente hasta 60°C y se agita durante 60 minutos a esta temperatura. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se vierten gota a gota otros 5,6 ml (30,0 mmol) de solución al 30% de metanolato de sodio en metanol y se agita durante 2 h a 60°C. Después de enfriar, se destila el solvente y el residuo se mezcla con agua. La fase acuosa se decanta, el residuo se mezcla con acetato de etilo y se agita durante 15 min a temperatura ambiente. El precipitado se filtra por succión, se lava con acetato de etilo y se seca al vacío; rendimiento: 6,8 g sólido de color beige; HPLC: 2,05 min (método C); LC-MS: 415 (M+H).

55.2



A una solución de 5,5 g (40 mmol) de carbonato de potasio en 130 ml de agua se añaden 130 ml de dioxano y 5 g (11,4 mmol) de *N,N*-dimetil-*N'*-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-formamidina. La mezcla de reacción se calienta durante 15 h hasta ebullición y luego se enfría hasta temperatura ambiente. El dioxano se destila, el precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío; rendimiento: 3,6 g de "A293"; HPLC: 2,11 min (método C); LC-MS: 360 (M+H).

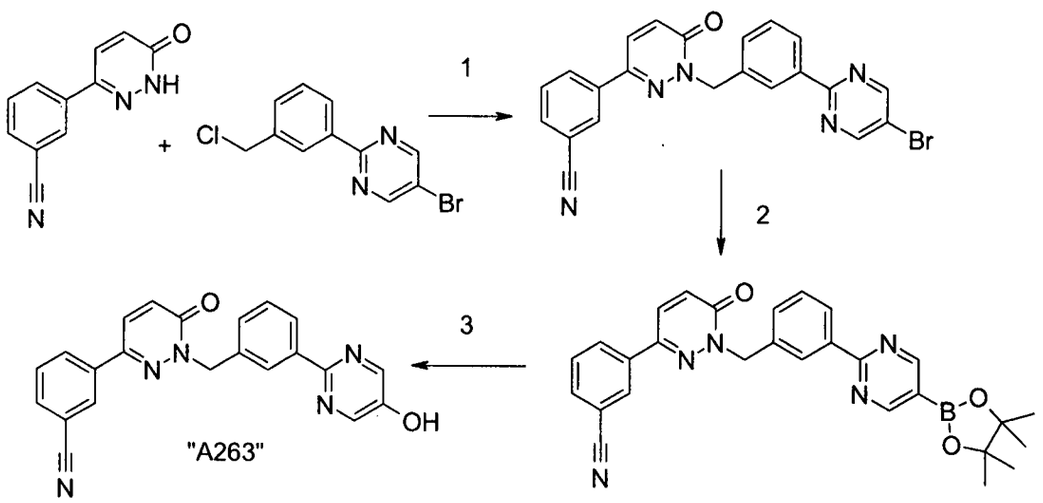
Una solución mantenida bajo nitrógeno de 1 g (2,78 mmol) de 2-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A293") en 25 ml de 1-metilpirrolidona se mezcla con 1,4 g (7,5 mmol) de cloruro de bis-(2-cloroetil)-metil-amonio y la mezcla de reacción se calienta durante 5 días hasta 130°C. La mezcla de reacción se enfría, se filtra y el filtrado se vierte en 200 ml de éter dietílico. Se prepara un residuo oleoso que se mezcla con 100 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se

extrae con 3 x 150 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. 300 mg de este residuo se disuelven en 5 ml de DMF y se mezclan con 387 mg de carbonato de potasio y 195 µl (0,91 mmol) de dicarbonato de di-*ter.*-butilo y se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se suspende en diclorometano y se lava con hidrógenocarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna de gel de sílice; rendimiento: 36 mg; HPLC: 2,89 min (método C); LC-MS: 529 (M+H).

90 mg (0,17 mmol) de éster ter-butílico del ácido 4-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-piperazin-1-carboxílico se disuelven en 10 ml de dioxano y se mezclan con 1 ml de HCl 4 N en dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a temperatura ambiente y luego se concentra en un residuo; rendimiento: 80 mg de clorhidrato de "A292"; HPLC: 2,05 min (método C); LC-MS: 429 (M+H).

Ejemplo 56

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



1. Preparación de 3-{1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo

En un matraz de una boca de 1000 ml, se disuelven bajo una atmósfera inerte 61,13 g de 3-cianofenilpiridazinona (0,31 mol) y 87,9 g de 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina (0,31 mol) en 610 ml de DMF y luego se mezclan con 111,11 g de carbonato de cesio (0,34 mol). La mezcla de reacción se agita durante 72 h a 40°C. Para la elaboración, se diluye bajo agitación con 600 ml de agua, el precipitado producido se lava con suficiente cantidad de agua y un poco de metanol y se cromatografía sobre 1 kg de gel de sílice. Las fracciones de producto se reúnen, se concentran en el evaporador rotativo hasta sequedad y el producto se amasa con un poco de metanol, se filtra por succión y se seca al vacío a 70°C; p. f. 178-9°C.

2. Preparación de 3-(6-oxo-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo

En un matraz de tres bocas de 500 ml, se suspenden bajo una atmósfera de N_2 35,57 g de 3-{1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo (0,08 mol), 26,43 g de bis(pinacolato)diborato (0,104 mol) y

23,75 g de acetato de potasio (0,240 mol) en 165 ml de DMF absoluto, se calienta bajo agitación hasta 70°C, luego se añaden 1,686 g de $(PPh_3)_2PdCl_2$ (2,4 mmol) y la preparación de reacción se agita durante 6 h a 70°C, formándose una solución de color marrón oscuro. Para la elaboración, la mezcla de reacción se diluye a temperatura ambiente bajo agitación con 600 ml de agua y el precipitado producido se filtra por succión. El precipitado producido se extrae en 500 ml de diclorometano, se agita 2x con 200 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en un residuo. El residuo se amasa en 200 ml de acetona, se filtra por succión y se lava con un poco de acetona, F. 203-5°C.

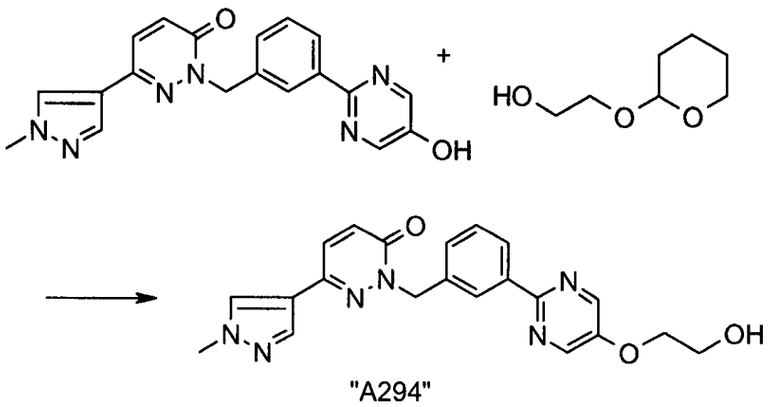
3. Preparación de 3-{1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo ("A263")

En un matraz de una boca de 1000 ml, se mezclan 50,46 g de 3-(6-oxo-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (102,7 mmol) y 33,81 g de perborato de sodio tetrahidratado (339 mmol) en una mezcla de 220 ml de THF y 220 ml de agua y se agita durante 2 h a temperatura ambiente, separándose un precipitado claro. La mezcla de reacción se diluye con 800 ml de diclorometano, se agita con 500 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de sodio y se concetra en el evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo se amasa en metanol, se filtra por succión y se lava con éter dietílico, p. f. 245-8°C.

Ejemplo 57

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

("A294")



"A294"

En un matraz de tres bocas de 25 ml, se suspenden bajo una atmósfera de gas protector 252 mg de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona (0,7 mmol) en THF absoluto, se añaden 0,19 ml de 2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etanol (1,4 mmol) y 367 mg de trifenilfosfina (1,4 mmol) y se agitan durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se vierten gota a gota 275 µl de diisopropilazodicarboxilato (1,4 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, la mezcla de reacción se diluye con 20 ml de diclorometano, se lava con 10 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se retira el residuo y se purifica por cromatografía (gel de sílice: MtB-éter -> DCM -> DCM : 30% de MeOH). El producto protegido con THP se agita en 5 ml de HCl 4 N en dioxano durante 20 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se evapora hasta dar un residuo y se cristaliza en metanol/éter dietílico. Se obtiene "A294"; ESI 405; p. f. 182-3°C.

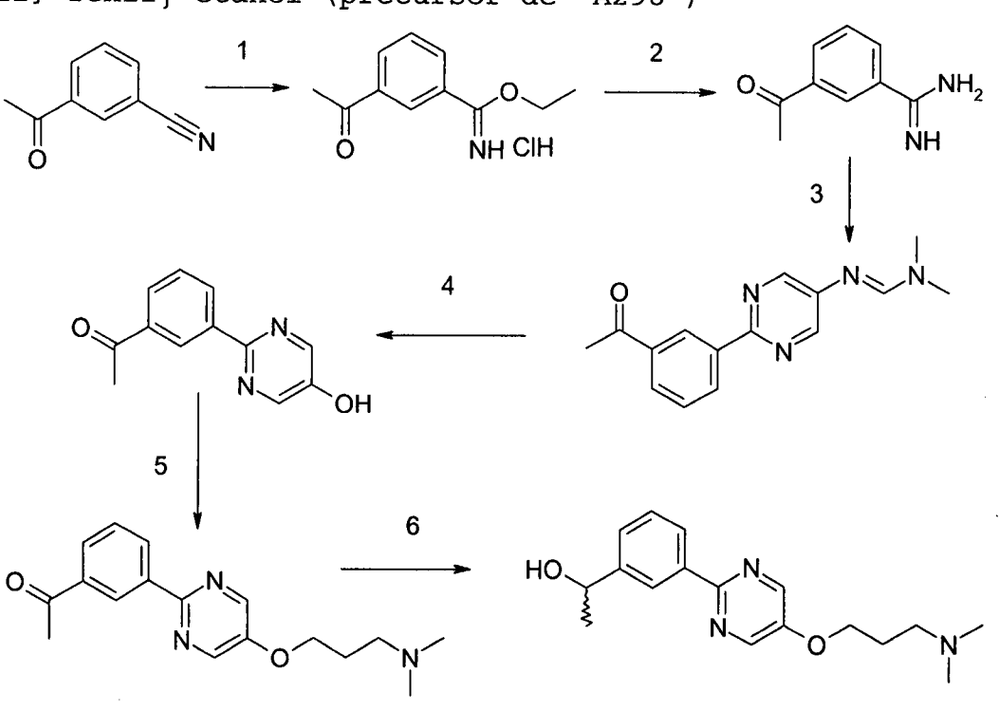
Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos

Compuesto N.°	Nombre y/o estructura	ESI $[M+H]^+$
"A295"	3-(1-{3-[5-(3-hidroxi-propoxi)-	440

	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	426
"A297"	2-{3-[5-(3-hidroxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona	419

Ejemplo 58

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



1. Preparación de éster etílico del ácido 3-acetil-bencimidínico

En un matraz de una boca de 500 ml, se suspenden 30 g de 3-cianoacetofenona (207 mmol) en 170 ml de una solución al 10% de HCl en éter dietílico, se enfrían hasta 0°C y se añaden 18,68 ml de etanol absoluto. La mezcla de reacción se agita durante 14 días a temperatura ambiente. Para la elaboración,

la mezcla de reacción se diluye con 500 ml de éter dietílico, el precipitado se filtra por succión, se lava con suficiente éter dietílico y el residuo se seca en estufa de secado al vacío a 50°C; p. f. 122-4°C.

2. Preparación de 3-acetilbenzamidina

En un matraz de una boca de 1000 ml, se suspenden 17,453 g de éster etílico del ácido 3-acetil-bencimidínico en 190 ml de etanol absoluto y luego se añaden 190 ml de una solución al 10% de amoníaco en etanol y la preparación de reacción se calienta a reflujo durante 3 h. La preparación de reacción se hace rotar hasta sequedad y se emplea cruda en la siguiente etapa; LC-MS: 0,886 min / $M+H^+$: 163,2 g/mol.

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

En un matraz de tres bocas de 1000 ml enjuagado con N_2 bajo protección de $CaCl_2$ se suspenden 16,18 g de 3-acetilbenzamidina (contenido del 77%) (76,62 mmol) y 37,41 g de dihexafluorofosfato de ({2-dimetilamino-1-[dimetilimmoniometil]-vinilamino}metilen)-dimetil-amonio (precursor aminorreductor) (76,62 mmol) en 200 ml de metanol absoluto y se añade gota a gota bajo agitación una solución 1,5 M recién preparada de metanolato de sodio en metanol. La mezcla de reacción se agita durante 30 min a 60°C, produciéndose una solución clara. Para la elaboración, se elimina aproximadamente el 90% del metanol en el evaporador rotativo, el residuo que queda se diluye con 300 ml de diclorometano, se lava 2x con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se retira para dar el residuo. La purificación se realiza por cromatografía (gel de sílice DCM + 1-5% de MeOH). Las fracciones de

producto se reúnen, se retira el residuo y se agita con i-PrOH; p. f. 146-8°C.

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

En un matraz de una boca de 250 ml, provisto con agitador magnético y agitador, se suspenden 5,10 g de N'-[2-(3-acetil-fenil)-pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina (19 mmol) en 65 ml de agua, se añaden 8,44 ml de ácido sulfúrico al 95-97% (152 mmol) y se agita durante 2 h a 130°C de temperatura de baño. Se diluye con agua helada, separándose una resina de color marrón oscuro. La solución acuosa se decanta y se extrae con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se secan, se filtran, se retiran para dar el residuo, el residuo se tritura con éter, se filtra por succión y se seca (= K1). La resina separada de color marrón oscuro se agita con tetrahidrofurano, se filtra por succión, se descarta el cristalizado y el agua madre se retira del residuo (= R1). La fase acuosa del extracto de diclorometano se retira para dar el residuo, el residuo se agita 2 x con tetrahidrofurano, las soluciones decantadas combinadas se diluyen con diclorometano, se secan, se filtran y se retira el residuo (= R2). R1 y R2 se reúnen, se extraen en gel de sílice y se purifican por cromatografía (gel de sílice / diclorometano + 0-5% de metanol). El residuo de cromatografía se tritura con éter, se filtra por succión, se lava con éter y se seca (= K2).

K1 y K2 se combinan; p. f. 199-200°C.

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

En un aparato enjuagado con N_2, se suspenden bajo protec-

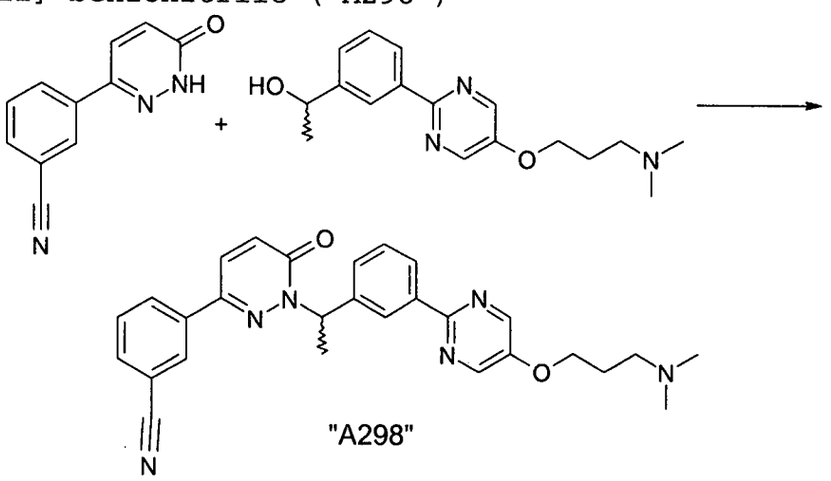
ción de $CaCl_2$ 2,4 g de 1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-fenil]-etanona (11,2 mmol) en 40 ml de THF absoluto, se añaden 1,576 ml de 3-(dimetilamino)-1-propanol (13,44 mmol) y 5,602 g de trifenilfosfina unida a polímero (16,81 mmol) y se agitan durante 30 min a temperatura ambiente. Bajo enfriamiento con hielo / H_2O y agitación, se añaden 3,87 g de azodicarboxilato de di-ter.-butilo (16,81 mmol) y se agitan durante 2 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se elimina el polímero por filtración, se lava abundantemente con diclorometano y el filtrado se extrae 1 x con agua y 2 x con HCl 1 N acuoso. Los extractos combinados de HCl se alcalinizan con NaOH y se extraen 3 x con 50 ml de diclorometano. Los extractos de diclorometano se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, se retira el residuo y se cristaliza en éter de petróleo 40-60; p. f. 61-2°C.

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

En un matraz de una boca de 100 ml, se disuelven 3,114 g de 1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etanona (10,4 mmol) en 30 ml de etanol absoluto y luego se añaden bajo enfriamiento con hielo / agua y agitación en porciones 0,394 g de borhidruro de sodio (10,4 mmol) y la preparación de reacción se agita durante 20 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, la mezcla de reacción se diluye con 50 ml de diclorometano, se agita 2x contra agua, la fase de diclorometano se retira del residuo y se purifica por cromatografía (gel de sílice / DCM/MeOH 9:1);
HPLC: RT: 2,40 min;
LC-MS: 1,330 min / $M+H^+$: 302,2 g/mol.

Ejemplo 59

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



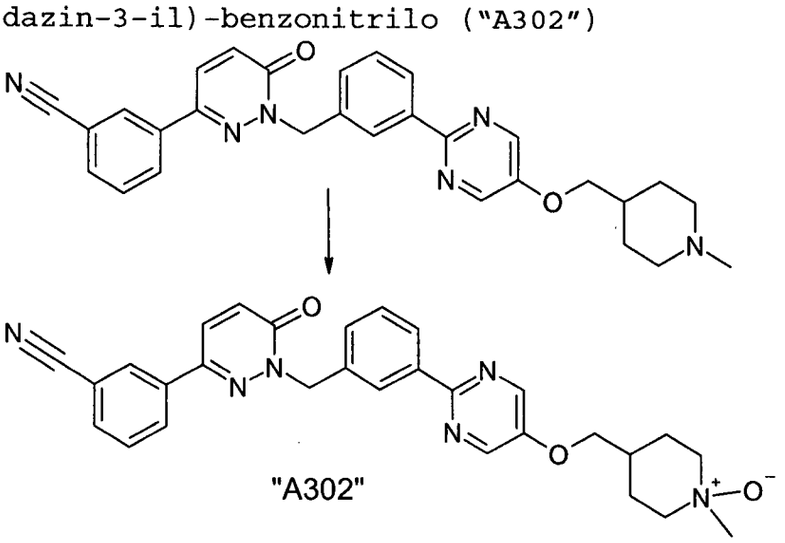
En un aparato enjuagado con N_2 se suspenden bajo protección de $CaCl_2$ 197 mg de 3-cianofenilpiridazinona (1,00 mmol) en una mezcla de 5 ml de THF absoluto y 1 ml de DMF absoluto, se añaden 301 mg de 1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-etanol (1,00 mmol) y 500 mg de trifenilfosfina unida a polímero (1,5 mmol), se agitan durante 30 min a temperatura ambiente y luego se añaden bajo enfriamiento con hielo / H_2O y agitación 345 mg de azodicarboxilato de diter.-butilo (1,5 mmol) y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se diluye la mezcla de reacción con 10 ml de metanol y el polímero se elimina por filtración. El residuo se lava con diclorometano y el filtrado combinado en el evaporador rotativo se retira del residuo y se purifica por cromatografía (gel de sílice: DCM + 0-30% de MeOHF.Se obtiene "A298", p. f. 105-7°C.

Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos

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

Ejemplo 60

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

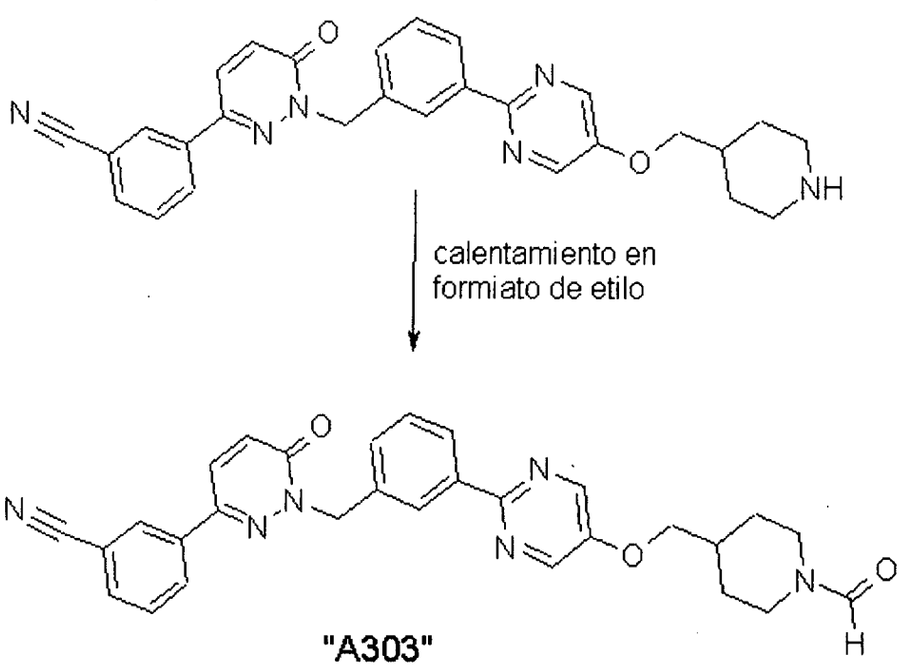


En un frasco de reacción, provisto con un agitador magnético, se suspenden 100 mg de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-

3-il)-benzonitrilo (0,203 mmol) en 5 ml de agua y 5 ml de acetonitrilo, se añaden 100 µl de Perhydrol (0,979 mmol) y se agita durante 24 h a temperatura ambiente. Luego se vierte en agua, se extrae con diclorometano, las fases de diclorometano combinadas se secan, se filtran y se retiran para dar el residuo. El residuo se extrae en gel de sílice y se cromatografía (diclorometano + 0-50% de metanol). El residuo de la cromatografía se liofiliza; ESI 509; p. f. 85°C (descomposición).

Ejemplo 61

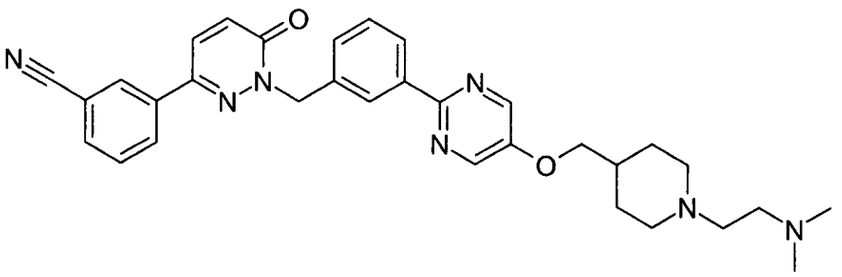
Preparación de 3-(1-{3-[5-(1-Formil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, ESI 409:



"A303"

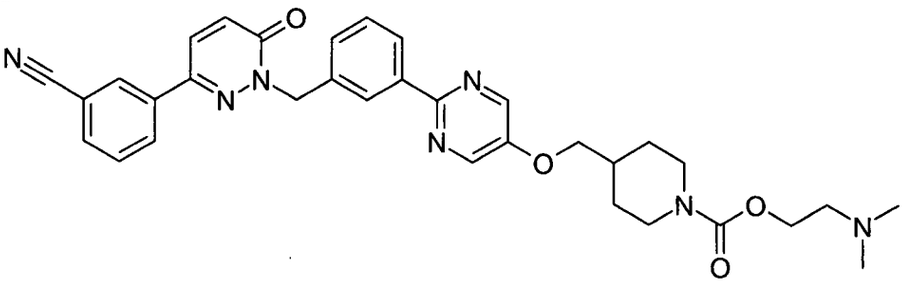
Ejemplo 62

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



("A308"), ESI 550;

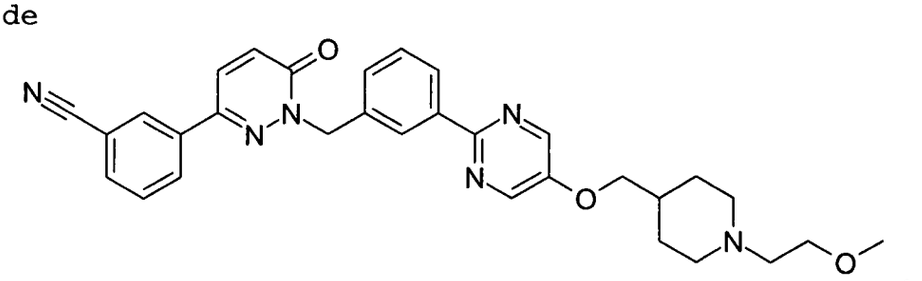
y trifluoroacetato de



("A 309"), ESI 594.

Ejemplo 63

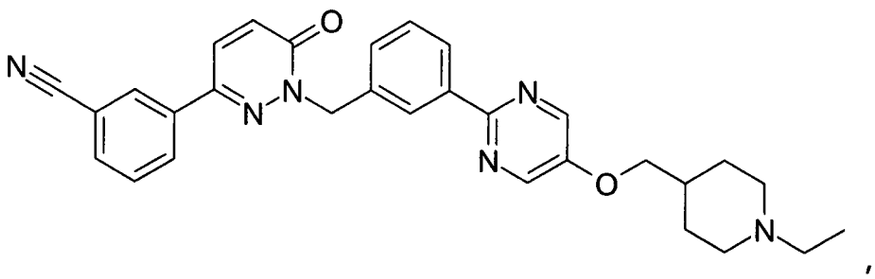
Por reacción de 3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo con éster metílico de beta-bromoetilo y carbonato de cesio en DMF se obtiene el compuesto trifluoroacetato de



("A311"), ESI 537.

Ejemplo 64

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



("A313"), ESI 507.

Datos farmacológicos

Tabla 1 Inhibición de Met-quinasa

Algunos compuestos representativos de la fórmula I

Compuesto N.°	IC_{50} (ensayo celular)	IC_{50} (ensayo celular)
"A1"	A	A
"A2"	A	A
"A6"		A
"A8"		A
"A9"	A	
"A13"	B	
"A14"	A	
"A15"	A	
"A16"	A	
"A17"	A	
"A18"	A	
"A19"	A	
"A20"	A	
"A22"	A	
"A23"	A	
"A25"	A	
"A26"	A	

"A35"	A	
"A57"	A	
"A63"	A	
"A64"	A	
"A66"	A	
"A79"	A	
"A102"	A	
"A168"	A	
"A169"	A	
"A189"	A	
"A209"	A	
"A226"	A	
"A229"	A	
"A237"	A	
"A257"	A	
"A287"	A	
"A288"	A	

IC_{50}: 1 nM - 1 μM = A 1 μM - 10 μM = B > 10 μM = C

Los compuestos enumerados en la Tabla I son los compuestos especialmente preferidos según la invención.

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 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

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

Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de $NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$, 28,48 g de $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$ 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. 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.

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

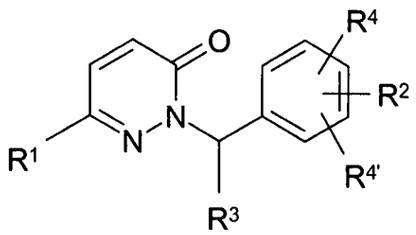
Se colocan 2 kg de principio activo de la fórmula I de manera convencional en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

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 de la fórmula I



I

en donde

R^1 es Ar o Het,

R^2 es un heterociclo de 6 miembros insaturado, saturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_pOR^3$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nC\equiv C[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN^+O^-(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $S[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $S[C(R^3)_2]_nHet$, $NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nHet$, $CON(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nNR^3COOA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$, COHet, COA, $CH=CH-COOR^3$, $CH=CH-N(R^3)_2$ y/u =O (oxígeno del carbonilo),

R^3 es H o A,

R^4, $R^{4'}$ son cada uno, de modo independiente entre sí, H, Hal, A, OR^3, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$ o $S(O)_mA$,

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

Het es un heterociclo mono-, di- o tricíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $CO\text{-}Het^1$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $CO\text{-}Het^1$, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/u =O (oxígeno del carbonilo), y en donde un nitrógeno del anillo puede estar oxidado,

Het^1 es un heterociclo monocíclico saturado con 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede estar mono- o disustituido con A, OA, OH, Hal y/u =O (oxígeno del carbonilo),

A es alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o en donde uno o dos grupos

CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados por O, NH, S, SO, SO_2 y/o por grupos CH=CH, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal es F, Cl, Br o I,

m es 0, 1 ó 2,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

p es 1, 2, 3 ó 4,

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

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^2 es un heterociclo de 6 miembros insaturado, saturado o aromático con 1 a 4 átomos de N y/u O, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, 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, $CH=CH-COOR^3$, $CH=CH-N(R^3)_2$ y/u =O (oxígeno del carbonilo),

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

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde

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

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

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

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

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

5. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-4, en donde

Het es un heterociclo mono-, di- o tricíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con A, CHO, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ y/u =O (oxígeno del carbonilo), y en donde un nitrógeno del anillo puede estar oxidado,

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

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

Het^1 es un heterociclo monocíclico saturado con 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede estar mono- o disustituido

con A y/u =O (oxígeno del carbonilo),

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

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

A es alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

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

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

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

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

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

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

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

10. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-9, en donde

R^2 es pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, [1,3]oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con

Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, 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, $CH=CH-COOR^3$, $CH=CH-N(R^3)_2$ y/u =O (oxígeno del carbonilo),

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

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

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, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ y/u =O (oxígeno del carbonilo),

y en donde un nitrógeno del anillo puede estar oxidado,

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

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

Het^1 es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo no sustituido o mono- o disustituido con A y/u =O (oxígeno del carbonilo),

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

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

R^1 es Ar o Het,

R^2 es pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, [1,3]oxazinanilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, 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, $CH=CH-COOR^3$, $CH=CH-N(R^3)_2$ y/u =O (oxígeno del carbonilo),

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, $S(O)_mA$, NR^3COA, $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/o $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$,

Het 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, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ y/u =O (oxígeno del carbonilo), y en donde un nitrógeno del anillo puede estar oxidado,

Het^1 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 1-8 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,

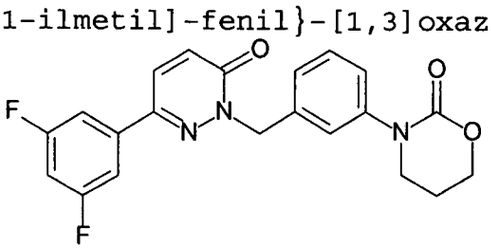
m es 0, 1 ó 2,

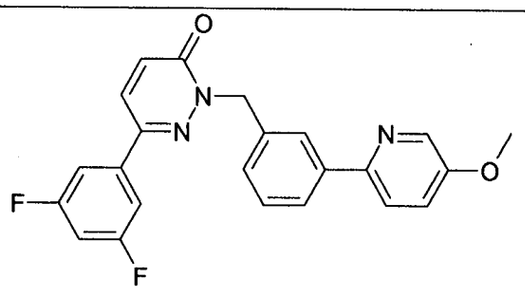
n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

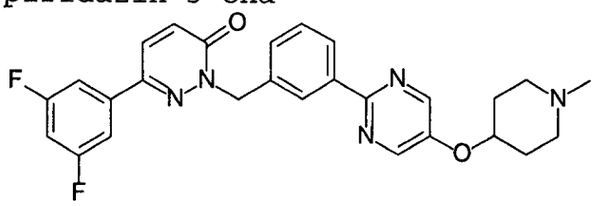
p 1, 2, 3 ó 4,

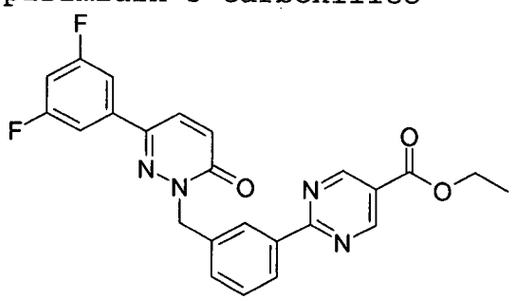
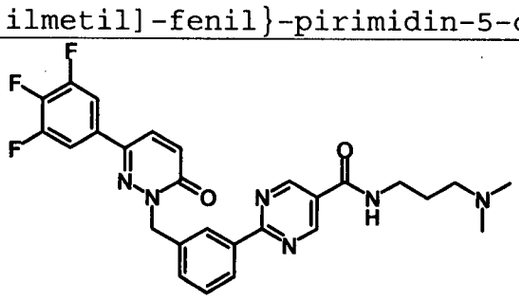
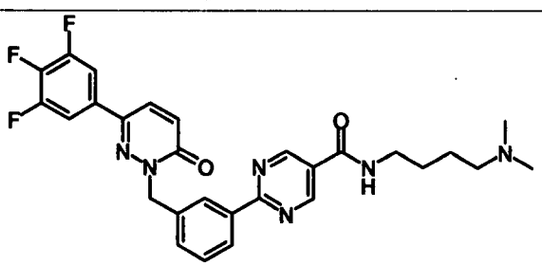
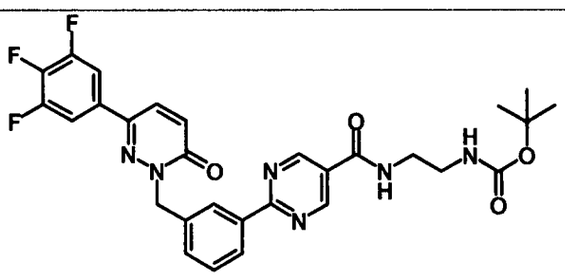
así como sus derivados, solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

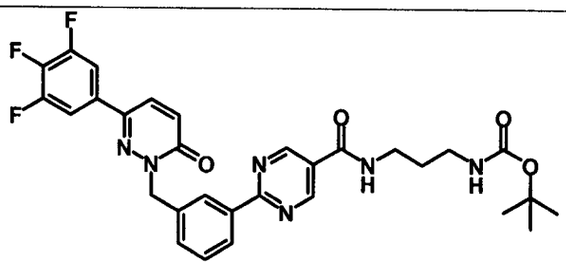
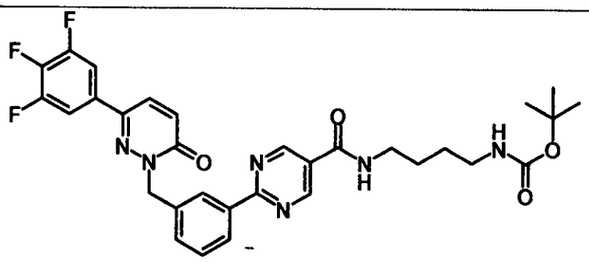
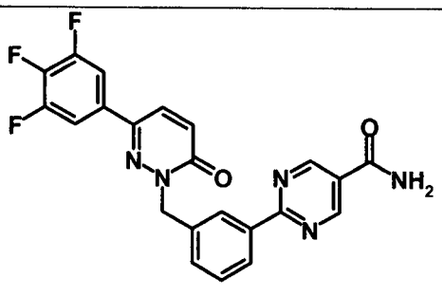
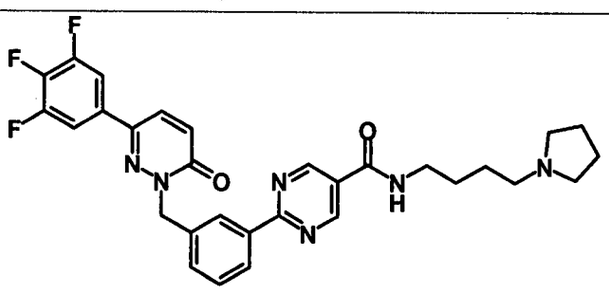
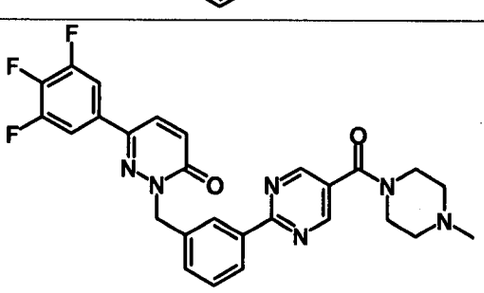
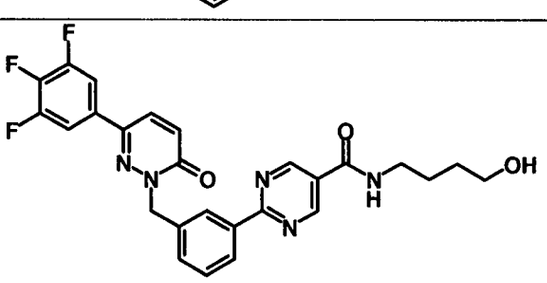
14. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo

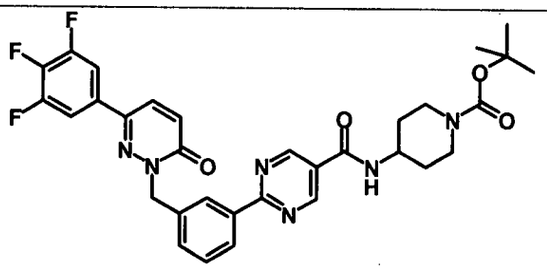
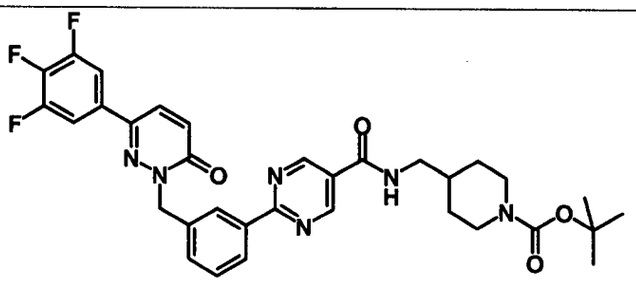
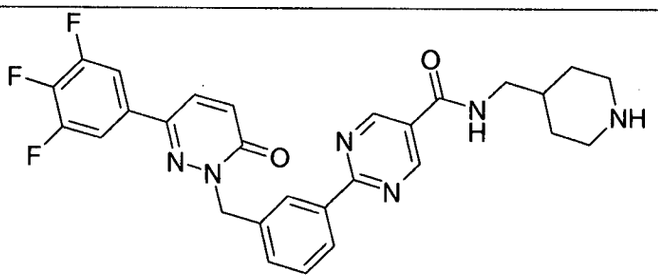
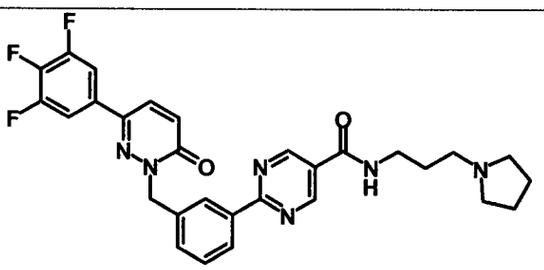
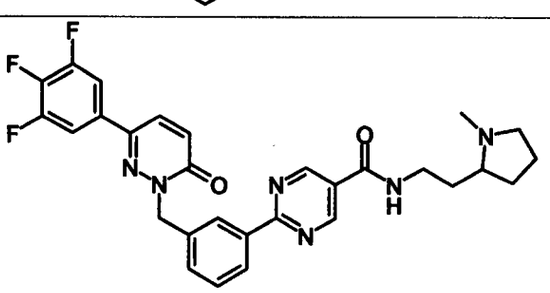
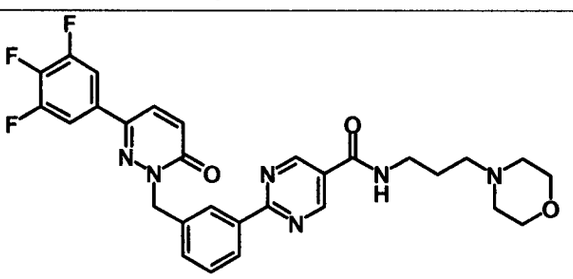
N.°	Nombre y/o estructura
"A1"	2-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona
"A2"	6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A3"	2-[3-(4-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A4"	2-(3-pirimidin-2-il-bencil)-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A5"	4-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-morfolin-3-ona
"A6"	3-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-[1,3]oxazinan-2-ona 
"A7"	3-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-[1,3]oxazinan-2-ona
"A8"	1-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-metil-6H-piridazin-6-ona
"A9"	6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-metilpiridin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A10"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(5-metoxi-piridin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona

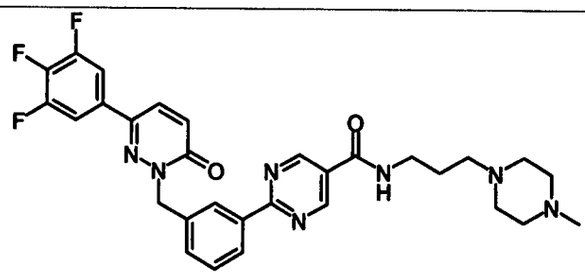
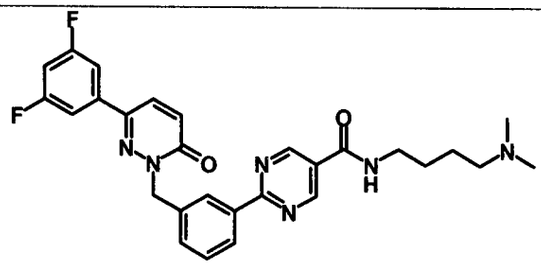
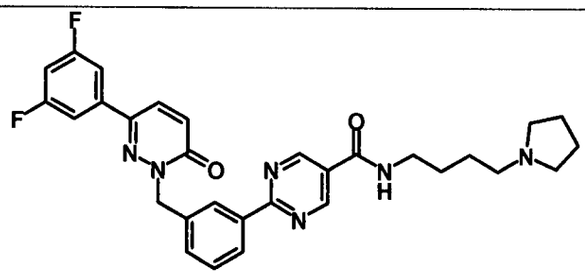
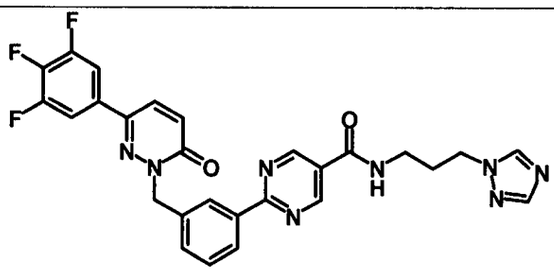
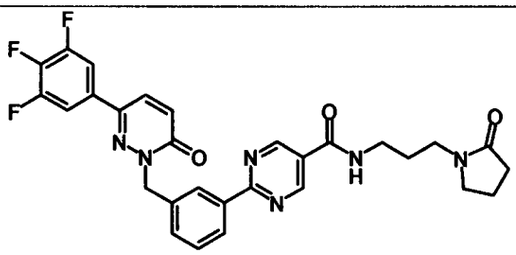
	
"A11"	2-[3-(5-aminopiridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona
"A12"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A13"	6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A14"	6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A15"	3-{1-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo
"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

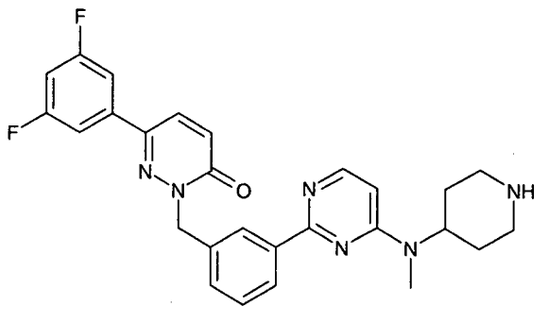
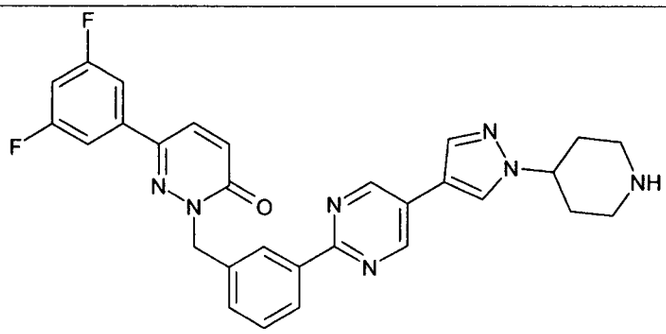
"A21"	6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A22"	6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A23"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A24"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-piridin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A25"	2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-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-

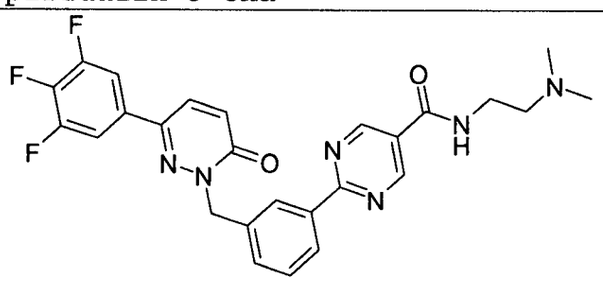
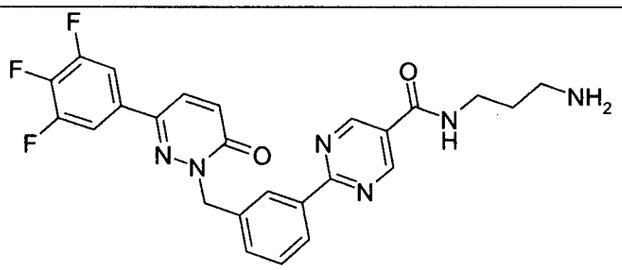
	fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico 
"A31"	ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico
"A32"	ácido 2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico
"A33"	ácido (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico
"A34"	
"A35"	
"A36"	

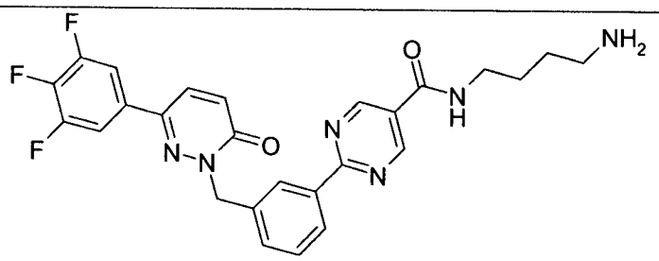
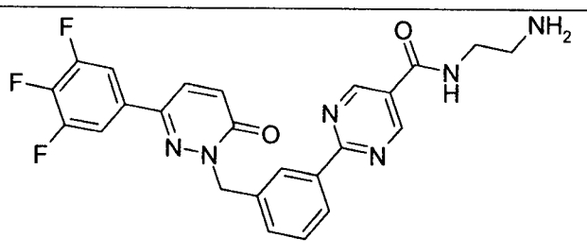
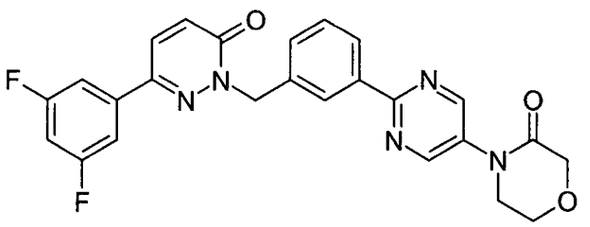
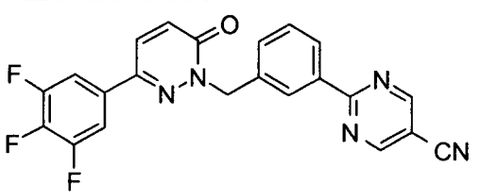
"A37"	
"A38"	
"A39"	
"A40"	
"A41"	
"A42"	

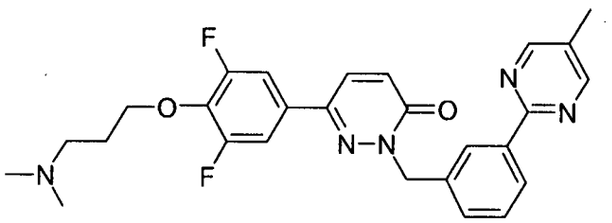
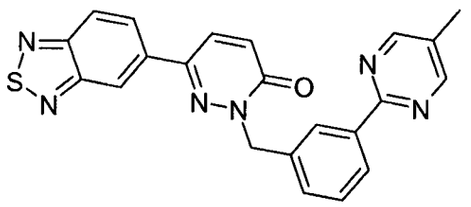
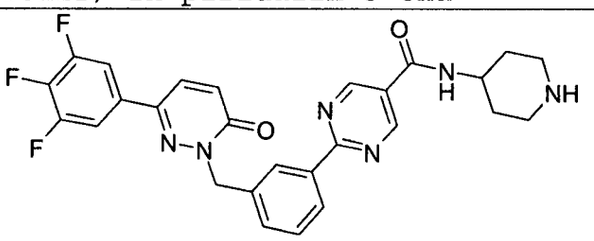
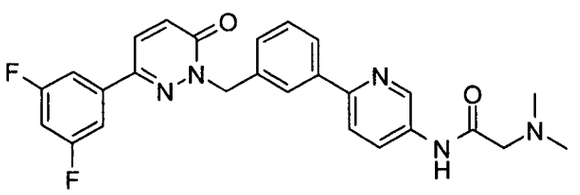
"A43"	
"A44"	
"A44a"	
"A45"	
"A46"	
"A47"	

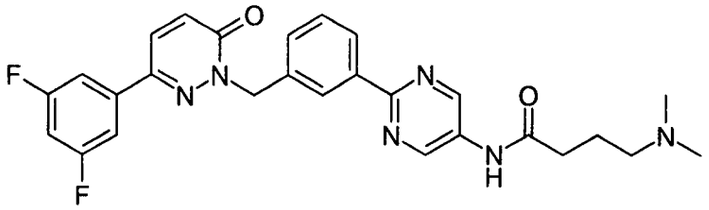
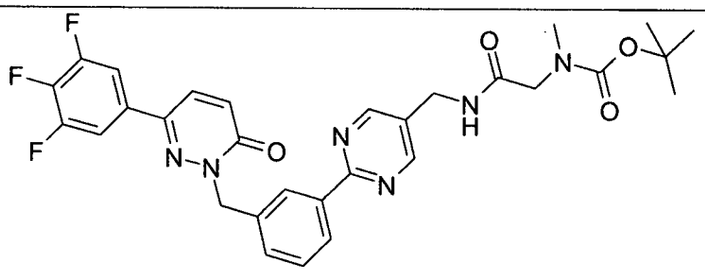
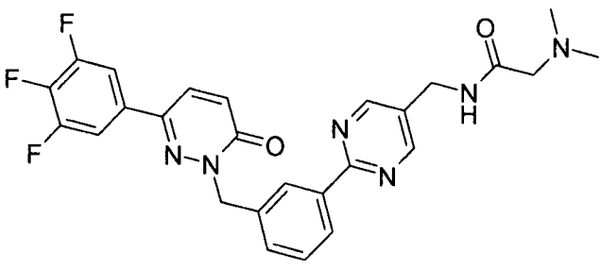
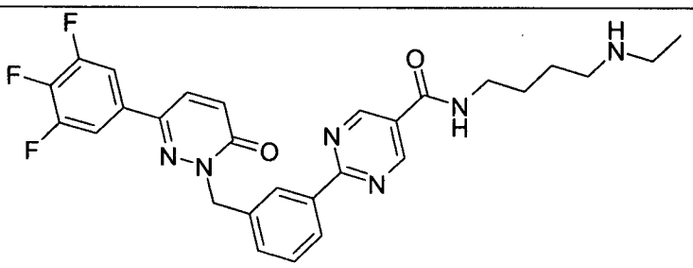
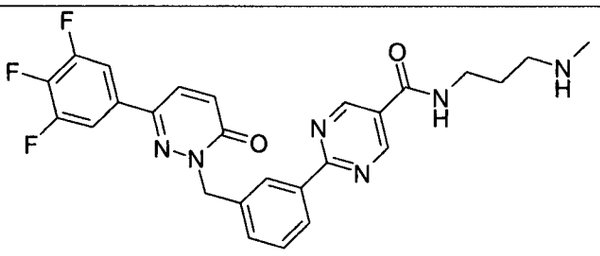
"A48"	
"A49"	
"A50"	
"A51"	ácido [2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico
"A52"	
"A53"	
"A54"	2-[3-(5-cloro-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A55"	4-{1-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-N-(3-piperidin-1-il-

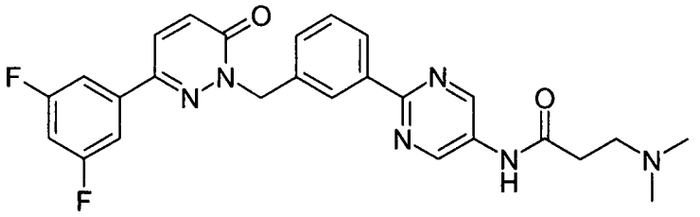
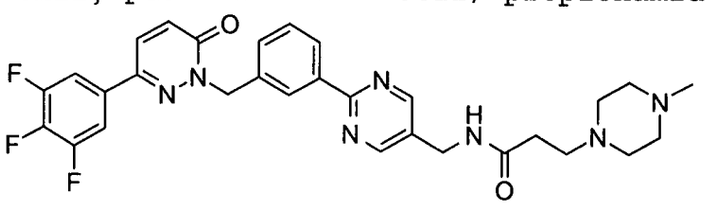
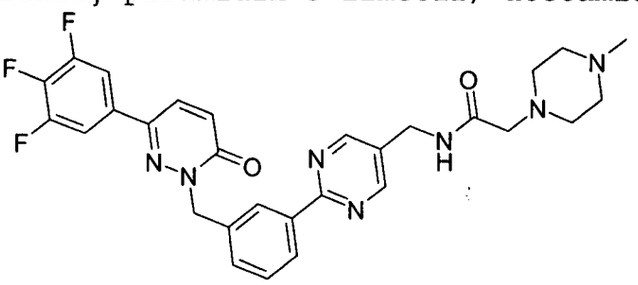
	propil)-benzamida
"A56"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A57"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A58"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(5-dimetilaminometil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"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

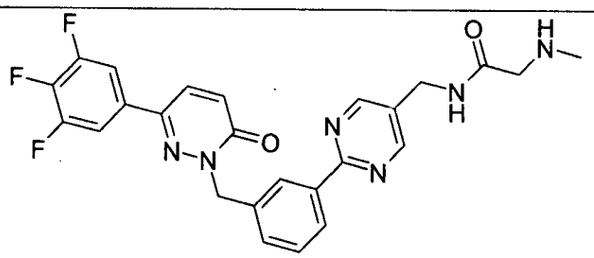
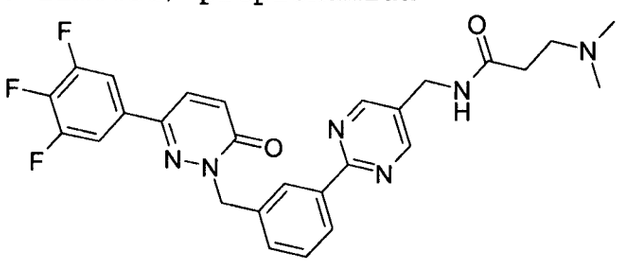
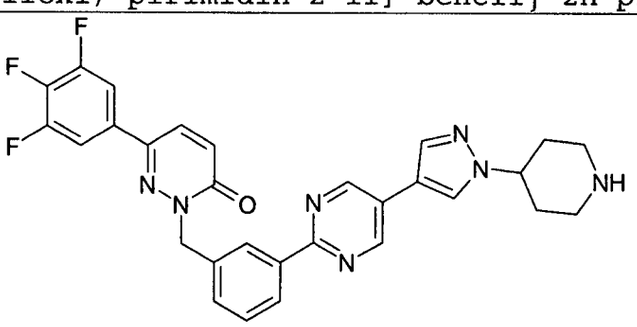
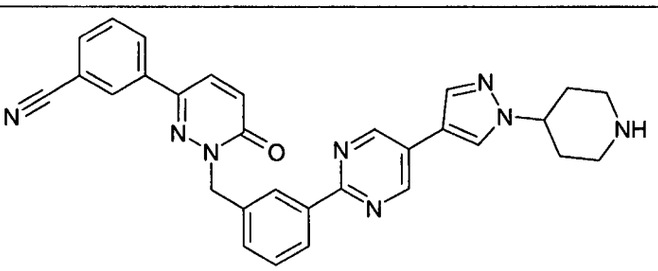
"A65"	2-{3-[5-(piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A66"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A67"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[6-(3-dimetilamino-propilamino)-piridazin-3-il]-bencil}-piridazin-3-ona
"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"	

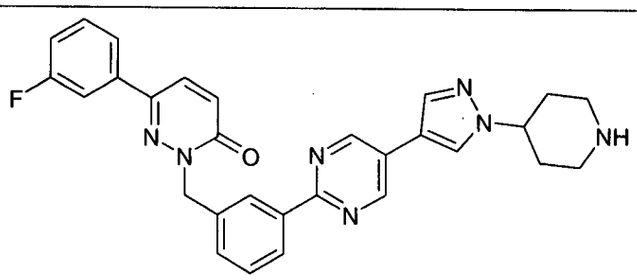
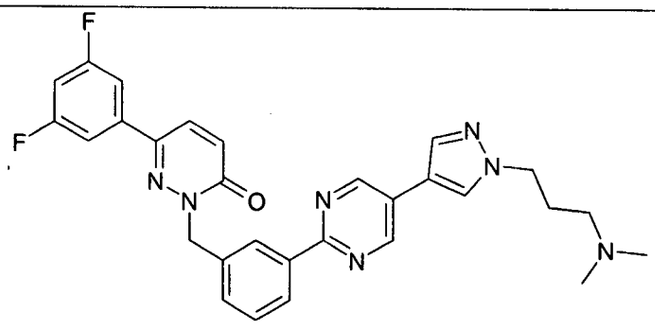
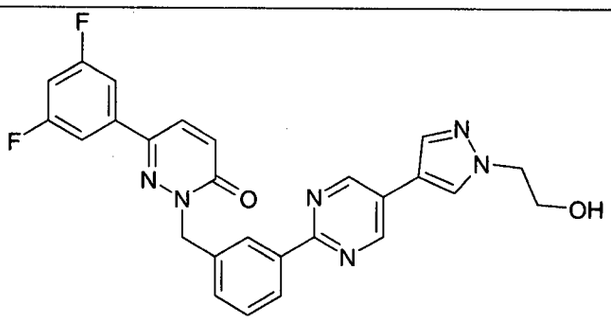
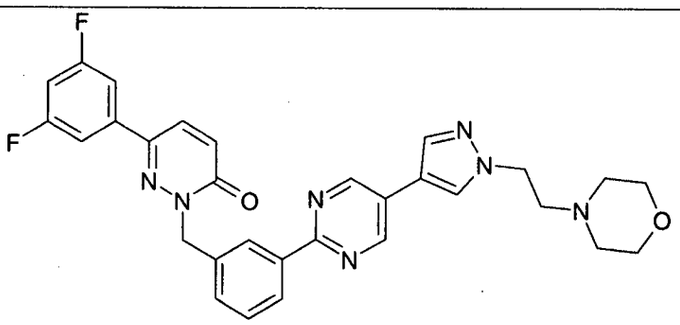
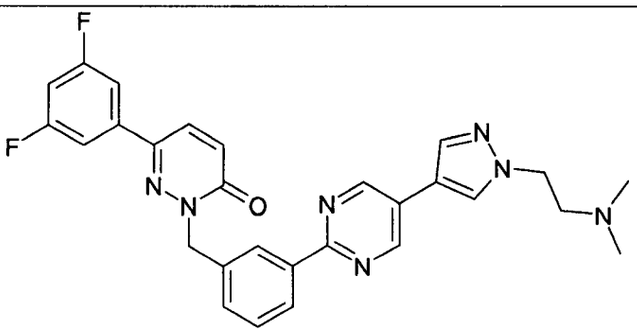
"A73"	
"A74"	
"A75"	4-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-morfolin-3-ona 
"A76"	N'-(2-{3-[3-(3,4,5-trifluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-N,N-dimetil-formamidina
"A77"	2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carbonitrilo 
"A78"	6-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-3,5-difluoro-fenil]-2-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona

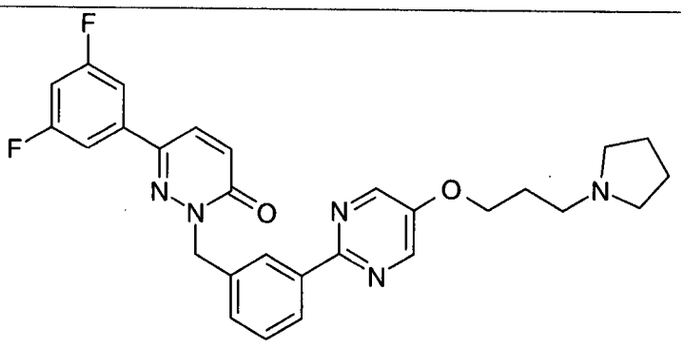
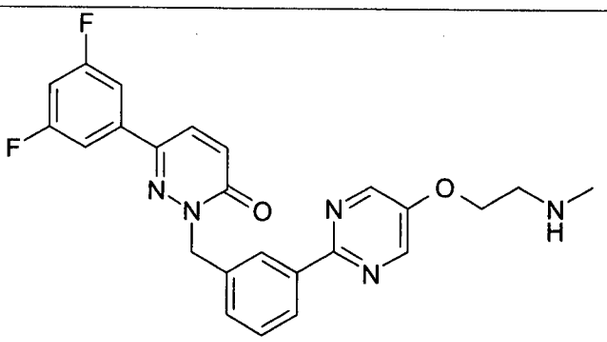
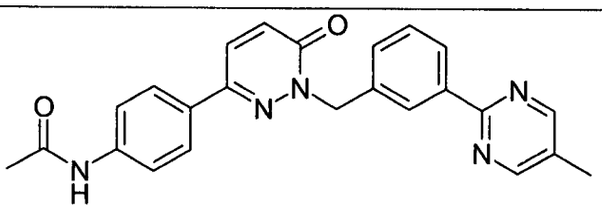
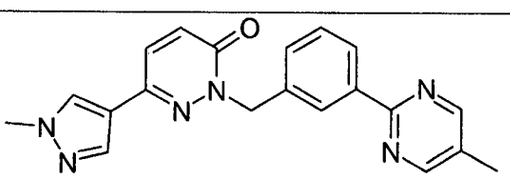
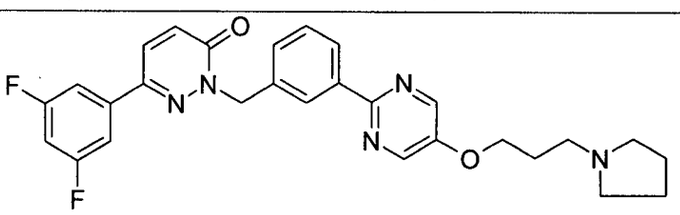
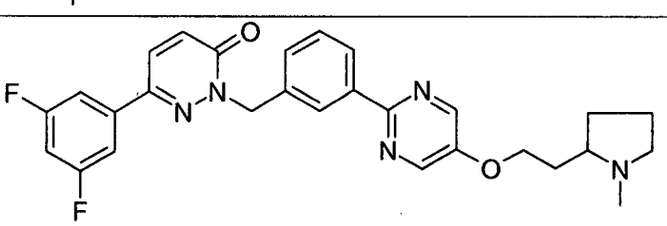
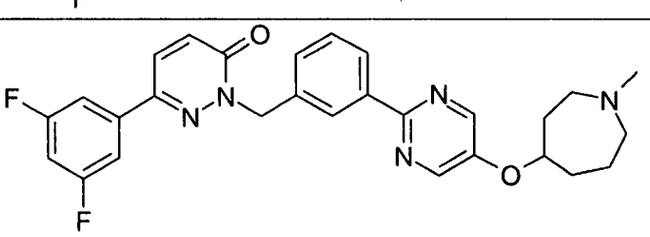
	
"A79"	6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-2-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona 
"A80"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A81"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A82"	2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona
"A83"	2-(3-pirimidin-5-il-bencil)-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-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 

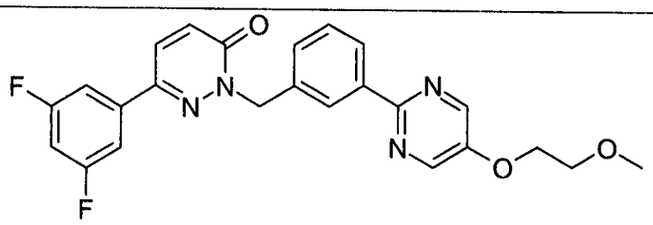
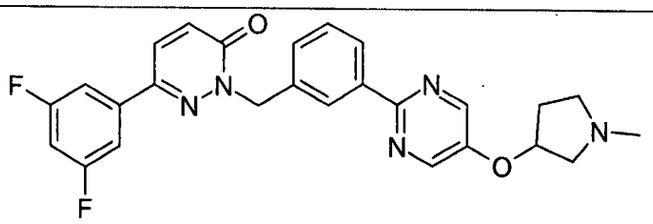
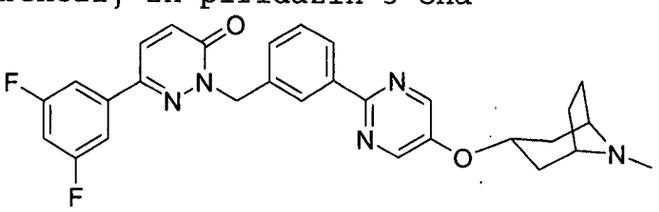
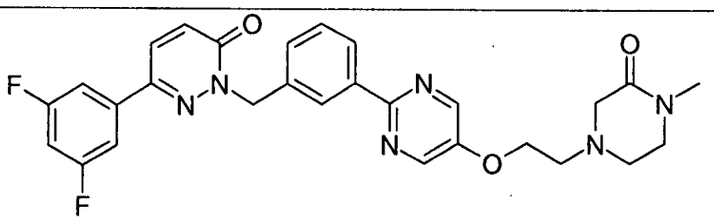
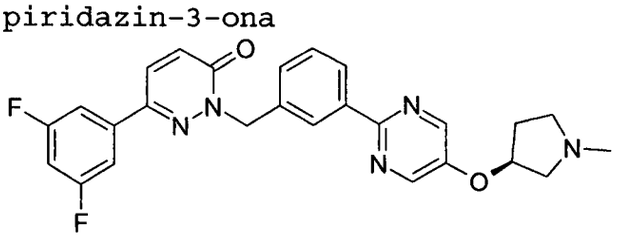
"A86"	2-[3-(6-metil-piridin-3-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A87"	N-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-4-dimetilamino-butiramida 
"A88"	
"A89"	
"A90"	
"A92"	
"A93"	2-[3-(5-aminometil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona

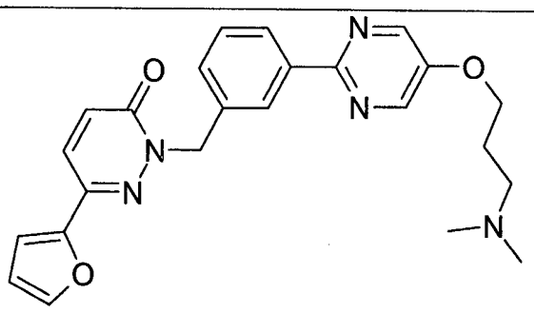
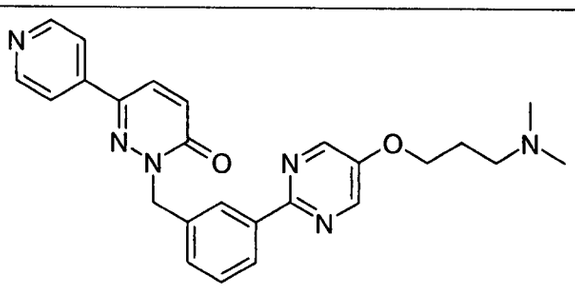
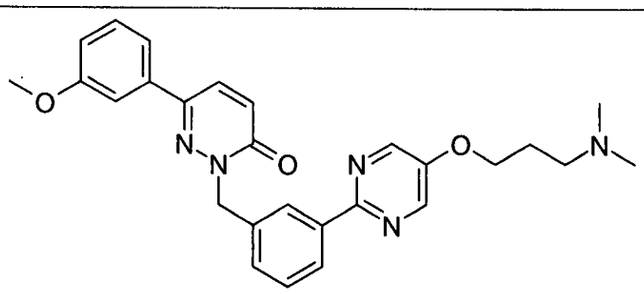
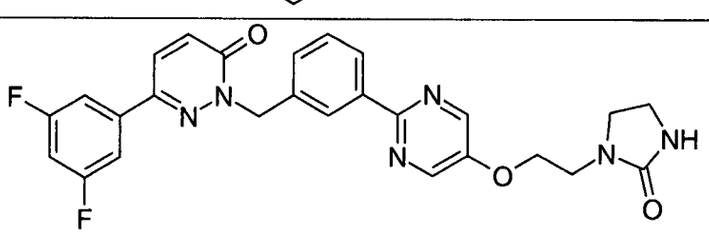
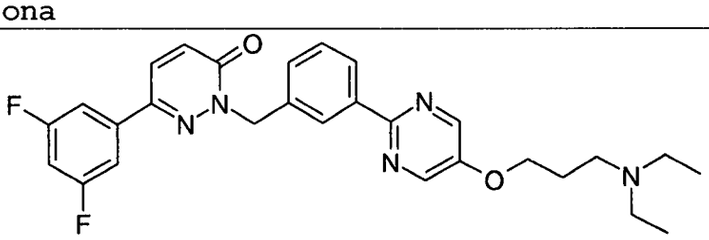
"A94"	2-(3-piridin-4-il-bencil)-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A95"	N-(2-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-il)-3-dimetilamino-propionamida 
"A96"	3-(4-metil-piperazin-1-il)-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-propionamida 
"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

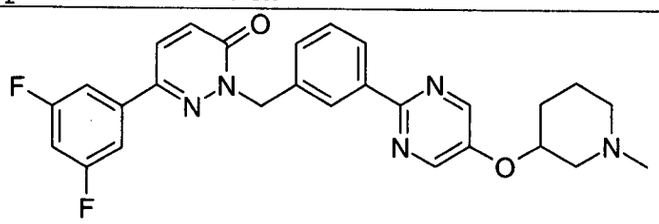
	
"A99"	3-dimetilamino-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ilmetil)-propionamida 
"A100"	2-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(2H-pirazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona
"A101"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(5-hidroximetil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A102"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A103"	
"A104"	

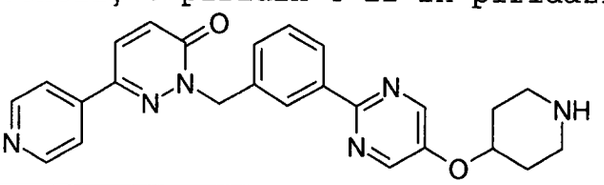
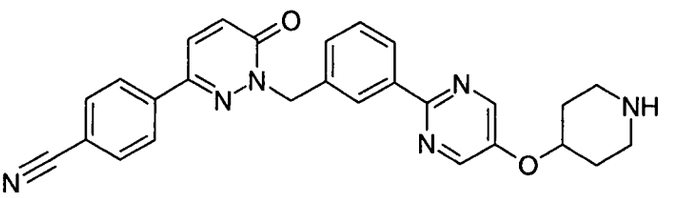
"A105"	
"A106"	
"A107"	
"A108"	
"A109"	

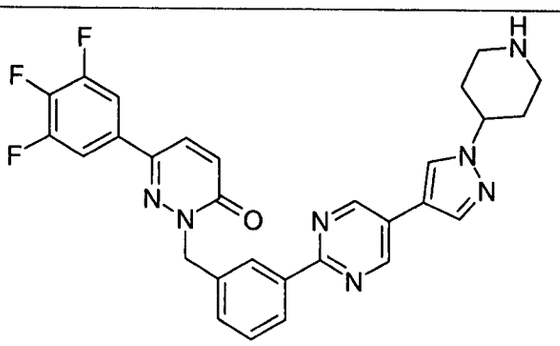
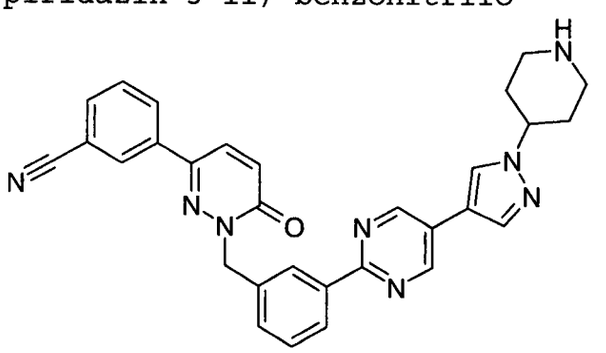
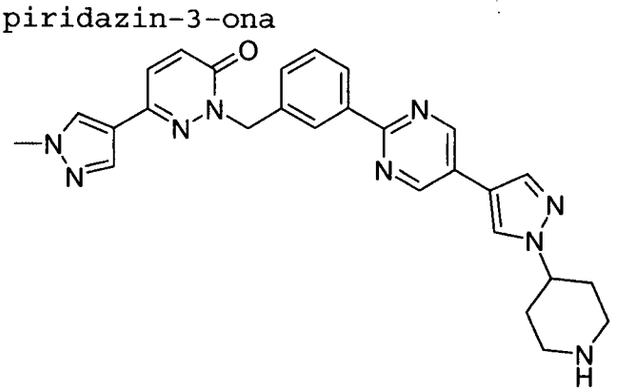
"A110"	
"A111"	
"A112"	
"A113"	
"A114"	
"A115"	
"A116"	

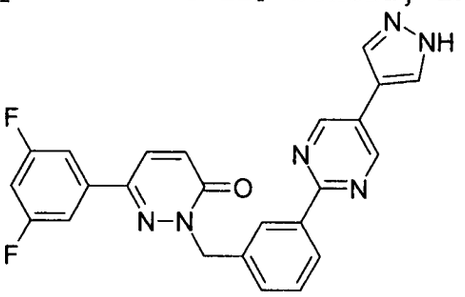
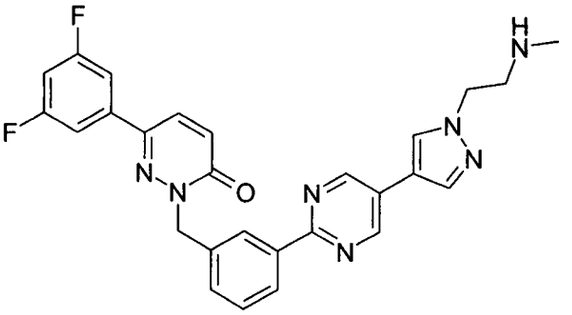
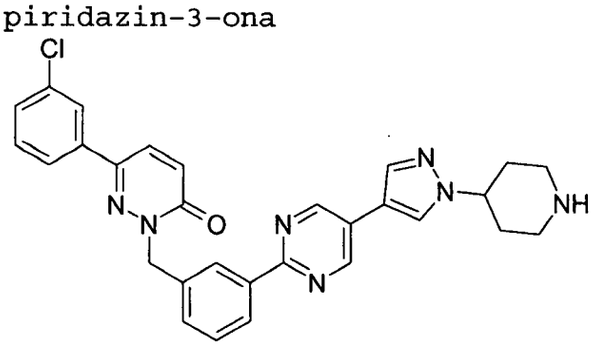
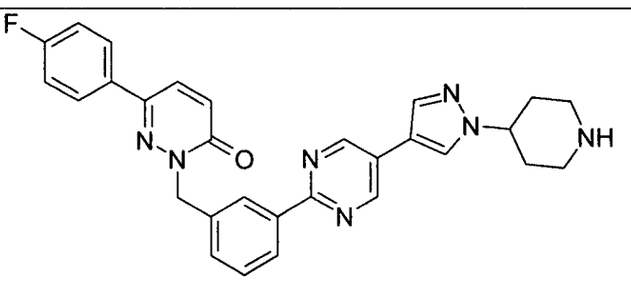
"A117"	
"A118"	
"A119"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A120"	
"A121"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A122"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-pir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

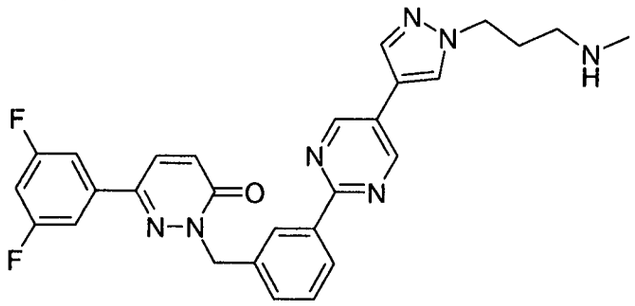
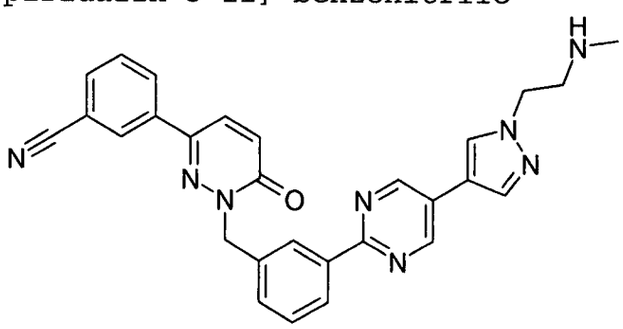
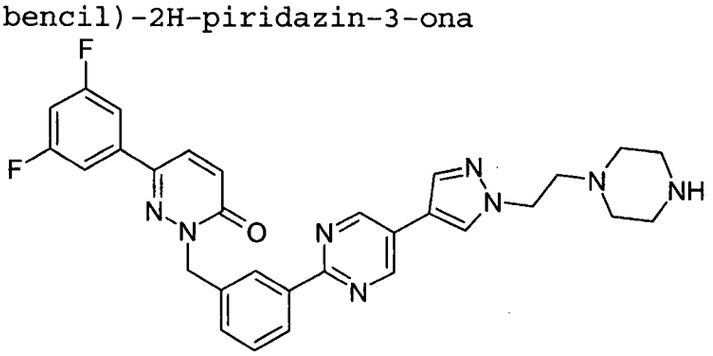
"A123"	
"A124"	
"A125"	
"A126"	
"A127"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A128"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A129"	
"A130"	clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-

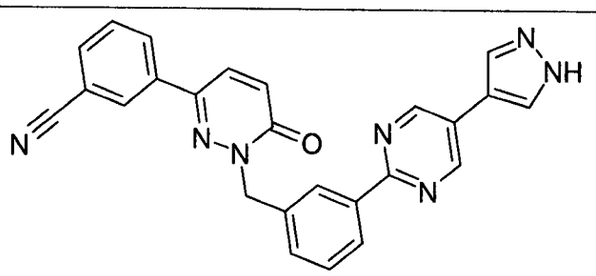
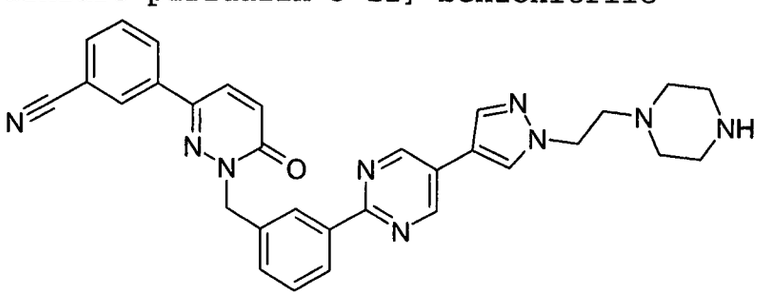
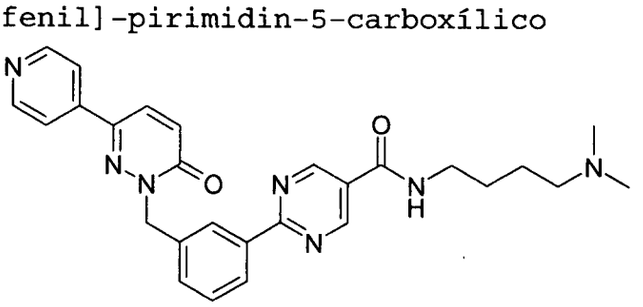
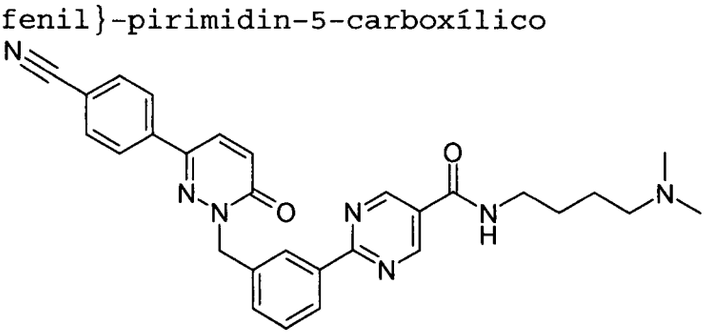
	piridazin-3-ona
"A131"	
"A132"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(4-metilamino-butoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A133"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-metilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A134"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"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-

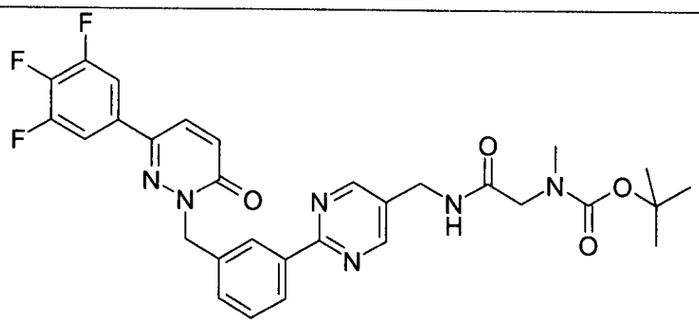
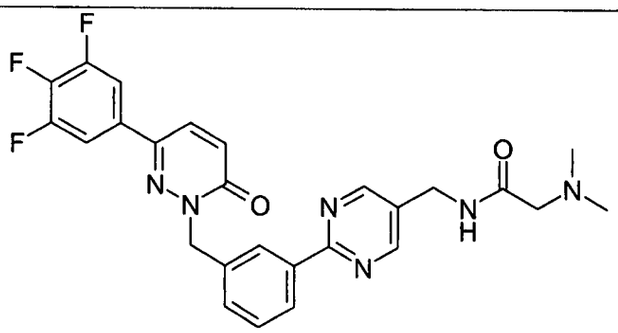
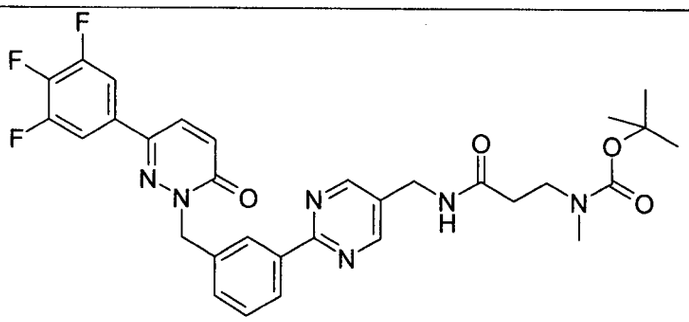
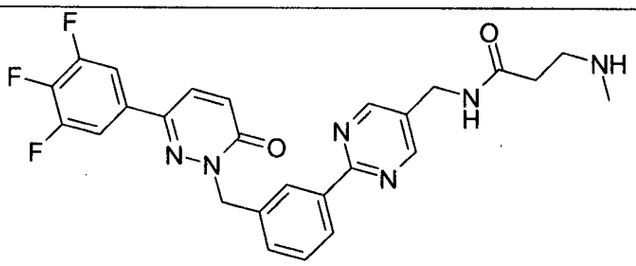
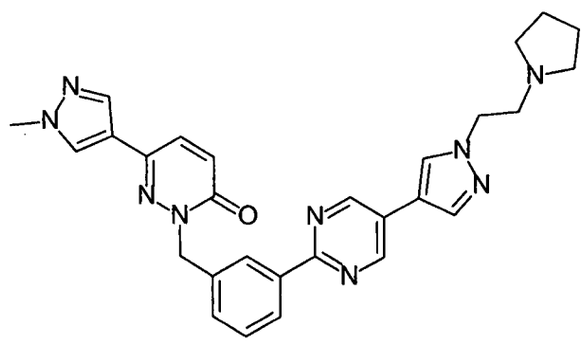
	iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A142"	2-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona 
"A143"	4-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo 
"A144"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A145"	6-(3,5-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-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A147"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A148"	6-(3-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

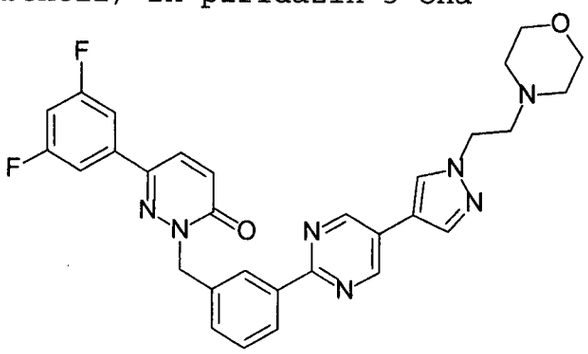
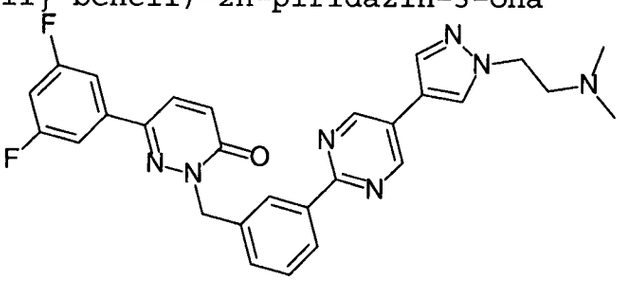
	
"A150"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo 
"A151"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A152"	6-(3-metoxi-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A153"	6-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona

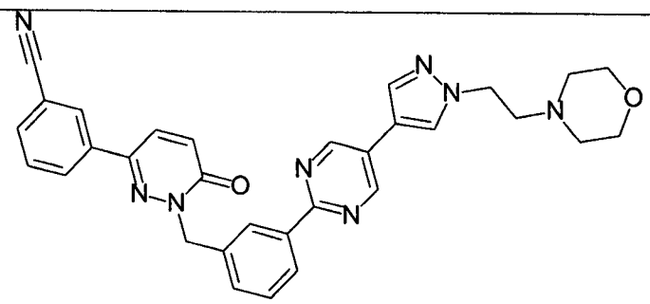
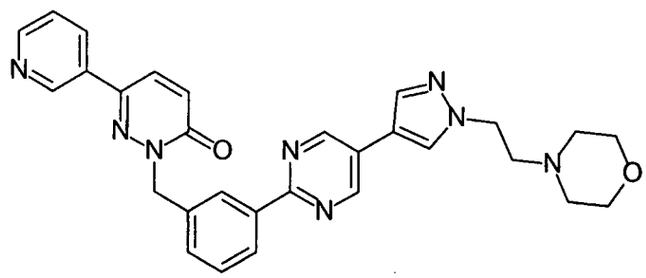
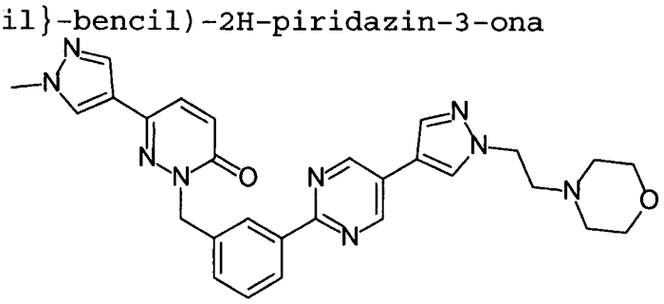
"A154"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A155"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-metilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 
"A156"	6-(3-cloro-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A157"	
"A158"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(3-metilamino-

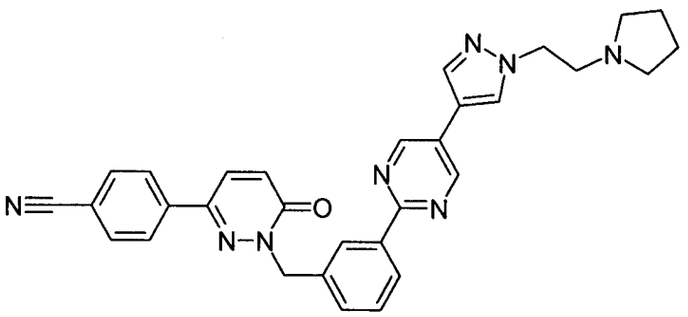
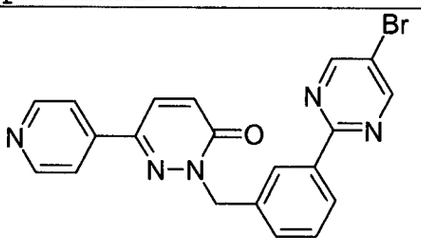
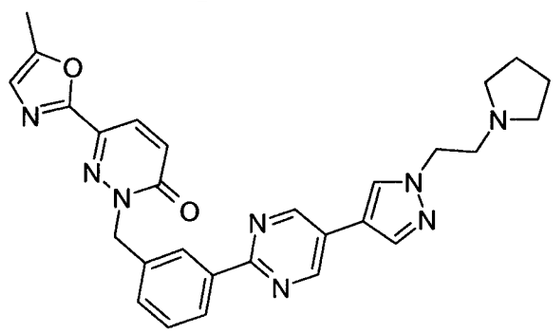
	propil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 
"A159"	3-[1-(3-{5-[1-(2-metilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo 
"A160"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 
"A161"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo

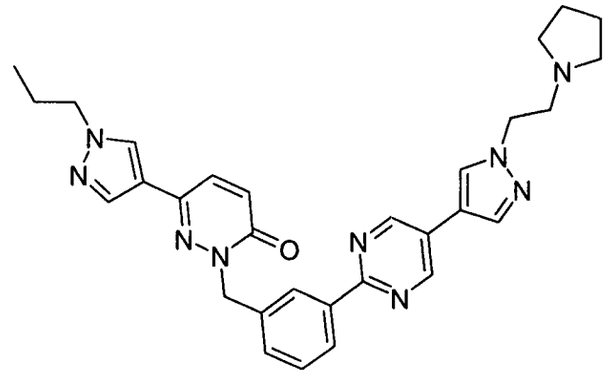
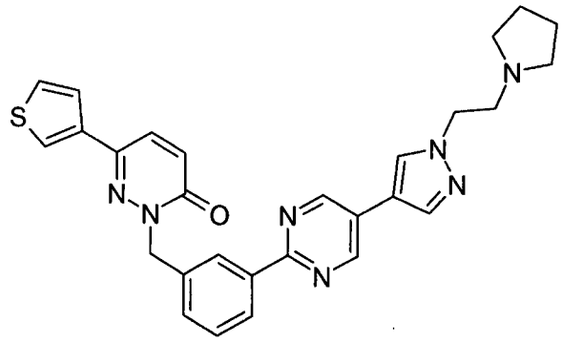
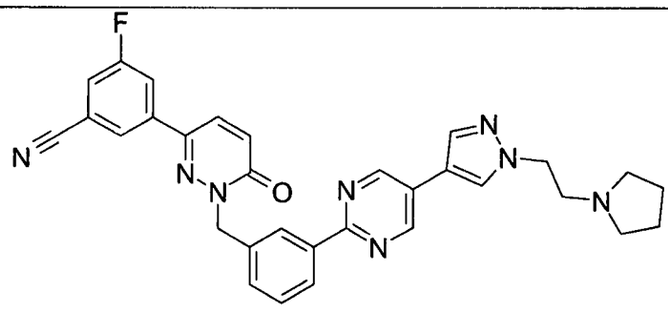
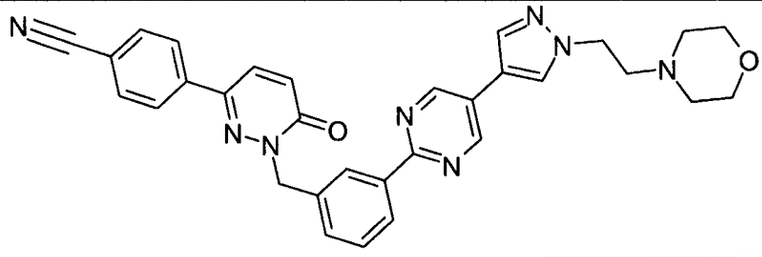
	
"A162"	3-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo 
"A163"	(4-dimetilamino-butil)-amida del ácido 2-[3-(6-oxo-3-piridin-4-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-carboxílico 
"A164"	(4-dimetilamino-butil)-amida del ácido 2-{3-[3-(4-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-carboxílico 

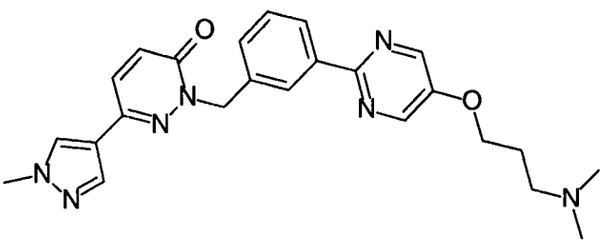
"A165"	
"A166"	
"A167"	
"A168"	
"A169"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 

"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

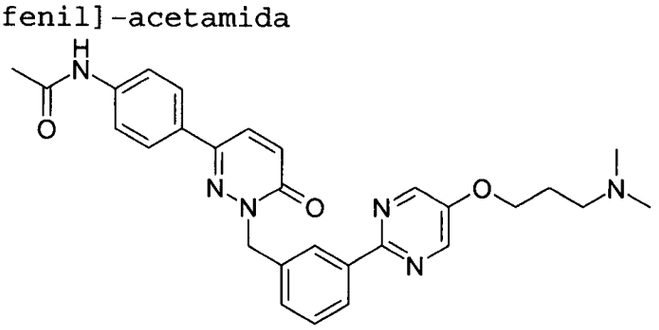
	
"A175"	2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-piridin-3-il-2H-piridazin-3-ona 
"A176"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 
"A177"	2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona
"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

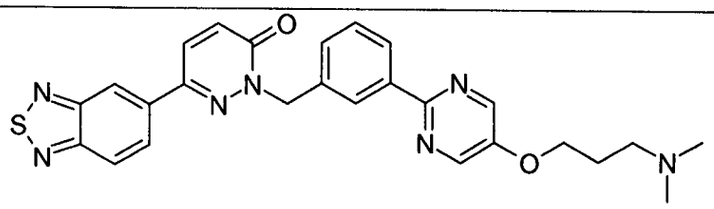
"A180"	4-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo 
"A181"	2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona
"A182"	
"A183"	6-(4-metansulfonil-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A184"	6-(5-metil-oxazol-2-il)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 
"A185"	6-(3-fluoro-fenil)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-

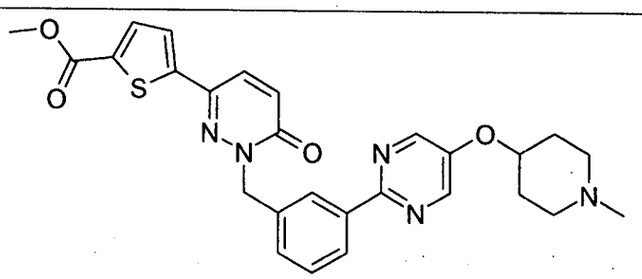
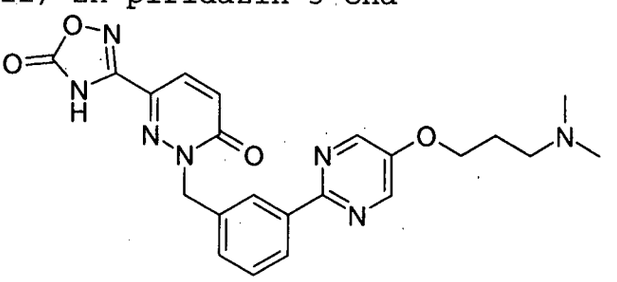
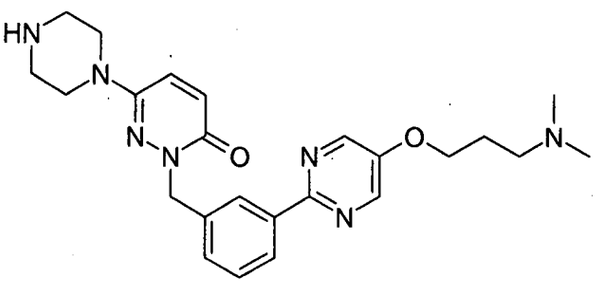
	2H-piridazin-3-ona
"A186"	6-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona 
"A187"	2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-tiofen-3-il-2H-piridazin-3-ona 
"A188"	
"A188a"	
"A189"	3-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-

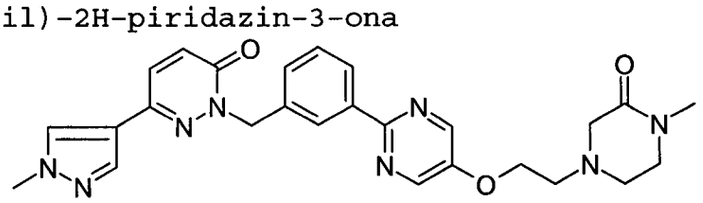
	il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A190"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona 
"A191"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(3-fluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A192"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-tiazol-2-il-2H-piridazin-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

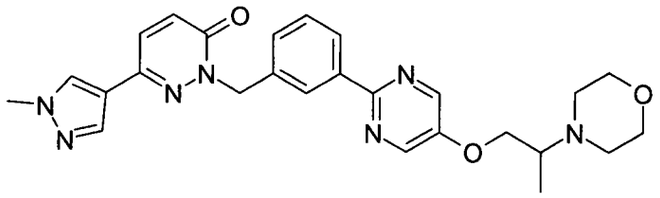
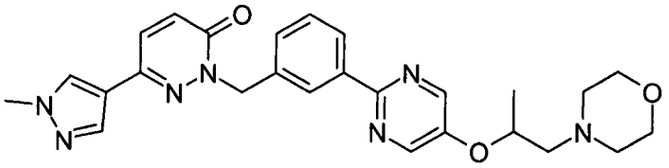
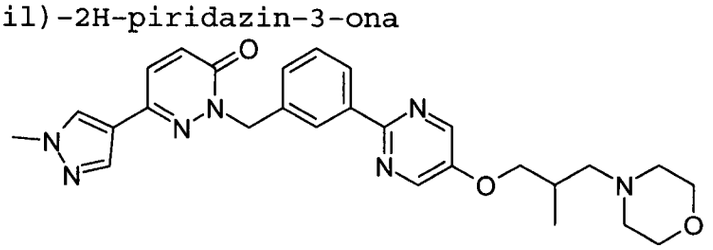
"A199"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2H-piridazin-3-ona
"A200"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona
"A201"	6-(3-bromo-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"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

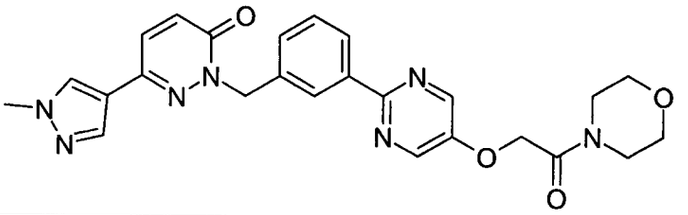
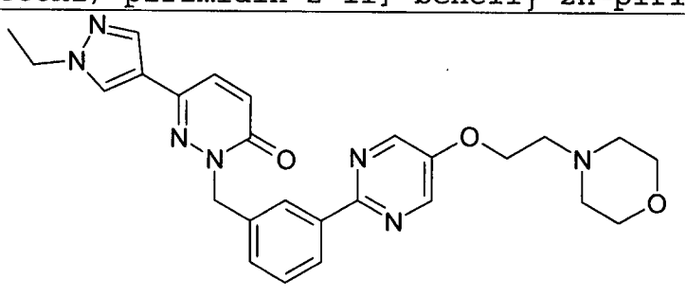
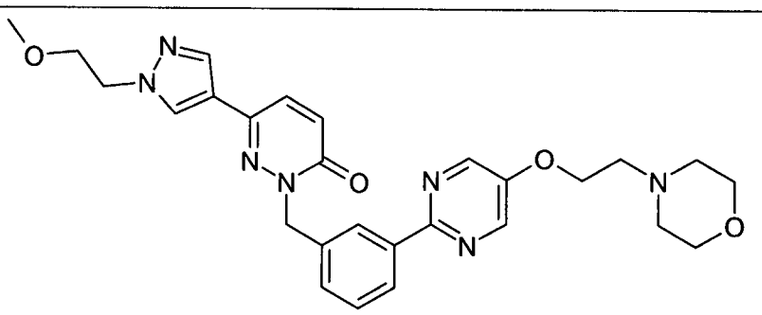
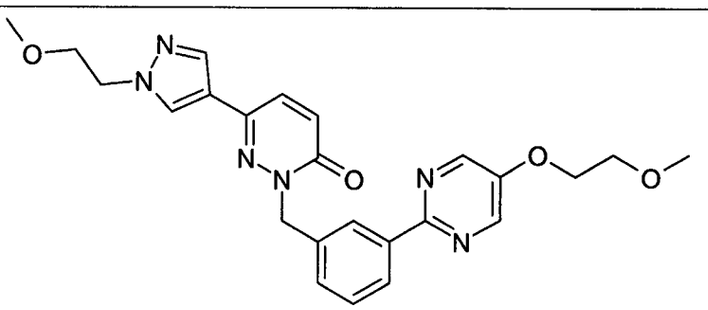
"A210"	6-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A211"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A212"	6-(4-cloro-fenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"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

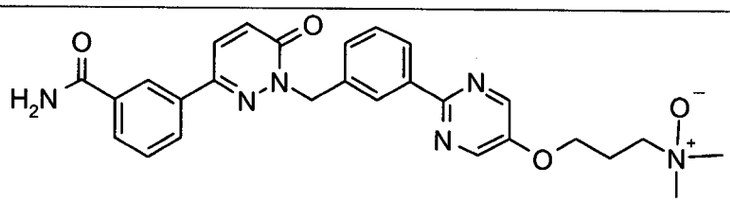
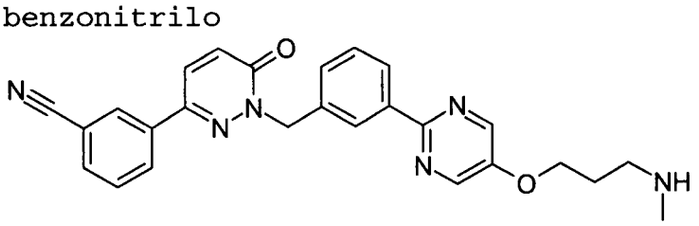
	
"A218"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-furan-3-il-2H-piridazin-3-ona
"A219"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona
"A220"	4-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"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

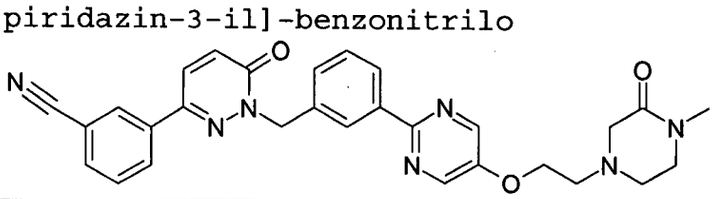
	
"A226"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A227"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona 
"A228"	2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-piperazin-1-il-2H-piridazin-3-ona 
"A229"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A230"	2-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A231"	2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona

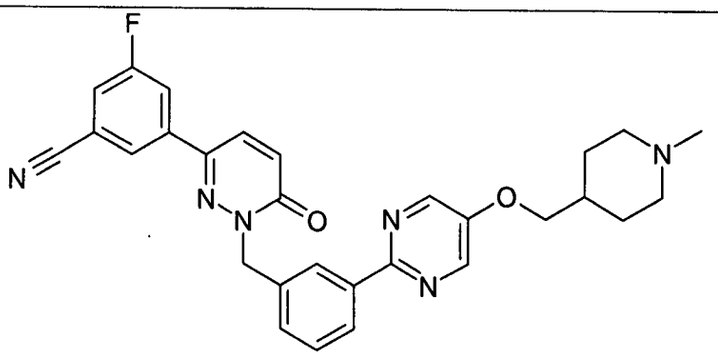
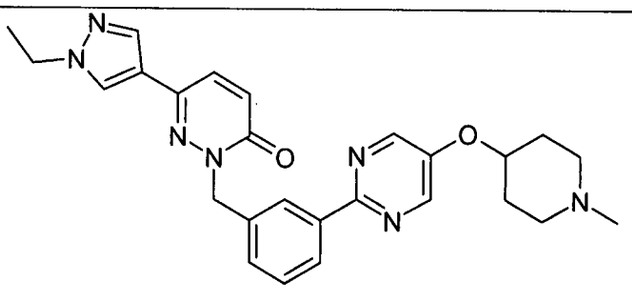
"A235"	6-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A237"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A238"	2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A239"	2-[3-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A240"	2-{3-[5-(3-metoxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A241"	2-{3-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A242"	2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A243"	2-(3-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A244"	2-(3-{5-[2-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona 
"A245"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-

	piridazin-3-ona
"A246"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A247"	2-{3-[5-(1-metil-2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-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-

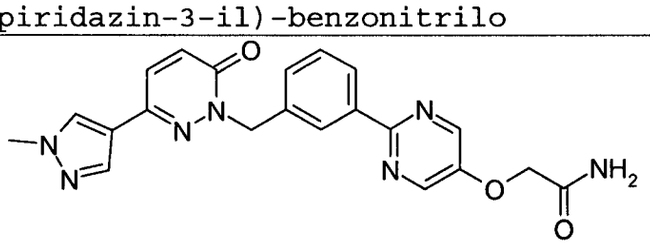
	4-il-2-oxo-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona 
"A253"	6-(3-cloro-fenil)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A254"	
"A255"	
"A256"	
"A257"	3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A258"	2-[3-(5-bromo-piridin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A259"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-bencil}-2H-

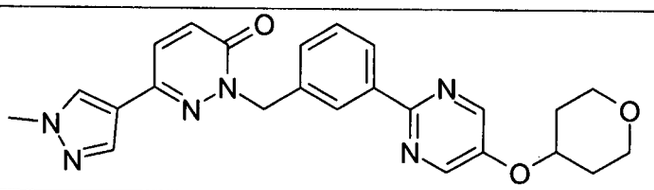
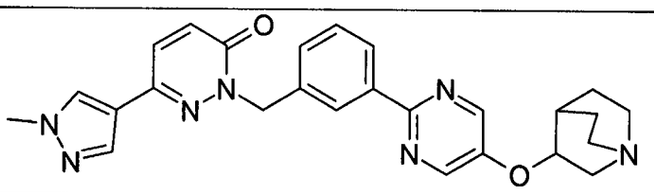
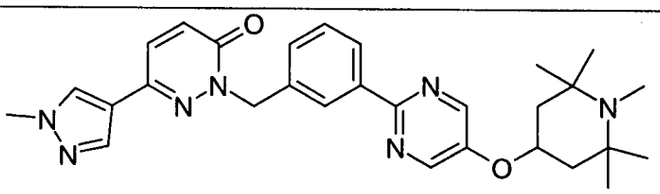
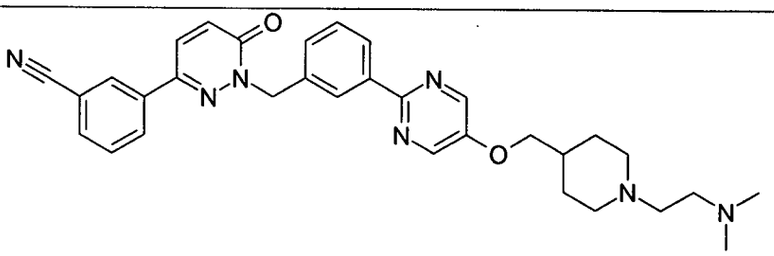
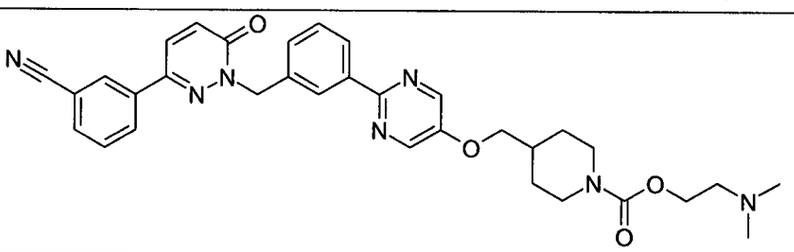
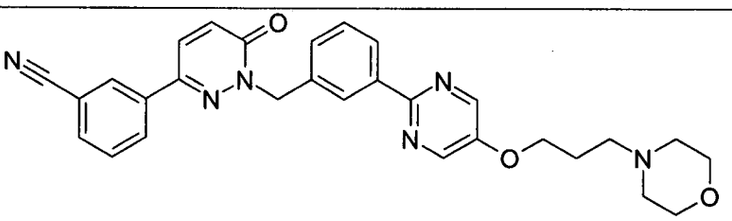
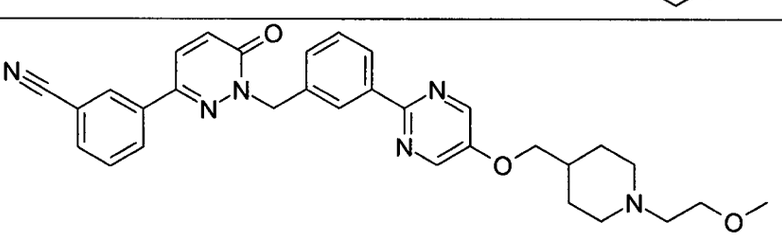
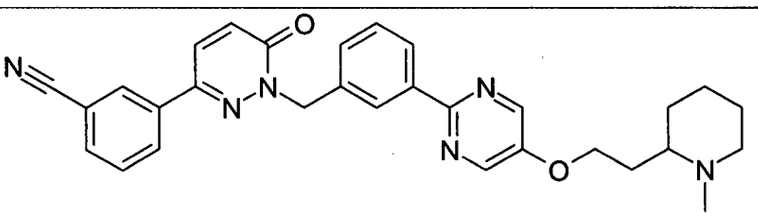
	piridazin-3-ona
"A260"	3-(1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzamida
"A261"	
"A262"	3-{1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo
"A263"	3-{1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo
"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 

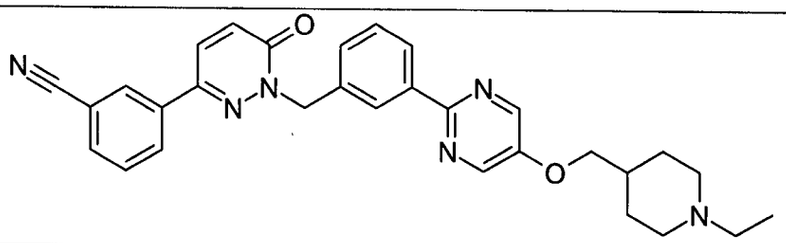
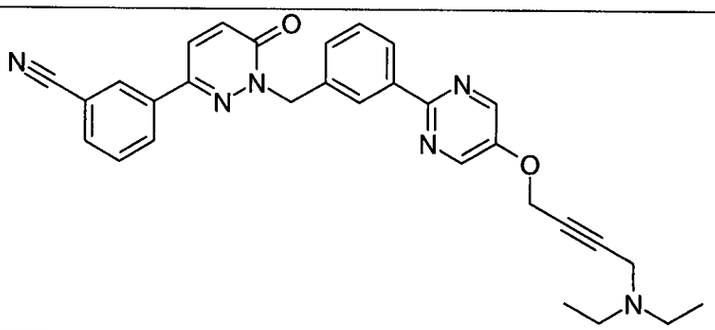
"A269"	3-[1-(3-{5-[2-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo 
"A270"	3-[1-(3-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il}-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo
"A271"	3-(1-{3-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"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
"A281"	6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-(6-metil-piridazin-3-il)-bencil]-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"	

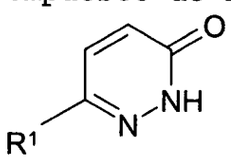
"A305"	
"A306"	
"A307"	
"A308"	
"A309"	
"A310"	
"A311"	
"A312"	

"A313"	
"A314"	

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

15. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-14, así como sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque se hace reaccionar

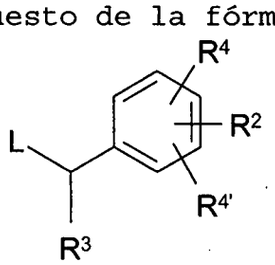
a) un compuesto de la fórmula II



II

en donde R^1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III



III

en donde R^2, R^3, R^4 y $R^{4'}$ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o convertido reactivamente de forma funcional,

o

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

i) convirtiendo un radical oxadiazol en un radical pirimidinilo,

ii) acilando o alquilando un grupo amino,

iii) eterificando un grupo hidroxi,

o

c) porque se libera de uno de sus derivados funcionales por tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante,

y/o

se convierte una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

16. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-14 y/o sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o coadyuvantes.

17. Uso de compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-14, así como sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, 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 de señales de las quinasas desempeña un papel importante.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 17 de com-

puestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-14, así como sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son afectadas por la inhibición de las tirosina quinasas a través de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-14.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son afectadas por inhibición de la Met-quinasa a través de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-10.

20. Uso de acuerdo con la reivindicación 18 ó 19, en donde la enfermedad por tratar es un tumor sólido.

21. Uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el tumor sólido proviene del grupo de tumores del epitelio escamoso, 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.

22. Uso de acuerdo con la reivindicación 20, 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.

23. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde 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.

24. Uso de acuerdo con la reivindicación 18 ó 19, en donde la enfermedad por tratar es un tumor del sistema san-

guíneo e inmune.

25. Uso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el tumor proviene del grupo de leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

26. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 14 y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

27. Kit compuesto por envases separados de

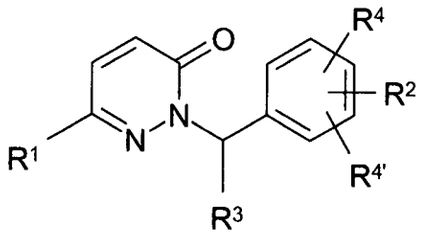
(a) una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 14 y/o de sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

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

RESUMEN

Los compuestos de la fórmula I



I

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$ tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

son inhibidores de las tirosina quinasas, en especial de la Met-quinasa, y pueden utilizarse, por ejemplo, para el tratamiento de tumores.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

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

PCT

(10) International Publication Number:
WO 2009/006959 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/EP2008/003473

(22) International Filing Date: 29 April 2008 (29.04.2008)

(25) Filing Language: German

(26) Publication Language: German

(30) Priority Data:
10 2007 032 507.1 12 July 2007 (12.07.2007) DE

(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)*: **DORSCH, Dieter** [DE/DE]; Koenigsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). **STIEBER, Frank** [DE/DE]; Max-Reger-Strasse 16, 69121 Heidelberg (DE). **SCHADT, Oliver** [DE/DE]; Forststrasse 4, 63517 Rodenbach (DE). **BLAU-KAT, Andree** [DE/DE]; Am Klingenteich 17a, 64367 Muehltal (DE).

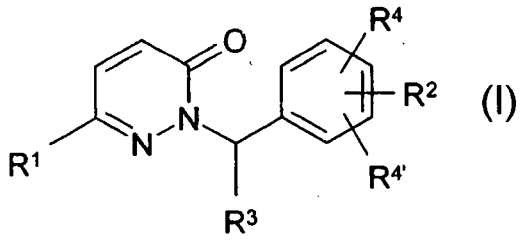
(74) Common Representative: **MERCK PATENT GMBH**; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(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, 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: PYRIDAZINONE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: Compounds of the formula (I), in which R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$ have the meanings indicated in Claim 1, are inhibitors of tyrosine kinases, in particular Met kinase, and can be employed, inter alia, for the treatment of tumours.

Pyridazinone derivatives

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.

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 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 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 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. 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 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 characterisation 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).

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. 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 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.

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.

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

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.

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 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 reagents for testing kinase-dependent signal transduction pathways in animals and/or cell culture models or in the clinical diseases mentioned in this application.

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 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 Screening, 2002, 7, 11-19) and flashplate assay, the radioactive phosphorylation of a protein or peptide as substrate with γATP is measured. In the presence of an inhibitory compound, a decreased radioactive signal, or none at all, is detectable. Furthermore, homogeneous time-resolved fluorescence resonance energy transfer (HTR-FRET) and fluorescence polari-

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

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.).

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 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 disease after grafting, vein graft stenosis, peri-anastomatic prosthetic restenosis, restenosis after angioplasty or stent placement, and the like.

PRIOR ART

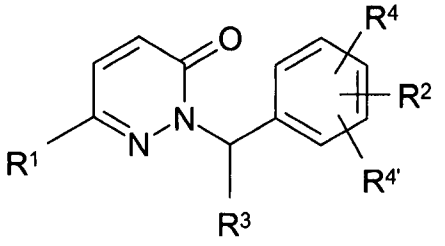
Other pyridazine derivatives are described as MET kinase inhibitors in WO 2007/065518.
Thiadiazinones are described in DE19604388, WO2003/037349 WO2007/057093 or WO2007/057092.
Dihydropyridazinones for combating cancer are described in WO 03/037349 A1.
Other pyridazines for the treatment of diseases of the immune system, ischaemic and inflammatory diseases are known from EP 1 043 317 A1 and 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.
JP 57-95964 discloses other pyridazinones.

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

SUMMARY OF THE INVENTION

The invention relates to compounds of the formula I



I

in which

R^1 denotes Ar or Het,

R^2 denotes an unsaturated, saturated or aromatic 6-membered heterocycle having 1 to 4 N, O and/or S atoms, which may be unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N{=}CR^3N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_pOR^3$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nC{\equiv}C[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN^+O^-(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $S[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $S[C(R^3)_2]_nHet$, $NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCO[C(R^3)_2]_nHet$, $CON(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nNR^3COOA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nOR^3$,

$CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$, COHet, COA, $CH=CH-COOR^3$, $CH=CH-N(R^3)_2$ and/or =O (carbonyl oxygen),

R^3 denotes H or A,

R^4, $R^{4'}$ each, independently of one another, denote H, Hal, A, OR^3, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$ or $S(O)_mA$,

Ar denotes phenyl, naphthyl or biphenyl, each of which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het, Het, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n$-Het, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$ and/or COA,

Het denotes a mono-, bi- or tricyclic saturated, unsaturated or aromatic heterocycle having 1 to 4 N, O and/or S atoms, which may be unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het^1, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, CO-Het^1, CHO, COA, =S, =NH, =NA and/or =O (carbonyl oxygen), and where a ring nitrogen may be oxidised,

Het^1 denotes a monocyclic saturated heterocycle having 1 to 2 N and/or O atoms, which may be mono- or disubstituted by A, OA, OH, Hal and/or =O (carbonyl oxygen),

A denotes unbranched or branched alkyl having 1-10 C atoms, in which 1-7 H atoms may be replaced by F and/or in which

one or two non-adjacent CH_2 groups may be replaced by O, NH, S, SO, SO_2 and/or by CH=CH groups,
or
cyclic alkyl having 3-7 C atoms,

Hal denotes F, Cl, Br or I,

m denotes 0, 1 or 2,

n denotes 0, 1, 2, 3 or 4,

p denotes 1, 2, 3 or 4,

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

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, mono- or dihydrates or alkoxides.

The term pharmaceutically usable derivatives is taken to mean, for example, the salts of the compounds according to the invention and also so-called prodrug compounds.

The term prodrug derivatives is taken to mean compounds of the formula I which have been modified by means of, for example, alkyl or acyl groups, sugars or oligopeptides and which are rapidly cleaved in the organism to form the effective compounds according to the invention.

These also include biodegradable polymer derivatives of the compounds according to the invention, as described, for example, in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

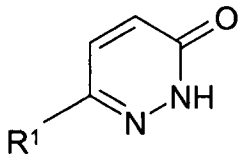
The expression "effective amount" denotes the amount of a medicament or of a pharmaceutical active ingredient which causes in a tissue, system, animal or human a biological or medical response which is sought or desired, for example, by a researcher or physician.

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:
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.

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.

The invention relates to the compounds of the formula I and salts thereof and to a process for the preparation of compounds of the formula I according to Claims 1-10 and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates, tautomers and stereoisomers thereof, characterised in that

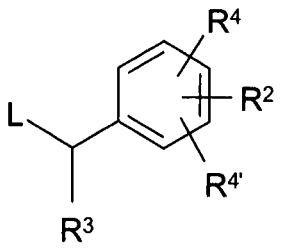
a) a compound of the formula II



II

in which R^1 has the meaning indicated in Claim 1,

is reacted with a compound of the formula III



III

in which R^2, R^3, R^4 and $R^{4'}$ have the meanings indicated in Claim 1 and

L denotes Cl, Br, I or a free or reactively functionally modified OH group,

or

b) a radical R^2 is converted into another radical R^2 by

i) converting an oxadiazole radical into a pyrimidinyl radical,

ii) acylating or alkylating an amino group,

iii) etherifying a hydroxyl group,

or

c) that it is liberated from one of its functional derivatives by treatment with a solvolysing or hydrogenolysing agent,

and/or

a base or acid of the formula I is converted into one of its salts.

Above and below, the radicals R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$ have the meanings indicated for the formula I, unless expressly stated otherwise.

A denotes alkyl, this is unbranched (linear) or branched, and has 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 C atoms. A preferably denotes methyl, furthermore ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl, furthermore also pentyl, 1-, 2- or 3-methylbutyl, 1,1- , 1,2- or 2,2-dimethylpropyl, 1-ethyl-

propyl, hexyl, 1- , 2- , 3- or 4-methylpentyl, 1,1- , 1,2- , 1,3- , 2,2- , 2,3- or 3,3-dimethylbutyl, 1- or 2-ethylbutyl, 1-ethyl-1-methylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- or 1,2,2-trimethylpropyl, furthermore preferably, for example, trifluoromethyl.

A very particularly preferably denotes alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 C atoms, preferably methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl or 1,1,1-trifluoroethyl.

Cyclic alkyl (cycloalkyl) preferably denotes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl.

Ar denotes, for example, o-, m- or p-tolyl, o-, m- or p-ethylphenyl, o-, m- or p-propylphenyl, o-, m- or p-isopropylphenyl, o-, m- or p-tert-butylphenyl, o-, m- or p-hydroxyphenyl, o-, m- or p-nitrophenyl, o-, m- or p-aminophenyl, o-, m- or p-(N-methylamino)phenyl, o-, m- or p-(N-methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- or p-acetamidophenyl, o-, m- or p-methoxyphenyl, o-, m- or p-ethoxyphenyl, o-, m- or p-ethoxycarbonylphenyl, o-, m- or p-(N,N-dimethylamino)phenyl, o-, m- or p-(N,N-dimethylaminocarbonyl)phenyl, o-, m- or p-(N-ethylamino)phenyl, o-, m- or p-(N,N-diethylamino)phenyl, o-, m- or p-fluorophenyl, o-, m- or p-bromophenyl, o-, m- or p-chlorophenyl, o-, m- or p-(methylsulfonamido)phenyl, o-, m- or p-(methylsulfonyl)phenyl, o-, m- or p-methylsulfanylphenyl, o-, m- or p-cyanophenyl, o-, m- or p-carboxyphenyl, o-, m- or p-methoxycarbonylphenyl, o-, m- or p-formylphenyl, o-, m- or p-acetylphenyl, o-, m- or p-aminosulfonylphenyl, o-, m- or p-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl, o-, m- or p-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl, o-, m- or p-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl, o-, m- or p-(piperidinylcarbonyl)phenyl, o-, m- or p-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl, o-, m- or p-[3-(N,N-diethylamino)propoxy]phenyl, o-, m- or p-[3-(3-diethylaminopropyl)ureido]phenyl, o-, m- or p-(3-diethylaminopropoxycarbonylamino)phenyl, furthermore preferably 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-difluorophenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-dichlorophenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-dibromophenyl, 2,4- or 2,5-dinitrophenyl, 2,5- or 3,4-dimethoxyphenyl, 3-nitro-4-

chlorophenyl, 3-amino-4-chloro-, 2-amino-3-chloro-, 2-amino-4-chloro-, 2-amino-5-chloro- or 2-amino-6-chlorophenyl, 2-nitro-4-N,N-dimethylamino- or 3-nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- or 3,4,5-trichlorophenyl, 2,4,6-trimethoxyphenyl, 2-hydroxy-3,5-dichlorophenyl, p-iodophenyl, 3,6-dichloro-4-aminophenyl, 4-fluoro-3-chlorophenyl, 2-fluoro-4-bromophenyl, 2,5-difluoro-4-bromophenyl, 3-bromo-6-methoxyphenyl, 3-chloro-6-methoxyphenyl, 3-chloro-4-acetamidophenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl, 3-amino-6-methylphenyl, 3-chloro-4-acetamidophenyl or 2,5-dimethyl-4-chlorophenyl.

Ar furthermore preferably denotes phenyl, naphthyl or biphenyl, each of which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by A, Hal, CN, $S(O)_mA$, NR^3COA, $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ and/or $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$.

Irrespective of further substitutions, Het denotes, for example, 2- or 3-furyl, 2- or 3-thienyl, 1-, 2- or 3-pyrrolyl, 1-, 2, 4- or 5-imidazolyl, 1-, 3-, 4- or 5-pyrazolyl, 2-, 4- or 5-oxazolyl, 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 3-, 4- or 5-isothiazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4-, 5- or 6-pyrimidinyl, furthermore preferably 1,2,3-triazol-1-, -4- or -5-yl, 1,2,4-triazol-1-, -3- or 5-yl, 1- or 5-tetrazolyl, 1,2,3-oxadiazol-4- or -5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3- or -5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2- or -5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3- or -5-yl, 1,2,3-thiadiazol-4- or -5-yl, 3- or 4-pyridazinyl, pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-indolyl, 4- or 5-isoindolyl, indazolyl, 1-, 2-, 4- or 5-benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- or 7- benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- or 7-benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-isoquinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinazolinyl, 5- or 6-quinoxalinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- or 8-2H-benzo-1,4-oxazinyl, further preferably 1,3-benzodioxol-5-yl, 1,4-benzodioxan-6-yl, 2,1,3-benzothiadiazol-4-, -5-yl or 2,1,3-benzoxadiazol-5-yl, azabicyclo-[3.2.1]octyl or dibenzofuranyl.

The heterocyclic radicals may also be partially or fully hydrogenated. Irrespective of further substitutions, Het can thus also denote, for example, 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- or -5-furyl, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- or 5-furyl, tetrahydro-2- or -3-furyl, 1,3-dioxolan-4-yl, tetrahydro-2- or -3-thienyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- or -5-pyrrolyl, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- or -5-pyrrolyl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinyl, tetrahydro-1-, -2- or -4-imidazolyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- or -5-pyrazolyl, tetrahydro-1-, -3- or -4-pyrazolyl, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- or -4-pyridyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- or -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- or 4-piperidinyl, 2-, 3- or 4-morpholinyl, tetrahydro-2-, -3- or -4-pyranyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-dioxan-2-, -4- or -5-yl, hexahydro-1-, -3- or -4-pyridazinyl, hexahydro-1-, -2-, -4- or -5-pyrimidinyl, 1-, 2- or 3-piperazinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- or -8-quinolyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-,-2-,-3-, -4-, -5-, -6-, -7- or -8-isoquinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- or 8- 3,4-dihydro-2H-benzo-1,4-oxazinyl, furthermore preferably 2,3-methylenedioxyphenyl, 3,4-methylenedioxyphenyl, 2,3-ethylenedioxyphenyl, 3,4-ethylenedioxyphenyl, 3,4-(difluoromethylenedioxy)phenyl, 2,3-dihydrobenzofuran-5- or 6-yl, 2,3-(2-oxomethylenedioxy)phenyl or also 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- or -7-yl, furthermore preferably 2,3-dihydrobenzofuranyl, 2,3-dihydro-2-oxofuranyl, 3,4-dihydro-2-oxo-1*H*-quinazolinyl, 2,3-dihydrobenzoxazolyl, 2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazolyl, 2,3-dihydrobenzimidazolyl, 1,3-dihydroindole, 2-oxo-1,3-dihydroindole or 2-oxo-2,3-dihydrobenzimidazolyl.

Het preferably denotes piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indolyl, benzo-1,3-dioxolyl, indazolyl, azabicyclo[3.2.1]octyl, azabicyclo[2.2.2]octyl, imidazolidinyl, azepanyl or benzo-2,1,3-thiadiazolyl, each of which is unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by A, CHO, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$,

$O[C(R^3)_2]_nHet^1$ and/or =O (carbonyl oxygen),
and where a ring nitrogen may be oxidised.

Het^1 preferably denotes pyrrolidine, piperidine, piperazine or morpholine, each of which is unsubstituted or mono- or disubstituted by A and/or =O (carbonyl oxygen).

R^1 preferably denotes Ar or benzo-2,1,3-thiadiazolyl.

The unsaturated, saturated or aromatic 6-membered heterocycle having 1 to 4 N and/or O atoms in the meaning for R^2 has, for example, the following meanings: pyrimidine, pyridazine, pyridine, 1,3-oxazinane, morpholine, piperidine, piperazine, 1,4-dihydropyridine, 1,2,3,4-tetrahydro-6-pyridine, tetrahydropyran, 1,4-dioxane, 1,3-dioxane, hexahydropyridazine or hexahydropyrimidine.

R^2 preferably denotes pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridinyl, 1,3-oxazinanyl, morpholinyl, piperidinyl or piperazinyl, each of which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, 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, $CH=CH-COOR^3$, $CH=CH-N(R^3)_2$ and/or =O (carbonyl oxygen).

R^3 preferably denotes H, methyl, ethyl or propyl.
R^4, $R^{4'}$ preferably denote H.

Hal preferably denotes F, Cl or Br, but also I, particularly preferably F or Cl.

Throughout the invention, all radicals which occur more than once may be identical or different, i.e. are independent of one another.

The compounds of the formula I may have one or more chiral centres and can therefore occur in various stereoisomeric forms. The formula I encompasses all these forms.

Accordingly, the invention relates, in particular, to the compounds of the formula I in which at least one of the said radicals has one of the preferred meanings indicated above. Some preferred groups of compounds may be expressed by the following sub-formulae Ia to II, which conform to the formula I and in which the radicals not designated in greater detail have the meaning indicated for the formula I, but in which

in Ia	R^2	denotes an unsaturated, saturated or aromatic 6-membered heterocycle having 1 to 4 N and/or O atoms, which may be unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, 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, $CH=CH-COOR^3$, $CH=CH-N(R^3)_2$ and/or =O (carbonyl oxygen);
in Ib	Ar	denotes phenyl, naphthyl or biphenyl, each of which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by A, Hal, CN, $S(O)_mA$, NR^3COA, $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ and/or $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$;

in Ic	R^4, $R^{4'}$	denote H;
in Id	Het	denotes a mono-, bi- or tricyclic saturated, unsaturated or aromatic heterocycle having 1 to 4 N, O and/or S atoms, which may be unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by A, CHO, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ and/or =O (carbonyl oxygen), and where a ring nitrogen may be oxidised;
in Ie	Het^1	denotes a monocyclic saturated heterocycle having 1 to 2 N and/or O atoms, which may be mono- or disubstituted by A and/or =O (carbonyl oxygen);
in If	A	denotes unbranched or branched alkyl having 1-8 C atoms, in which 1-7 H atoms may be replaced by F and/or Cl;
in Ig	R^1	denotes Ar or benzo-2,1,3-thiadiazolyl;
in Ih	R^3	denotes H, methyl, ethyl or propyl;
in Ii	R^2	denotes pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridinyl, 1,3-oxazinanyl, morpholinyl, piperidinyl or piperazinyl, each of which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, 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, $CH=CH-COOR^3$, $CH=CH-N(R^3)_2$ and/or =O (carbonyl oxygen);

in Ij Het denotes piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indolyl, benzo-1,3-dioxolyl, indazolyl, azabicyclo[3.2.1]octyl, azabicyclo[2.2.2]octyl, imidazolidinyl, azepanyl or benzo-2,1,3-thiadiazolyl, each of which is unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by A, CHO, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ and/or =O (carbonyl oxygen),
and where a ring nitrogen may be oxidised;

in Ik Het^1 denotes pyrrolidine, piperidine, piperazine or morpholine, each of which is unsubstituted or mono- or disubstituted by A and/or =O (carbonyl oxygen);

in II R^1 denotes Ar or Het,

R^2 denotes pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridinyl, 1,3-oxazinanyl, morpholinyl, piperidinyl or piperazinyl, each of which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, 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, $CH=CH-COOR^3$, $CH=CH-N(R^3)_2$ and/or =O (carbonyl oxygen),
	R^3	denotes H, methyl, ethyl or propyl,
	R^4, $R^{4'}$	denote H,
	Ar	denotes phenyl, naphthyl or biphenyl, each of which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by A, Hal, CN, $S(O)_mA$, NR^3COA, $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ and/or $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$,
	Het	denotes piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indolyl, benzo-1,3-dioxolyl, indazolyl, azabicyclo[3.2.1]octyl, azabicyclo[2.2.2]octyl, imidazolidinyl, azepanyl or benzo-2,1,3-thiadiazolyl, each of which is unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by A, CHO, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ and/or =O (carbonyl oxygen),
		and where a ring nitrogen may be oxidised,
	Het^1	denotes pyrrolidine, piperidine, piperazine or morpholine, each of which is unsubstituted or mono- or disubstituted by A and/or =O (carbonyl oxygen),
	A	denotes unbranched or branched alkyl having 1-8 C atoms, in which 1-7 H atoms may be replaced by F and/or Cl,
	Hal	denotes F, Cl, Br or I,
	m	denotes 0, 1 or 2,
	n	denotes 0, 1, 2, 3 or 4,
	p	denotes 1, 2, 3 or 4;

and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

The compounds of the formula I and also the starting materials for their preparation are, in addition, prepared by methods known per se, as described in the literature (for example in the standard works, such as Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), to be precise under reaction conditions which are known and suitable for the said reactions. Use can also be made here of variants known per se which are not mentioned here in greater detail.

The starting compounds of the formulae II and III are generally known. If they are novel, however, they can be prepared by methods known per se. The pyridazinones of the formula II used are, if not commercially available, generally prepared by the method of W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.

Compounds of the formula I can preferably be obtained by reacting a compound of the formula II with a compound of the formula III.
In the compounds of the formula III, L preferably denotes Cl, Br, I or a free or reactively modified OH group, such as, for example, an activated ester, an imidazolide or alkylsulfonyloxy having 1-6 C atoms (preferably methylsulfonyloxy or trifluoromethylsulfonyloxy) or arylsulfonyloxy having 6-10 C atoms (preferably phenyl- or p-tolylsulfonyloxy).

The reaction is generally carried out in the presence of an acid-binding agent, preferably an organic base, such as DIPEA, triethylamine, dimethylaniline, pyridine or quinoline.
The addition of an alkali or alkaline earth metal hydroxide, carbonate or bicarbonate or another salt of a weak acid of the alkali or alkaline earth met-

als, preferably of potassium, sodium, calcium or caesium, may also be favourable.

Depending on the conditions used, the reaction time is between a few minutes and 14 days, the reaction temperature is between about -30° and 140°, normally between -10° and 90°, in particular between about 0° and about 70°.

Examples of suitable inert solvents are hydrocarbons, such as hexane, petroleum ether, benzene, toluene or xylene; chlorinated hydrocarbons, such as trichloroethylene, 1,2-dichloroethane, carbon tetrachloride, chloroform or dichloromethane; alcohols, such as methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol or tert-butanol; ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran (THF) or dioxane; glycol ethers, such as ethylene glycol monomethyl or monoethyl ether, ethylene glycol dimethyl ether (diglyme); ketones, such as acetone or butanone; amides, such as acetamide, dimethylacetamide or dimethylformamide (DMF); nitriles, such as acetonitrile; sulfoxides, such as dimethyl sulfoxide (DMSO); carbon disulfide; carboxylic acids, such as formic acid or acetic acid; nitro compounds, such as nitromethane or nitrobenzene; esters, such as ethyl acetate, or mixtures of the said solvents.

Particular preference is given to acetonitrile, dichloromethane and/or DMF.

The reaction of a compound of the formula II with a compound of the formula III in which L denotes OH, is preferably carried out in a Mitsunobu reaction by addition of, for example, triphenylphosphine and a dialkyl azodicarboxylate. THF is preferred as solvent.

It is furthermore possible to convert a compound of the formula I into another compound of the formula I, for example by reducing nitro groups to amino groups (for example by hydrogenation on Raney nickel or Pd/carbon in an inert solvent, such as methanol or ethanol).

Free amino groups can furthermore be acylated in a conventional manner using an acid chloride or anhydride or alkylated using an unsubstituted or substituted alkyl halide, advantageously in an inert solvent, such as dichloromethane or THF, and/or in the presence of a base, such as triethylamine or pyridine, at temperatures between -60 and +30°.

The compounds of the formula I can furthermore be obtained by liberating them from their functional derivatives by solvolysis, in particular hydrolysis, or by hydrogenolysis.

Preferred starting materials for the solvolysis or hydrogenolysis are those which contain corresponding protected amino and/or hydroxyl groups instead of one or more free amino and/or hydroxyl groups, preferably those which carry an aminoprotecting group instead of an H atom bonded to an N atom, for example those which conform to the formula I, but contain an NHR' group (in which R' is an aminoprotecting group, for example BOC or CBZ) instead of an NH_2 group.

Preference is furthermore given to starting materials which carry a hydroxyl-protecting group instead of the H atom of a hydroxyl group, for example those which conform to the formula I, but contain an R"O-phenyl group (in which R" is a hydroxylprotecting group) instead of a hydroxyphenyl group.

It is also possible for a plurality of - identical or different - protected amino and/or hydroxyl groups to be present in the molecule of the starting material. If the protecting groups present are different from one another, they can in many cases be cleaved off selectively.

The term "aminoprotecting group" is known in general terms and relates to groups which are suitable for protecting (blocking) an amino group against chemical reactions, but are easy to remove after the desired chemical

reaction has been carried out elsewhere in the molecule. Typical of such groups are, in particular, unsubstituted or substituted acyl, aryl, aralkoxymethyl or aralkyl groups. Since the aminoprotecting groups are removed after the desired reaction (or reaction sequence), their type and size are furthermore not crucial; however, preference is given to those having 1-20, in particular 1-8, carbon atoms. The term "acyl group" is to be understood in the broadest sense in connection with the present process. It includes acyl groups derived from aliphatic, araliphatic, aromatic or heterocyclic carboxylic acids or sulfonic acids, and, in particular, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl and especially aralkoxycarbonyl groups. Examples of such acyl groups are alkanoyl, such as acetyl, propionyl and butyryl; aralkanoyl, such as phenylacetyl; aroyl, such as benzoyl and tolyl; aryloxyalkanoyl, such as POA; alkoxycarbonyl, such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, BOC and 2-iodoethoxycarbonyl; aralkoxycarbonyl, such as CBZ ("carbobenzoxy"), 4-methoxybenzyloxycarbonyl and FMOC; and arylsulfonyl, such as Mtr, Pbf and Pmc. Preferred aminoprotecting groups are BOC and Mtr, furthermore CBZ, Fmoc, benzyl and acetyl.

The term "hydroxylprotecting group" is likewise known in general terms and relates to groups which are suitable for protecting a hydroxyl group against chemical reactions, but are easy to remove after the desired chemical reaction has been carried out elsewhere in the molecule. Typical of such groups are the above-mentioned unsubstituted or substituted aryl, aralkyl or acyl groups, furthermore also alkyl groups. The nature and size of the hydroxylprotecting groups are not crucial since they are removed again after the desired chemical reaction or reaction sequence; preference is given to groups having 1-20, in particular 1-10, carbon atoms. Examples of hydroxylprotecting groups are, inter alia, tert-butoxycarbonyl, benzyl, p-nitrobenzoyl, p-toluenesulfonyl, tert-butyl and acetyl, where benzyl and tert-butyl are particularly preferred. The COOH groups in aspartic acid and

glutamic acid are preferably protected in the form of their tert-butyl esters (for example Asp(OBut)).

The compounds of the formula I are liberated from their functional derivatives – depending on the protecting group used – for example using strong acids, advantageously using TFA or perchloric acid, but also using other strong inorganic acids, such as hydrochloric acid or sulfuric acid, strong organic carboxylic acids, such as trichloroacetic acid, or sulfonic acids, such as benzene- or p-toluenesulfonic acid. The presence of an additional inert solvent is possible, but is not always necessary. Suitable inert solvents are preferably organic, for example carboxylic acids, such as acetic acid, ethers, such as tetrahydrofuran or dioxane, amides, such as DMF, halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, furthermore also alcohols, such as methanol, ethanol or isopropanol, and water. Mixtures of the above-mentioned solvents are furthermore suitable. TFA is preferably used in excess without addition of a further solvent, and perchloric acid is preferably used in the form of a mixture of acetic acid and 70% perchloric acid in the ratio 9:1. The reaction temperatures for the cleavage are advantageously between about 0 and about 50°, preferably between 15 and 30° (room temperature).

The BOC, OBut, Pbf, Pmc and Mtr groups can, for example, preferably be cleaved off using TFA in dichloromethane or using approximately 3 to 5N HCl in dioxane at 15-30°, and the FMOC group can be cleaved off using an approximately 5 to 50% solution of dimethylamine, diethylamine or piperidine in DMF at 15-30°.

The trityl group is employed to protect the amino acids histidine, asparagine, glutamine and cysteine. They are cleaved off, depending on the desired end product, using TFA / 10% thiophenol, with the trityl group being cleaved off from all the said amino acids; on use of TFA / anisole or TFA /

thioanisole, only the trityl group of His, Asn and Gln is cleaved off, whereas it remains on the Cys side chain.
The Pbf (pentamethylbenzofuranyl) group is employed to protect Arg. It is cleaved off using, for example, TFA in dichloromethane.

Hydrogenolytically removable protecting groups (for example CBZ or benzyl) can be cleaved off, for example, by treatment with hydrogen in the presence of a catalyst (for example a noble-metal catalyst, such as palladium, advantageously on a support, such as carbon). Suitable solvents here are those indicated above, in particular, for example, alcohols, such as methanol or ethanol, or amides, such as DMF. The hydrogenolysis is generally carried out at temperatures between about 0 and 100° and pressures between about 1 and 200 bar, preferably at 20-30° and 1-10 bar. Hydrogenolysis of the CBZ group succeeds well, for example, on 5 to 10% Pd/C in methanol or using ammonium formate (instead of hydrogen) on Pd/C in methanol/DMF at 20-30°.

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 acceptable 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 of the formula I are for the most part prepared by conventional methods. If the compound of the formula I 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 hydroxide; alkali metal alkoxides, for example potassium ethoxide and sodium propoxide; and various organic bases, such as piperidine, diethanolamine and N-methyl-

glutamine. The aluminium salts of the compounds of the formula I are likewise included. In the case of certain compounds of the formula I, acid-addition salts 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 ethanesulfonate, 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 of the formula I 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

320

magnesium. Salts of the compounds of the formula I 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, 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.

Compounds of the present invention which contain basic nitrogen-containing groups can be quaternised using agents such as (C_1-C_4)alkyl halides, for example methyl, ethyl, isopropyl and tert-butyl chloride, bromide and iodide; di(C_1-C_4)alkyl sulfates, for example dimethyl, diethyl and diamyl sulfate; (C_{10}-C_{18})alkyl halides, for example decyl, dodecyl, lauryl, myristyl and stearyl chloride, bromide and iodide; and aryl(C_1-C_4)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.

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.

Particular preference is given to hydrochloride, dihydrochloride, hydrobromide, maleate, mesylate, phosphate, sulfate and succinate.

The acid-addition salts of basic compounds of the formula I 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; 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 of the formula I 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, chloroprocaine, 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 of the formula I 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 pharmacokinetic 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.

The invention furthermore relates to medicaments comprising at least one compound of the formula I and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and optionally excipients and/or adjuvants.

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.

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).

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, cal-

cium 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 medicament 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, acadia 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 tabletting 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 prespecified 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 of the formula I 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 of the formula I 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, polydihydroxypyrans, 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 terms in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Pharmaceutical compounds adapted for topical administration can be formulated as ointments, creams, suspensions, lotions, powders, solutions, 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 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.

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

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

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 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.

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.

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

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.

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.

A therapeutically effective amount of a compound of the formula I 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.

The invention furthermore relates to medicaments comprising at least one compound of the formula I and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates 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

(a) an effective amount of a compound of the formula I and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios,
and

(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 of the formula I and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates 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 of the formula I 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 and/or physiologically acceptable salts and solvates thereof 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.

The use of 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 inflammatory diseases also falls within the scope of the present invention. Examples of such inflammatory diseases include rheumatoid arthritis, psoriasis, contact dermatitis, delayed hypersensitivity reaction and the like.

Also encompassed is the use of the 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 a tyrosine kinase-induced disease or a tyrosine kinase-induced condition in a 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.

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.

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 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 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 proliferation, 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 neovascularisation (diabetic retinopathy, age-induced macular degeneration and the like) and inflammation (psoriasis, rheumatoid arthritis and the like).

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

The invention thus relates to the use of compounds of the formula I, and pharmaceutically usable derivatives, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof 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.

Preference is given here to Met kinase.

Preference is given to the use of compounds of the formula I, and pharmaceutically usable derivatives, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios,
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.

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 Claim 1.
Especial preference is given to the use for the treatment of a disease where the disease is a solid tumour.

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.

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

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.

The disclosed compounds of the formula I 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.

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:

(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 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside, hydroxyurea and gemcitabine); antitumour antibiotics (for example anthracyclines, 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 inhibitors (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 fenretinide);

(ii) cytostatic agents, such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and iodoxyfene), oestrogen receptor downregulators (for example fulvestrant), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists 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 inhibitors of 5α-reductase, such as finasteride;

(iii) agents which inhibit cancer cell invasion (for example metalloproteinase inhibitors, like marimastat, and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function);

(iv) inhibitors of growth factor function, for example such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies (for example the anti-erbb2 antibody trastuzumab [Herceptin™] and the anti-erbbl antibody cetuximab [C225]), farnesyl transferase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors, for example inhibitors of 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™], 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.

Table 1.

Alkylating agents	Cyclophosphamide Busulfan Ifosfamide Melphalan Hexamethylmelamine Thiotepa chloroambucil Dacarbazine Carmustine	Lomustine Procarbazine Altretamine Estramustine phosphate Mechloroethamine Streptozocin Temozolomide Semustine
Platinum agents	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffrnann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)

Antimetabolites	Azacytidine Gemcitabine Capecitabine 5-fluorouracil Floxuridine 2-chlorodesoxyadenosine 6-Mercaptopurine 6-Thioguanine Cytarabine 2-fluorodesoxycytidine Methotrexate Idatrexate	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabine Pentostatin Raltitrexed Hydroxyurea Decitabine (SuperGen) Clofarabine (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethynylcytidine (Taiho)
Topoisomerase inhibitors	Amsacrine Epirubicin Etoposide Teniposide or mitoxantrone Irinotecan (CPT-11) 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrone (Novuspharrna) Rebeccamycin analogue (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	Rubitecan (SuperGen) Exatecan mesylate (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumour antibiotics	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxo-rubicin Mitoxantron (Novantron)	Amonafide Azonafide Anthrapyrazole Oxantrazole Losoxantrone Bleomycin sulfate (Blenoxan) Bleomycinic acid Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)

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

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

Hormonal and antihormonal agents	Oestrogens Conjugated oestrogens Ethynyloestradiol chlorotrianisene Idenestrol Hydroxyprogesterone caproate Medroxyprogesterone Testosterone Testosterone propionate Fluoxymesterone Methyltestosterone Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethasone	Prednisone Methylprednisolone Prednisolone Aminoglutethimide Leuprolide Goserelin Leuporelin Bicalutamide Flutamide Octreotide Nilutamide Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyoestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
Photodynamic agents	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
Tyrosine kinase inhibitors	Imatinib (Novartis) Leflunomide(Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamine (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Various agents	SR-27897 (CCK-A inhibitor, Sanofi-Synthelabo) Tocladesine (cyclic AMP agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK inhibitor,	BCX-1777 (PNP inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (ribonuclease stimulant, Alfacell) Galarubicin (RNA synthe-

	Aventis)	sis inhibitor, Dong-A)
	CV-247 (COX-2 inhibitor, Ivy Medical)	Tirapazamine (reducing agent, SRI International)
	P54 (COX-2 inhibitor, Phytopharm)	N-Acetylcysteine (reducing agent, Zambon)
	CapCell™ (CYP450 stimulant, Bavarian Nordic)	R-Flurbiprofen (NF-kappaB inhibitor, Encore)
	GCS-IOO (gal3 antagonist, GlycoGenesys)	3CPA (NF-kappaB inhibitor, Active Biotech)
	G17DT immunogen (gastrin inhibitor, Aphton)	Seocalcitol (vitamin D receptor agonist, Leo)
	Efaproxiral (oxygenator, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (DNA antagonist, TransMolecular)
	PI-88 (heparanase inhibitor, Progen)	Eflornithin (ODC inhibitor, ILEX Oncology)
	Tesmilifen (histamine antagonist, YM BioSciences)	Minodronic acid (osteoclast inhibitor, Yamanouchi)
	Histamine (histamine H2 receptor agonist, Maxim)	Indisulam (p53 stimulant, Eisai)
	Tiazofurin (IMPDH inhibitor, Ribapharm)	Aplidin (PPT inhibitor, PharmaMar)
	Cilengitide (integrin antagonist, Merck KGaA)	Rituximab (CD20 antibody, Genentech)
	SR-31747 (IL-1 antagonist, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (CD33 antibody, Wyeth Ayerst)
	CCI-779 (mTOR kinase inhibitor, Wyeth)	PG2 (haematopoiesis promoter, Pharmagenesis)
	Exisulind (PDE-V inhibitor, Cell Pathways)	Immunol™ (triclosan mouthwash, Endo)
	CP-461 (PDE-V inhibitor, Cell Pathways)	Triacetyluridine (uridine prodrug, Wellstat)
	AG-2037 (GART inhibitor, Pfizer)	SN-4071 (sarcoma agent, Signature BioScience)
	WX-UK1 (plasminogen activator inhibitor, Wilex)	TransMID-107™ (immunotoxin, KS Biomedix)
	PBI-1402 (PMN stimulant, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (apoptosis promoter, Procyon)
	Bortezomib (proteasome inhibitor, Millennium)	Doranidazole (apoptosis promoter, Pola)
	SRL-172 (T-cell stimulant, SR Pharma)	CHS-828 (cytotoxic agent, Leo)
	TLK-286 (glutathione-S transferase inhibitor, Telik)	Trans-retinic acid (differentiator, NIH)
	PT-100 (growth factor agonist, Point Therapeutics)	MX6 (apoptosis promoter,
	Midostaurin (PKC inhibitor,	

	Novartis) Bryostatin-1 (PKC stimulant, GPC Biotech) CDA-II (apoptosis promoter, Everlife) SDX-101 (apoptosis promoter, Salmedix) Ceflatonin (apoptosis promoter, ChemGenex)	MAXIA) Apomine (apoptosis promoter, ILEX Oncology) Urocidin (apoptosis promoter, Bioniche) Ro-31-7453 (apoptosis promoter, La Roche) Brostallicin (apoptosis promoter, Pharmacia)
Alkylating agents	Cyclophosphamide Busulfan Ifosfamide Melphalan Hexamethylmelamine Thiotepa chloroambucil Dacarbazine Carmustine	Lomustine Procarbazine Altretamine Estramustine phosphate Mechloroethamine Streptozocin Temozolomide Semustine
Platinum agents	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffrnann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolites	Azacytidine Gemcitabine Capecitabine 5-fluorouracil Floxuridine 2-chlorodesoxyadenosine 6-Mercaptopurine 6-Thioguanine Cytarabine 2-fluorodesoxycytidine Methotrexate Idatrexate	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabine Pentostatin Raltitrexed Hydroxyurea Decitabine (SuperGen) Clofarabine (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethynylcytidine (Taiho)

Topoisomerase inhibitors	Amsacrine Epirubicin Etoposide Teniposide or mitoxantrone Irinotecan (CPT-11) 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrone (Novuspharrna) Rebeccamycin analogue (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	Rubitecan (SuperGen) Exatecan mesylate (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumour antibiotics	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxo-rubicin Mitoxantron (Novantron)	Amonafide Azonafide Anthrapyrazole Oxantrazole Losoxantrone Bleomycin sulfate (Blenoxan) Bleomycinic acid Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Antimitotic agents	Paclitaxel Docetaxel Colchicine Vinblastine Vincristine Vinorelbine Vindesine Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar)

	Epothilone B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunine (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Aromatase inhibitors	Aminoglutethimide Letrozole Anastrazole Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Thymidylate synthase inhibitors	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA antagonists	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamide (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamide (Baxter International) Apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals) O6-benzylguanine (Paligent)
Farnesyl transferase inhibitors	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillyl alcohol (DOR BioPharma)
Pump inhibitors	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar trihydrochloride (Eli Lilly) Biricodar dicitrate (Vertex)
Histone acetyl transferase inhibitors	Tacedinaline (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethyl butyrate (Titan) Depsipeptide (Fujisawa)
Metalloproteinase inhibitors Ribonucleoside reductase	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabine (Aventis) Didox (Molecules for

inhibitors	Gallium maltolate (Titan) Triapin (Vion)	Health)
TNF-alpha agonists/ antagonists	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Endothelin-A receptor antagonists	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Retinoic acid receptor agonists	Fenretinide (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Immuno-modulators	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenocarcinoma vaccine (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax vaccines (CTL Immuno) Melanoma vaccine (CTL Immuno) p21-RAS vaccine (GemVax)	Dexosome therapy (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Cancer vaccine (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Hormonal and antihormonal agents	Oestrogens Conjugated oestrogens Ethynyloestradiol chlorotrianisene Idenestrol Hydroxyprogesterone caproate Medroxyprogesterone Testosterone Testosterone propionate Fluoxymesterone Methyltestosterone Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethasone	Prednisone Methylprednisolone Prednisolone Aminoglutethimide Leuprolide Goserelin Leuporelin Bicalutamide Flutamide Octreotide Nilutamide Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyoestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)

Photodynamic agents	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
Tyrosine kinase inhibitors	Imatinib (Novartis) Leflunomide(Sugen/Pharmacia) ZDl839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamine (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Various agents	SR-27897 (CCK-A inhibitor, Sanofi-Synthelabo) Tocladesine (cyclic AMP agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2 inhibitor, Ivy Medical) P54 (COX-2 inhibitor, Phytopharm) CapCell™ (CYP450 stimulant, Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3 antagonist, GlycoGenesys) G17DT immunogen (gastrin inhibitor, Aphton) Efaproxiral (oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (heparanase inhibitor, Progen) Tesmilifen (histamine	BCX-1777 (PNP inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (ribonuclease stimulant, Alfacell) Galarubicin (RNA synthesis inhibitor, Dong-A) Tirapazamine (reducing agent, SRI International) N-Acetylcysteine (reducing agent, Zambon) R-Flurbiprofen (NF-kappaB inhibitor, Encore) 3CPA (NF-kappaB inhibitor, Active Biotech) Seocalcitol (vitamin D receptor agonist, Leo) 131-I-TM-601 (DNA antagonist, TransMolecular) Eflornithin (ODC inhibitor, ILEX Oncology)

	antagonist, YM BioSciences) Histamine (histamine H2 receptor agonist, Maxim) Tiazofurin (IMPDH inhibitor, Ribapharm) Cilengitide (integrin antagonist, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1 antagonist, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR kinase inhibitor, Wyeth) Exisulind (PDE-V inhibitor, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V inhibitor, Cell Pathways) AG-2037 (GART inhibitor, Pfizer) WX-UK1 (plasminogen activator inhibitor, Wilex) PBI-1402 (PMN stimulant, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (proteasome inhibitor, Millennium) SRL-172 (T-cell stimulant, SR Pharma) TLK-286 (glutathione-S transferase inhibitor, Telik) PT-100 (growth factor agonist, Point Therapeutics) Midostaurin (PKC inhibitor, Novartis) Bryostatin-1 (PKC stimulant, GPC Biotech) CDA-II (apoptosis promoter, Everlife) SDX-101 (apoptosis promoter, Salmedix) Ceflatonin (apoptosis promoter, ChemGenex)	Minodronic acid (osteoclast inhibitor, Yamanouchi) Indisulam (p53 stimulant, Eisai) Aplidin (PPT inhibitor, PharmaMar) Rituximab (CD20 antibody, Genentech) Gemtuzumab (CD33 antibody, Wyeth Ayerst) PG2 (haematopoiesis promoter, Pharmagenesis) Immunol™ (triclosan mouthwash, Endo) Triacetyluridine (uridine prodrug, Wellstat) SN-4071 (sarcoma agent, Signature BioScience) TransMID-107™ (immunotoxin, KS Biomedix) PCK-3145 (apoptosis promoter, Procyon) Doranidazole (apoptosis promoter, Pola) CHS-828 (cytotoxic agent, Leo) Trans-retinic acid (differentiator, NIH) MX6 (apoptosis promoter, MAXIA) Apomine (apoptosis promoter, ILEX Oncology) Urocidin (apoptosis promoter, Bioniche) Ro-31-7453 (apoptosis promoter, La Roche) Brostallicin (apoptosis promoter, Pharmacia)

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

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; 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).

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 purification as "N-terminal 6His-tagged" recombinant human protein in a baculovirus expression vector.

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}P-ATP, ^{33}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-resolved fluorescence resonance energy transfer (HTR-FRET) and

fluoroescence polarisation (FP) technologies can be used as assay methods (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

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.).

Flashplate method (Met kinase)

The test plates used are 96-well Flashplate^{R} 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 substrate poly Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1), are incubated for 3 hrs at room temperature with radioactively labelled ^{33}P-ATP in the presence and absence of test substances in a total volume of 100 µl. The reaction is terminated using 150 µl of a 60 mM EDTA solution. After incubation for a further 30 min at room temperature, the supernatants are filtered off with suction, and the wells are washed three times with 200 µl 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, 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 (IC50) 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 ^{33}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)

- ^{33}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++ and Mg++). 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 x B x 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. Rf values on silica gel; eluent: ethyl acetate/methanol 9:1.

Mass spectrometry (MS): EI (electron impact ionisation) M^+
FAB (fast atom bombardment) $(M+H)^+$
ESI (electrospray ionisation) $(M+H)^+$

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionisation - mass spectrometry) $(M+H)^+$.

Mass spectrometry (MS): EI (electron impact ionisation) M^+
FAB (fast atom bombardment) $(M+H)^+$
ESI (electrospray ionisation) $(M+H)^+$

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionisation - mass spectrometry) $(M+H)^+$.

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_2O + 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_2O + 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)

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

3.8 to 4.2 min: 0:100

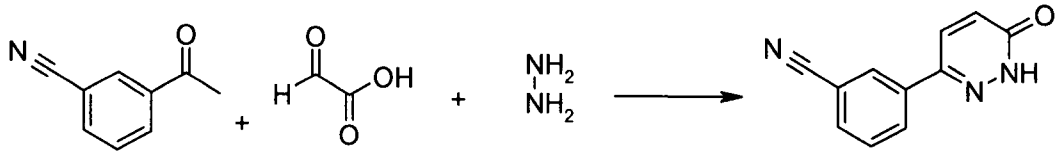
Column: Chromolith Performance RP18e; 100 mm long, internal diameter 3 mm, wavelength: 220nm

Retention time Rt in minutes [min].

Examples of the preparation of the pyradizinone starting compounds

The pyridazinones are generally prepared by processes from W. H. Coates, A. McKillop, Synthesis 1993, p. 334.

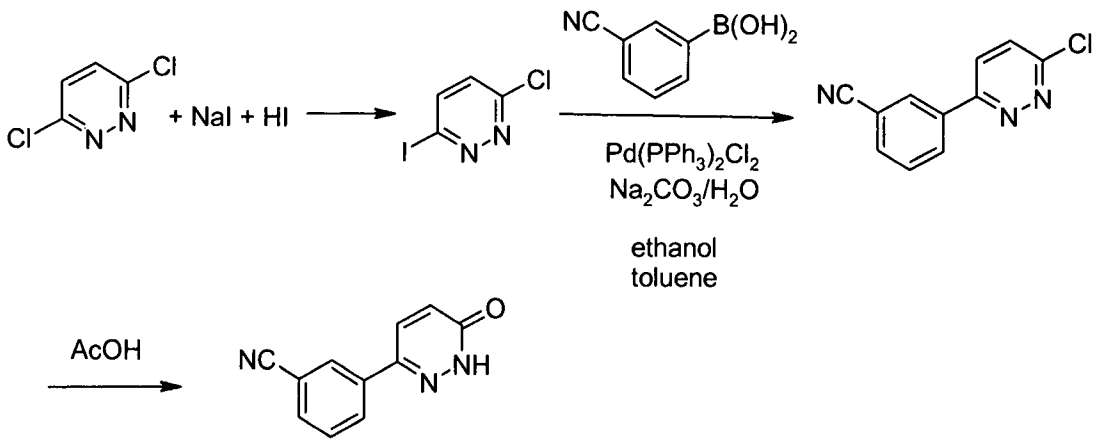
An example thereof is the synthesis of 3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile:



927 g (10.6 mol) of glyoxylic acid monohydrate are introduced in portions into a solution of 1278 g (8.80 mol) of 3-acetylbenzonitrile in 1.5 l of acetic acid. The resultant solution is heated at 95°C for 18 hours. The mixture is allowed to cool to 30°C, and 7 l of water and 899 ml (18.5 mol) of hydrazinium hydroxide are added successively. The reaction mixture is stirred at 95°C for 4 hours. The mixture is allowed to cool to 60°C, and the resultant precipitate is filtered off with suction and washed with 5 l of water and 2 l of acetone. The residue is heated to the boil in 5 l of acetone and filtered off with suction while hot. 5 l of acetic acid are added to the residue, and the mixture is heated at 90°C for 2 hours with stirring. The mixture is allowed to cool to room temperature, and the residue is filtered off with suction and washed with acetone. The residue is again heated to 90°C with 5 l of acetic acid, cooled to room temperature, filtered off with suction and washed with acetone. The residue is

dried in vacuo: 3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile as beige crystals; ESI 198.

Some pyridazinones can be prepared in accordance with A. J. Goodman et al., Tetrahedron 55 (1999), 15067-15070. An example thereof is the alternative synthesis of 3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile:



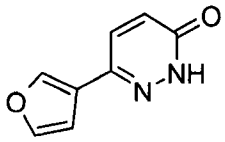
2.70 kg (18.0 mol) of sodium iodide are added in portions at room temperature to a mixture of 5.0 l of water and 11.3 l of 57% aqueous hydroiodic acid (75.2 mol). 2.00 kg (13.4 mol) of 3,6-dichloropyridazine are subsequently added in portions to the solution held at 20°C. The reaction mixture is stirred at 20°C for 18 hours. 10 l of tert-butyl methyl ether and 4 l of water are added to the reaction mixture. The organic phase is separated off and washed with water and aqueous sodium sulfite solution. The organic phase is concentrated, heptane is added, and the resultant solid is filtered off with suction and washed with heptane. The residue is dried in vacuo: 3-chloro-6-iodopyridazine as colourless leaf-shaped crystals; ESI 241.

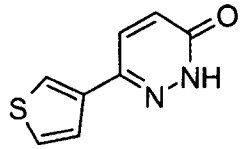
A solution of 212 mg (2.0 mmol) of sodium carbonate in 1 ml of water is added to a solution, kept under nitrogen, of 240 mg (1.00 mmol) of

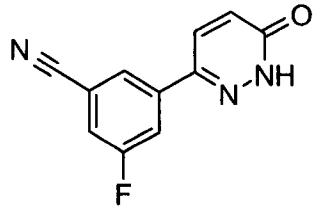
3-chloro-6-iodopyridazine in 1 ml of toluene, and the mixture is heated to 80°C. 7.0 mg (0.010 mmol) of bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride are added, and a solution of 147 mg (1.00 mmol) of 3-cyanobenzeneboronic acid is subsequently added dropwise. The reaction mixture is stirred at 80°C for 18 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature, water is added, and the solid is filtered off with suction and washed with water. The residue is dried in vacuo: 3-(6-chloropyridazin-3-yl)benzonitrile as colourless crystals; ESI 216.

A suspension of 85 mg (0.396 mol) of 3-(6-chloropyridazin-3-yl)benzonitrile in 0.5 ml of acetic acid is heated to 80°C and stirred at this temperature for 24 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature, water is added, and the solid is filtered off with suction. The residue is washed with water and dried in vacuo: 3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile as colourless crystals.

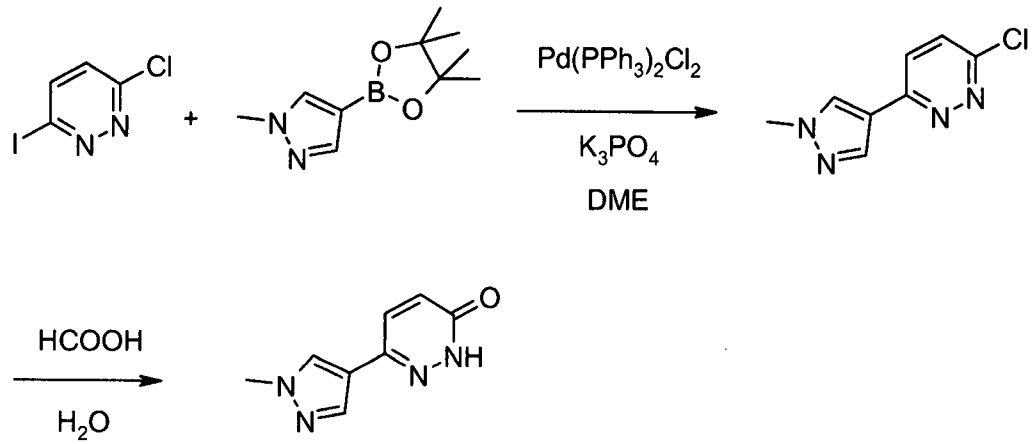
The following pyridazinones are preferably prepared by this process:







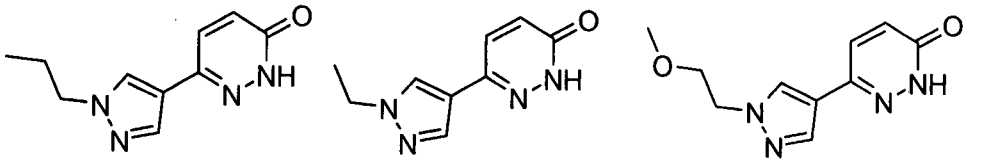
Some pyridazinones are prepared by the following process. An example thereof is the synthesis of 6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one:



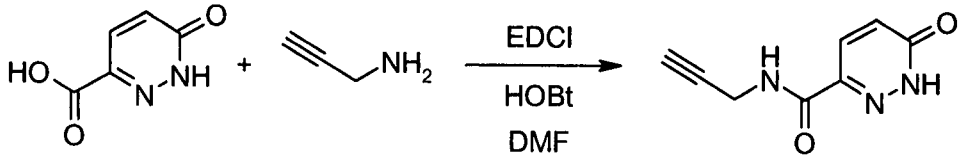
705 g (3.39 mol) of 1-methyl-1H-pyrazole-4-boronic acid pinacol ester and 1.44 kg of tripotassium phosphate trihydrate are added to a solution of 815 g (3.39 mol) of 3-chloro-6-iodopyridazine in 3.8 l of 1,2-dimethoxy-ethane. The resultant suspension is heated to 80°C under nitrogen and with stirring, and 59.5 g (85 mmol) of bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride are added. The reaction mixture is stirred at 80°C for 3 hours. The mixture is allowed to cool to room temperature, and 9 l of water are added. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo: 3-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridazine as brown crystals; ESI 195.

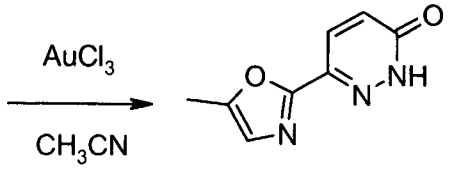
A suspension of 615 g (2.90 mol) of 3-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridazine in a mixture of 1.86 l of formic acid and 2.61 l of water is heated to 80°C with stirring and stirred at this temperature for 28 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature, a little activated carbon is added, and the solid is filtered off with suction. The filtrate is adjusted to a pH of 7 using 40% aqueous sodium hydroxide solution with ice cooling and left at 6°C for 16 h. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo: 6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one as colourless crystals; ESI 177.

The following pyridazinones are preferably prepared by this process:



Preparation of 6-(5-methyloxazol-2-yl)-2H-pyridazin-3-one:



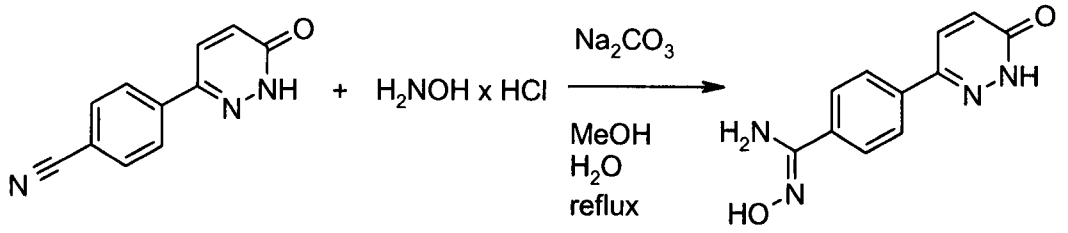


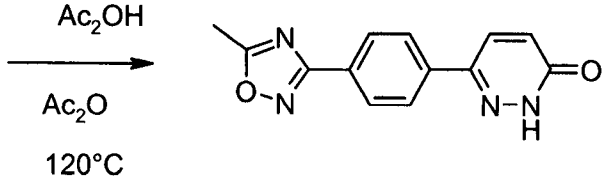
10.6 g (69.2 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole hydrate and 17.3 g of N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride are added to a solution of 10.0 g (69.2 mmol) of 6-oxo-1,6-dihydropyridazine-3-carboxylic acid monohydrate and 3.85 g (69.2 mmol) of propargylamine in 200 ml of DMF, and the resultant solution is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is partitioned between water and dichloromethane. The organic phase is washed with saturated sodium hydrogencarbonate solution, dried over sodium sulfate and evaporated: N-prop-2-ynyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-3-carboxamide as colourless crystals; ESI 178.

622 mg (2.05 mmol) of gold(III) chloride are added to a solution of 3.69 g (20.5 mmol) of N-prop-2-ynyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-3-carboxamide in 41 ml of acetonitrile, and the mixture is stirred at room temperature for 3 days. A further 622 mg (2.05 mmol) of gold(III) chloride are added, and the

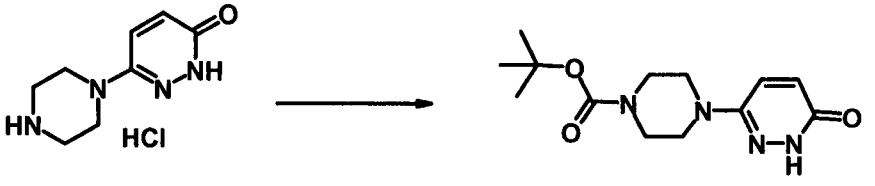
mixture is stirred at room temperature for 7 days. The reaction mixture is evaporated and chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/methanol as eluent: 6-(5-methyloxazol-2-yl)-2H-pyridazin-3-one as yellowish crystals; ESI 178.

Preparation of 6-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-2H-pyridazin-3-one:



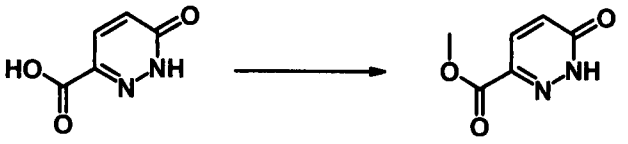


Preparation of tert-butyl 4-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)piperazine-1-carboxylate:

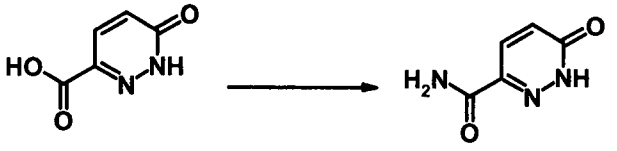


1 g (4.62 mmol) of 6-piperazin-1-yl-2H-pyridazin-3-one hydrochloride (*Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 545-549) is suspended in 10 ml of THF, and 1.34 ml (9.69 mmol) of triethylamine and 1.09 ml (5.08 mmol) of di-*tert*-butyl dicarbonate are added. The mixture is stirred at RT for 15 h, and the solvent is removed. Ethyl acetate and water are added to the residue. A white solid remains undissolved. The residue is filtered off with suction and washed with water and ethyl acetate and dried in vacuo; yield 0.9 g; HPLC: Rt = 2.27 min (method B); HPLC-MS: 281 (M+H).

Preparation of 6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-one

1. 

20 g (125 mmol) of 6-oxo-1,6-dihydropyridazine-3-carboxylic acid hydrate are suspended in 400 ml of methanol, and 10.7 ml (147 mmol) of thionyl chloride are slowly added with ice cooling. The suspension is stirred at 70°C for 15 h, during which everything dissolves. The reaction mixture is concentrated to about 100 ml, during which a white precipitate forms. This precipitate is filtered off with suction and washed with methanol and dried in vacuo. Yield 19.2 g; HPLC: Rt = 1.27 min (method B); HPLC-MS: 155 (M+H).

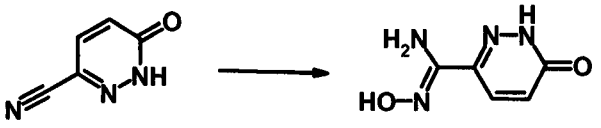
2. 

19.27 g (125 mmol) of methyl 6-oxo-1,6-dihydropyridazine-3-carboxylate are dissolved in 300 ml of ammoniacal methanol, and the mixture is stirred at room temperature for 16 h. The solvent is removed, and the residue is reacted further without further work-up; yield 16.5 g.

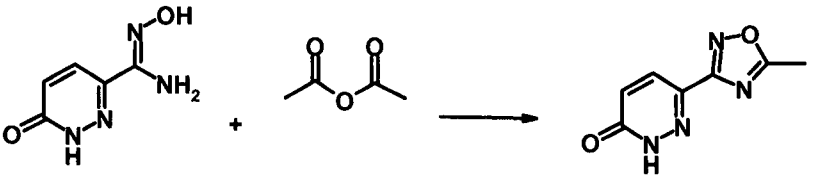
3. 

15 g (108 mmol) of 6-oxo-1,6-dihydropyridazine-3-carboxamide are suspended in 200 ml of dichloromethane. The suspension is cooled to 0°C, and 45 ml of pyridine and 18 ml (129 mmol) of trifluoroacetic anhydride are

subsequently added dropwise. The mixture is stirred at RT for 5 days. 400 ml of water are added to the suspension, which is then extracted with 3 x 300 ml of DCM. The combined organic phases are dried using sodium sulfate and evaporated to dryness. A precipitate forms in the filtrate. This precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo. The aqueous phase is saturated with sodium chloride and extracted with 3 x 300 ml of ethyl acetate. The organic phase is dried and evaporated. All 3 fractions are combined and reacted further without further purification; yield: 14.3 g; GC-MS: 121 (M^+).

4. 

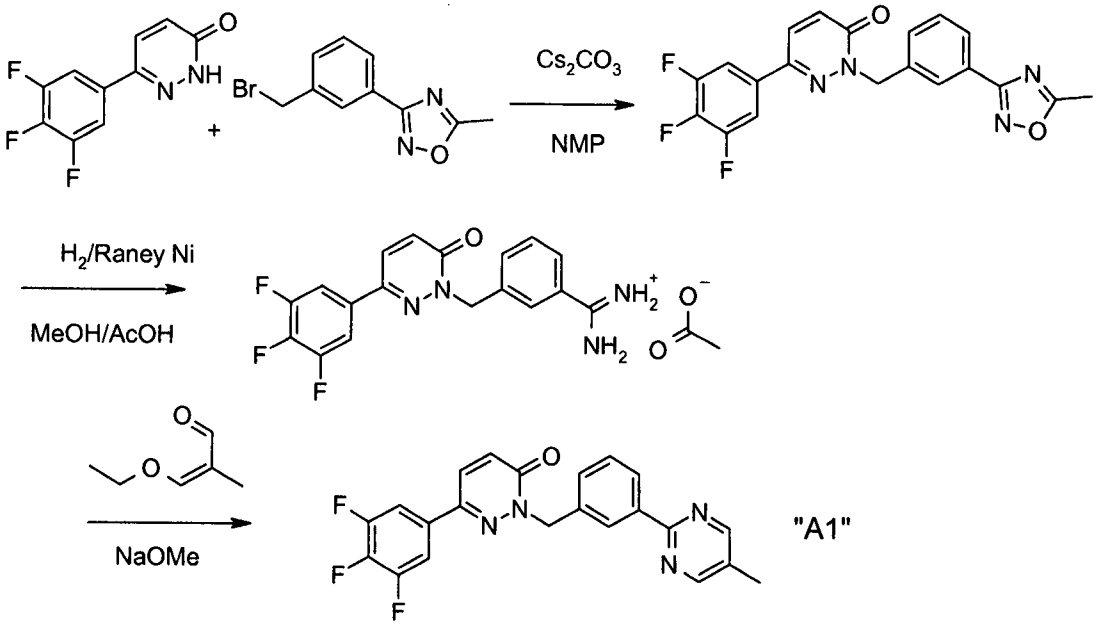
1 g (8.26 mmol) of 6-oxo-1,6-dihydropyridazine-3-carbonitrile and 2.87 g (41.3 mmol) of hydroxylammonium chloride are suspended in 200 ml of ethanol, and 5.7 ml (41.3 mmol) of triethylamine are added. The reaction mixture is stirred at room temperature for 5 days. The solvent is removed, and the residue is stirred with water, filtered and dried; yield: 754 mg, red-brown solid; LC-MS: 155 (M+H).

5. 

2.8 ml of glacial acetic acid, 2.3 ml of acetic anhydride and 200 µl of pyridine are added to 375 mg (2.43 mmol) of N-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-3-carboxamidine, and the mixture is stirred at 90°C for 15 h. During cooling of the reaction mixture, a precipitate forms, which is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo; yield: 253 mg, yellow solid; HPLC: Rt = 1.51 min; LC-MS: 179 (M+H).

Example 1

The preparation of 2-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A1") is carried out analogously to the following scheme



1.1 6.52 g (20 mmol) of caesium carbonate are added to a solution of 4.52 g (20 mmol) of 6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one and 5.06 g (20 mmol) of 3-(3-bromomethylphenyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazole (prepared by the method of W. W. K. R. Mederski et al, Tetrahedron 55, 1999, 12757-12770) in 40 ml of 1-methylpyrrolidinone (NMP), and the resultant suspension is stirred at room temperature for 18 hours. Water is added to the reaction mixture, and the resultant precipitate is filtered off, washed with water and dried. The crude product is recrystallised from 2-propanol: 6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2-[3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one as pale-yellowish crystals; ESI 399.

1.2 2 ml of acetic acid, 2 ml of water and 6 g of Raney nickel are added to a solution of 6.00 g (14.9 mmol) of 6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2-[3-(5-

methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one in 60 ml of methanol, and the mixture is hydrogenated at room temperature and atmospheric pressure for 44 hours. The reaction mixture is filtered, and the filtrate is evaporated. The crystalline residue is boiled in tert-butyl methyl ether. The mixture is allowed to cool, and the solid is filtered off with suction and washed with tert-butyl methyl ether. The residue is dried in vacuo: and allowed to cool. 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]benzamidinium acetate as colourless crystals; ESI 359.

3-[6-Oxo-3-(3,5-difluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]benzamidinium acetate, colourless crystals, is prepared analogously; ESI 341.

1.3 1.31 ml (11.0 mmol) of 3-ethoxymethacrolein and 2.04 ml (11.0 mmol) of a 30% sodium methoxide solution in methanol are added to a suspension of 4.18 g (10.0 mmol) of 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]benzamidinium acetate in 40 ml of methanol, and the mixture is heated at 50°C for 18 hours. The mixture is allowed to cool, and the resultant precipitate is filtered off with suction, washed with methanol and dried in vacuo: 2-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A1") as colourless crystals; ESI 409; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.32 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 7.16 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.30 (dt, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1. 5 Hz, 1H), 8.75 (s, 2H).

Analogous reaction of the benzamidinium acetate with 4-trimethylsilyl-3-butyn-1-one with potassium carbonate/acetonitrile at 120°C in the microwave gives the following compounds

6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A2"), ESI 391;

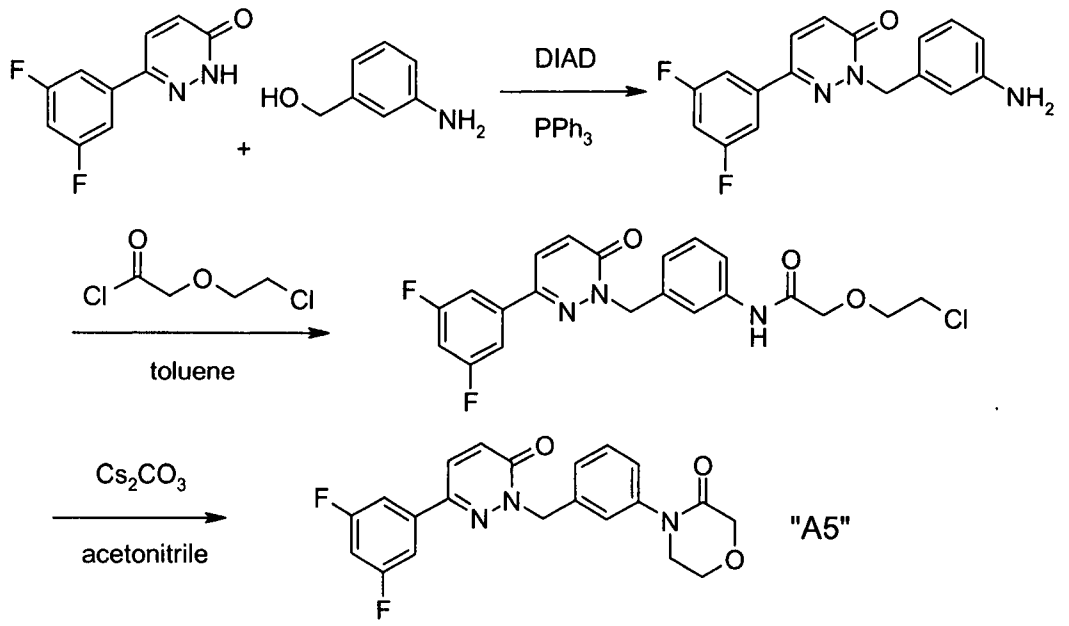
2-[3-(4-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A3"), ESI 409.

Heating of the benzamidinium acetate at 175°C with malondialdehyde bis-dimethyl acetal in an analogous manner gives the compound

2-(3-pyrimidin-2-ylbenzyl)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A4"), ESI 395.

Example 2

The preparation of 4-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-yl-methyl]phenyl}morpholin-3-one ("A5") is carried out analogously to the following scheme



2.1 2.83 g (22.5 mmol) of 3-aminobenzyl alcohol and 5.96 g (22.5 mmol) of triphenylphosphine are added to a suspension, kept under nitrogen, of 3.12 g (15.0 mmol) of 6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one in 80 ml of THF, and the mixture is stirred at room temperature for 30 minutes. The suspension is cooled to 0°C, and 4.65 ml (22.5 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) are added dropwise. The reaction mixture is stirred at

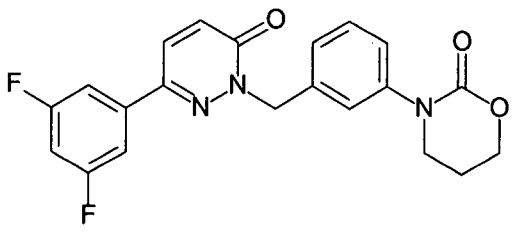
room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated, and the residue is heated in 50 ml of isopropanol and allowed to cool. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with isopropanol and tert-butyl methyl ether and dried in vacuo: 2-(3-aminobenzyl)-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one as colourless crystals; ESI 314.

2.2 235 mg (1.5 mmol) of (2-chloroethoxy)acetyl chloride are added to a suspension 313 mg (1.00 mmol) of 2-(3-aminobenzyl)-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one in 2 ml of toluene, and the mixture is heated at the boil for 18 hours. The mixture is allowed to cool, and the resultant precipitate is filtered off with suction, washed with tert-butyl methyl ether and dried in vacuo: 2-(2-chloroethoxy)-N-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}acetamide as colourless crystals; ESI 434.

2.3 509 mg (1.56 mmol) of caesium carbonate are added to a solution of 339 mg (0.78 mmol) of 2-(2-chloroethoxy)-N-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}acetamide in 2 ml of acetonitrile, and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is filtered, and the filtrate is evaporated. The residue is taken up in tert-butyl methyl ether, filtered off with suction and washed with tert-butyl methyl ether: 4-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}morpholin-3-one ("A5") as colourless crystals; ESI 398.

Analogous reaction of the aniline derivatives with 3-chloropropyl chloroformate gives the following compounds:

3-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}-1,3-oxazinan-2-one

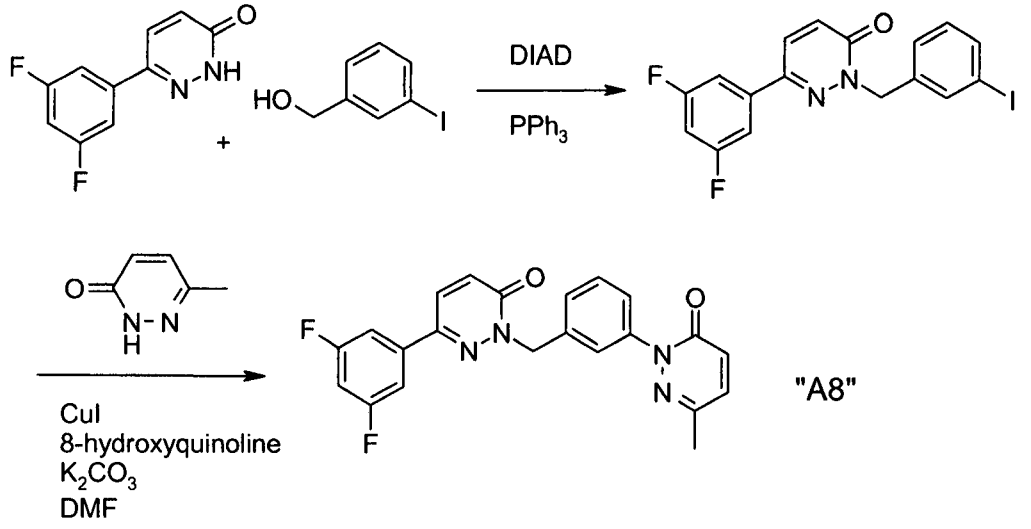


("A6"), ESI 398;

3-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}-1,3-oxazinan-2-one ("A7"), ESI 416.

Example 3

The preparation of 1-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-yl-methyl]phenyl}-3-methyl-6H-pyridazin-6-one ("A8") is carried out analogously to the following scheme



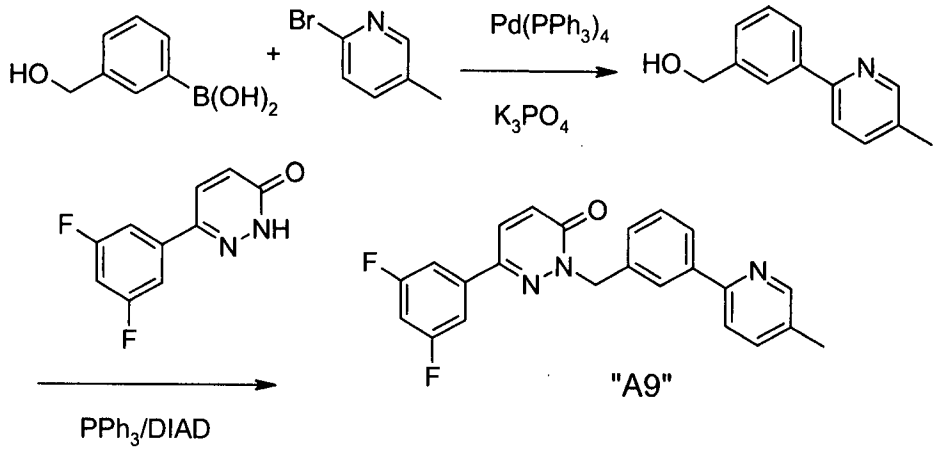
3.1 5.03 g (21.1 mmol) of 3-iodobenzyl alcohol and 5.55 g (20.9 mmol) of triphenylphosphine are added to a suspension, kept under nitrogen, of 2.92 g (14.0 mmol) of 6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one in 100 ml of THF, and the mixture is stirred at room temperature for 30 minutes. The suspension is cooled to 0°C, and 4.33 ml (20.9 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate are added dropwise. The reaction mixture is stirred at room

temperature for 1.5 hours. The reaction mixture is evaporated, and the residue is heated in 50 ml of isopropanol and allowed to cool. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with isopropanol and petroleum ether and dried in vacuo: 6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-iodobenzyl)-2H-pyridazin-3-one as colourless crystals; ESI 425.

3.2 14.3 mg (0.08 mmol) of copper(I) iodide, 76 mg (0.55 mmol) of potassium carbonate and 11 mg (0.08 mmol) of 8-hydroxyquinoline are added to a solution of 212 mg (0.50 mmol) of 6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-iodobenzyl)-2H-pyridazin-3-one and 55.1 mg (0.5 mmol) of 6-methylpyridazin-3(2H)-one in 2 ml of DMF, and the mixture is heated at 120°C for 24 hours. The reaction mixture is allowed to cool, and 10% aqueous ammonia solution and ethyl acetate are added. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried. The residue is boiled in ethyl acetate, filtered off with suction and washed with ethyl acetate. The residue is dried in vacuo: 1-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}-3-methyl-6H-pyridazin-6-one ("A8") as brownish crystals; ESI 407.

Example 4

The preparation of 6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-methylpyridin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A9") is carried out analogously to the following scheme

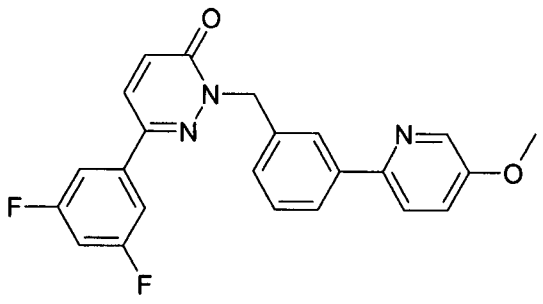


4.1 92 mg (0.08 mmol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium are added to a suspension, kept under nitrogen, of 849 mg (4.0 mmol) of tripotassium phosphate, 344 mg (2.0 mmol) of 2-bromo-5-methylpyridine and 304 mg (2.0 mmol) of 3-hydroxymethylbenzeneboronic acid in 12 ml of dioxane and 1 ml of water, and the mixture is heated at the boil with stirring for 18 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature and partitioned between water and ethyl acetate. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated, and the residue is chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/methanol as eluent: [3-(5-methylpyridin-2-yl)phenyl]methanol as yellowish oil; ESI 200.

4.2 134 mg (0.66 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate are added to a solution of 88 mg (0.44 mmol) of [3-(5-methylpyridin-2-yl)phenyl]methanol, 138 mg (0.66 mmol) of 6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one and 174 mg (0.66 mmol) of triphenylphosphine in 3.5 ml of THF. The reaction mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is evaporated, and the residue is chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/methanol as eluent: 6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-methylpyridin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A9") as colourless crystals; ESI 390.

The following compounds are obtained analogously

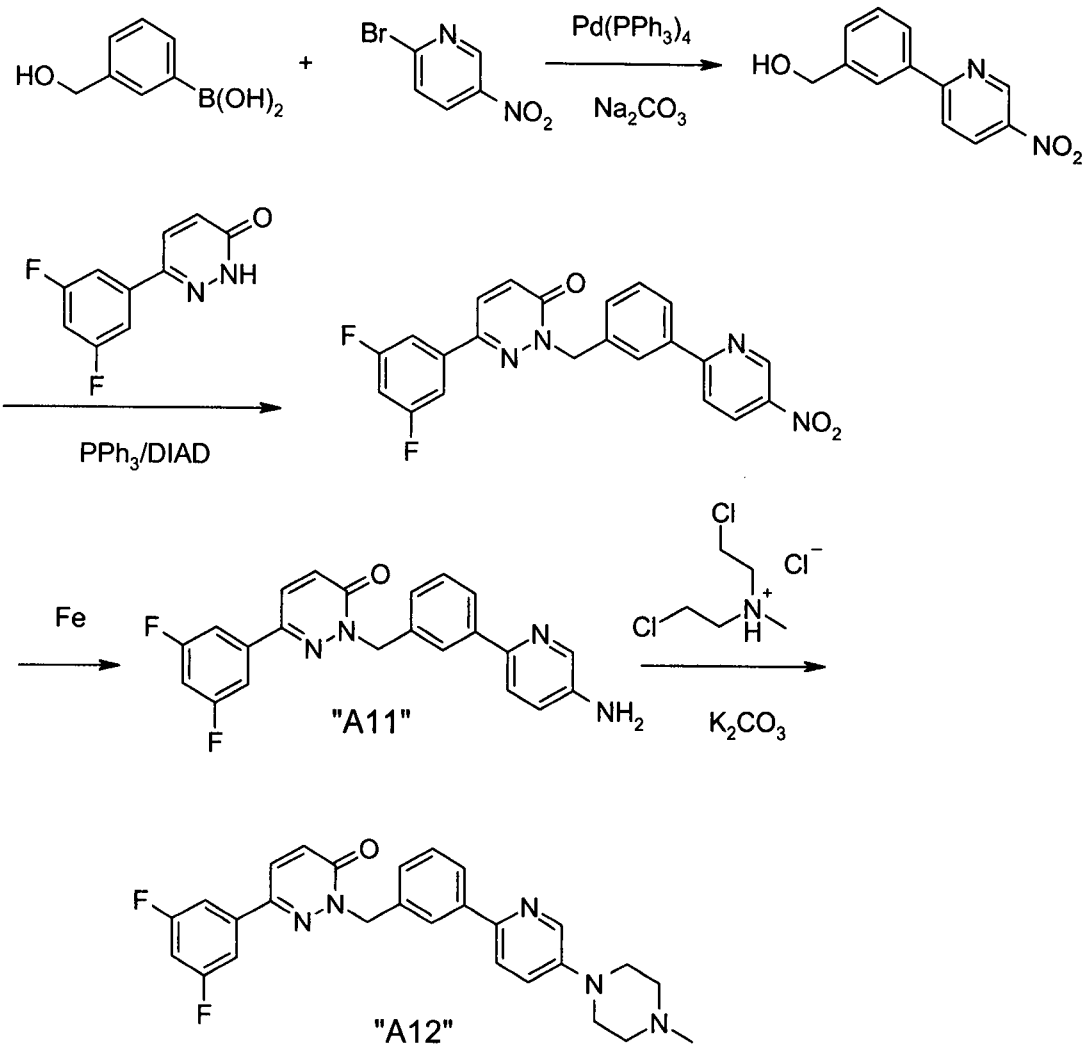
6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-methoxypyridin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one



("A10"), ESI 406.

Example 5

The preparation of 2-[3-(5-aminopyridin-2-yl)benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A11") and of 6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A12") is carried out analogously to the following scheme



5.1 A suspension, kept under nitrogen, of 3.69 g (18.2 mmol) of 2-bromo-5-nitropyridine, 840 mg (0.73 mmol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium and 3.55 g (33.4 mmol) of sodium carbonate in 133 ml of toluene is heated to the boil. A solution of 5.07 g (32.7 mmol) of 3-(hydroxymethyl)-benzeneboronic acid in 133 ml of toluene is then added dropwise, and the reaction mixture is heated at the boil for 18 hours. Water is added to the reaction mixture. The organic phase is separated off, and the aqueous is extracted a number of times with toluene. The combined organic phases are dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/methanol:

[3-(5-nitropyridin-2-yl)phenyl]methanol as yellow crystals; ESI 231.

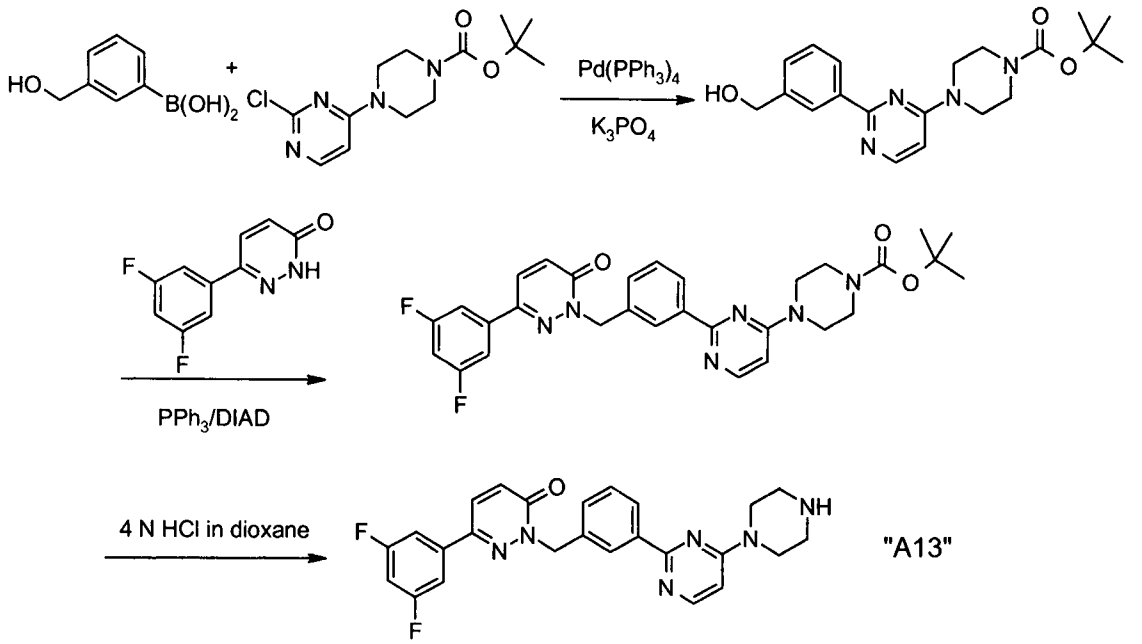
5.2 4.46 g (22.0 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate are added dropwise to a solution of 3.37 g (14.7 mmol) of [3-(5-nitropyridin-2-yl)phenyl]-methanol, 4.58 g (22.0 mmol) of 6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one and 5.77 g (22.0 mmol) of triphenylphosphine in 120 ml of THF, and the reaction mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with THF and dried in vacuo: 6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-nitropyridin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one as yellowish crystals; ESI 421.

5.3 220 µl of 2 N hydrochloric acid are added to a suspension of 420 mg (1.00 mmol) of 6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-nitropyridin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one in 4 ml of ethanol, and the mixture is heated to 95°C and cooled to room temperature. 402 mg (7.2 mmol) of iron powder is added, and the reaction mixture is stirred at 85°C for 1 hour and at 60°C for 17 hours. The reaction mixture is filtered, and the filtrate is partitioned between water and ethyl acetate. The organic phase is washed successively with sodium hydrogencarbonate solution, sodium carbonate solution and sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated: 2-[3-(5-aminopyridin-2-yl)benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A11") as brownish foam; ESI 391.

5.4 The final step is carried out analogously to Example 9.3, giving 6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A12").

Example 6

The preparation of 6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(4-piperazin-1-ylpyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A13") is carried out analogously to the following scheme



6.1 A catalyst solution prepared by reaction of of 56 mg (0.08 mmol) of bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride and 3.0 mg (0.08 mmol) of sodium borohydride in 0.4 ml of THF at 55°C is added to a suspension, kept under nitrogen, of 849 mg (4.0 mmol) of tripotassium phosphate, 598 mg (2.0 mmol) of tert-butyl 4-(2-chloropyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (prepared in accordance with WO 03104225) and 304 mg (2.0 mmol) of 3-hydroxymethylbenzeneboronic acid in 12 ml of dioxane and 1 ml of water. The reaction mixture is stirred at 97°C for 18 hours. The reaction mixture is cooled and partitioned between water and ethyl acetate. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated, and the residue is chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/-methanol as eluent: tert-butyl 4-[2-(3-hydroxymethylphenyl)pyrimidin-4-yl]-piperazine-1-carboxylate as yellowish solid; ESI 371.

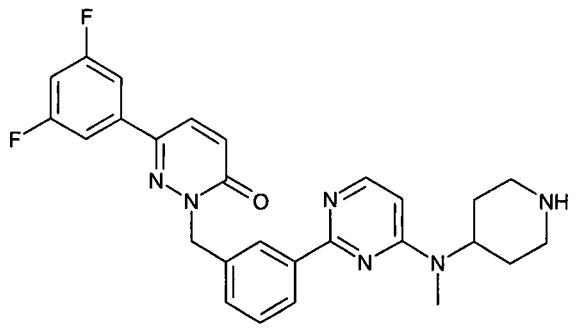
6.2 118 mg (0.582 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate are added to a solution of 144 mg (0.388 mmol) of tert-butyl 4-[2-(3-hydroxymethyl-phenyl)pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylate, 122 mg (0.582 mmol) of 6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one and 153 mg (0.582 mmol) of triphenylphosphine in 3 ml of THF. The reaction mixture is stirred at room

temperature for 18 hours. The mixture is evaporated, and the residue is chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/methanol as eluent: tert-butyl 4-(2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate as yellowish oil; ESI 561.

6.3 1.3 ml of 4 N HCl in dioxane are added to a solution of 81 mg (0.14 mmol) of tert-butyl 4-(2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate in 1 ml of dioxane, and the mixture is left at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous phase is adjusted to a pH of 14 using 1 N NaOH and extracted with ethyl acetate. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated: 6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(4-piperazin-1-ylpyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A13") hydrochloride as colourless amorphous solid; ESI 461.

The following compound is obtained analogously

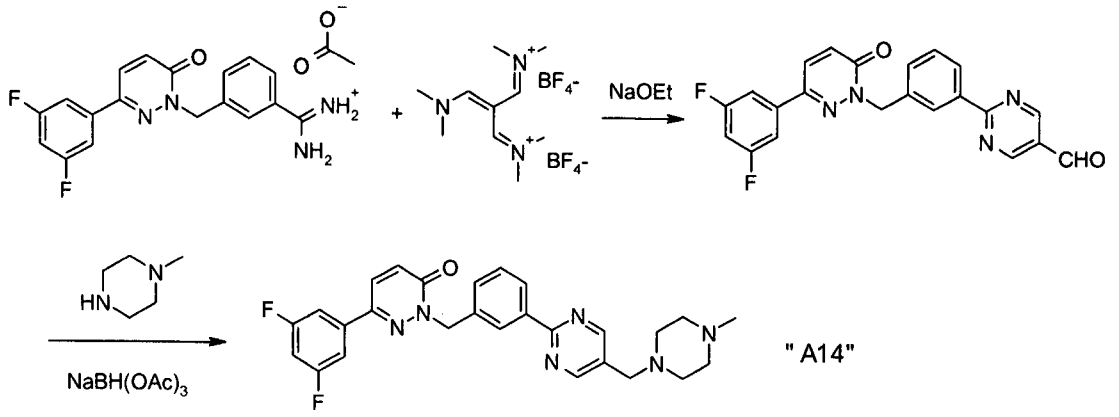
6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[4-(methylpiperidin-4-ylamino)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one



"A59".

Example 7

The preparation of 6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl-methyl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A14") is carried out analogously to the following scheme



7.1 12.0 ml (31.5 mmol) of a 20% solution of sodium ethoxide in ethanol are added to a suspension, kept under nitrogen, of 4.00 g (10.0 mmol) of 3-[6-oxo-3-(3,5-difluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]benzamidinium acetate and 4.64 g (13.0 mmol) of 2-dimethylaminomethylene-1,3-bis-(dimethylimmonio)propane bistetrafluoroborate (prepared by the method of P. J. Coleman et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 4829-4837) in 280 ml of ethanol, and the mixture is heated at the boil for 2 hours. The reaction mixture is cooled, evaporated in vacuo and digested with water. The resultant precipitate is filtered off with suction and washed with water. The residue is chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/methanol: 2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}pyrimidine-5-carbaldehyde as colourless crystals; ESI 405.

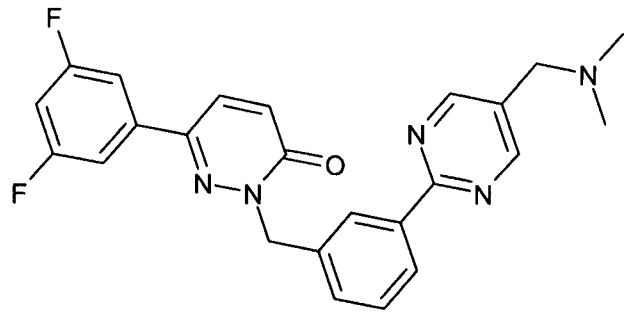
7.2 A suspension of 472 mg (1.17 mmol) of 2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidine-5-carbaldehyde in 5 ml of dichloromethane is given succesively with 166 µl of 1-methylpiperazine,

495 mg (2.34 mmol) of sodium triacetoxyborohydride and 67 µl of acetic acid, and the reaction mixture is stirred at room temperature for 42 hours. The reaction mixture is partitioned between dichloromethane and 1 N NaOH. The organic phase is separated off, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/methanol as eluent: 6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A14") as colourless crystals; ESI 489;

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

The following compound is obtained analogously

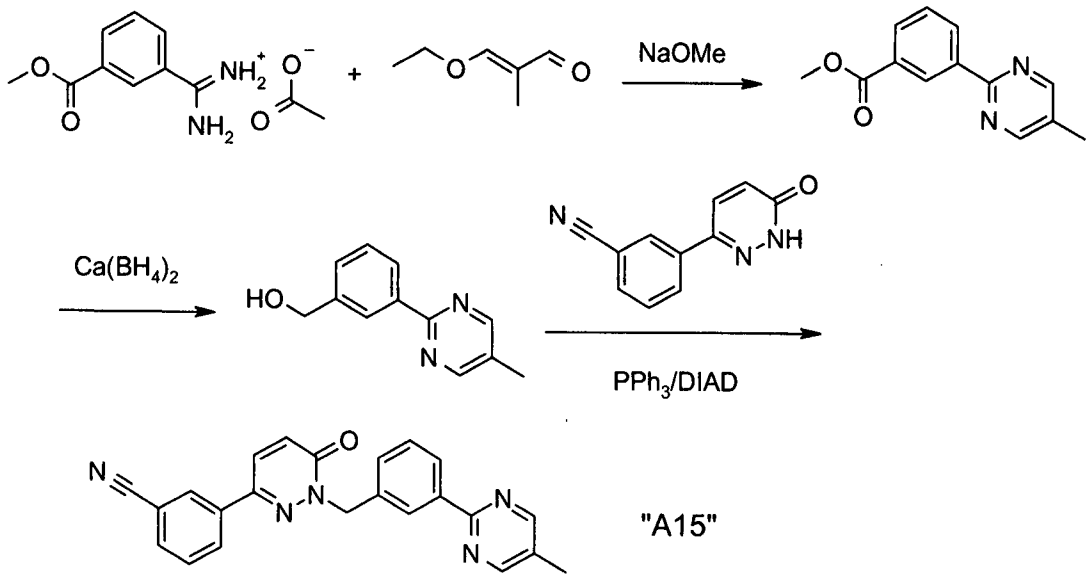
6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-dimethylaminomethylpyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-one



"A58".

Example 8

The preparation of 3-{1-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile ("A15") is carried out analogously to the following scheme



"A15"

8.1 1.31 ml (11.0 mmol) of 3-ethoxymethacrolein and 2.04 ml (11.0 mmol) of a 30% solution of sodium ethoxide in methanol are added to a suspension of 2.41 g (10.0 mmol) of methyl 3-carbamimidoylbenzoate acetate (preparation see Example 37) in 40 ml of methanol, and the resultant solution is stirred at 50°C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated in vacuo, and water is added. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo: methyl 3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzoate as colourless crystals; ESI 229.

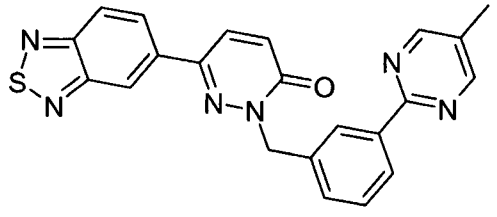
8.2 600 mg (5.41 mmol) of powdered calcium chloride are added to a suspension of 400 mg (10.6 mmol) of sodium borohydride in 20 ml of THF, and the mixture is stirred at room temperature for 1.5 hours. A solution of 751 mg (3.29 mmol) of methyl 3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzoate in 10 ml of THF is added dropwise to this suspension with stirring, and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. 10 ml of 1 N NaOH, water and dichloromethane are added to the reaction mixture, which is then filtered. The organic phase of the filtrate is separated off, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/methanol as eluent: [3-(5-methylpyrimidin-2-yl)-

phenyl]methanol as colourless solid; ESI 201.

8.3 147 µl (0.75 mmol) of diisopropyl diazodicarboxylate are added dropwise to a suspension of 98.6 mg (0.50 mmol) of 3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile, 100 mg (0.50 mmol) of [3-(5-methylpyrimidin-2-yl)phenyl]methanol and 197 mg (0.75 mmol) of triphenylphosphine in 3 ml of THF, and the resultant solution is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated in vacuo, and 2-propanol is added to the residue. The resultant precipitate is filtered off with suction and chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/ methanol as eluent: 3-{1-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile ("A15") as yellowish solid; ESI 380; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.31 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 7.16 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (dt, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.25 (dt, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 8.30 (dt, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.75 (s, 2H).

The following compounds are obtained analogously

6-benzo-1,2,5-thiadiazol-5-yl-2-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one, ESI 413,

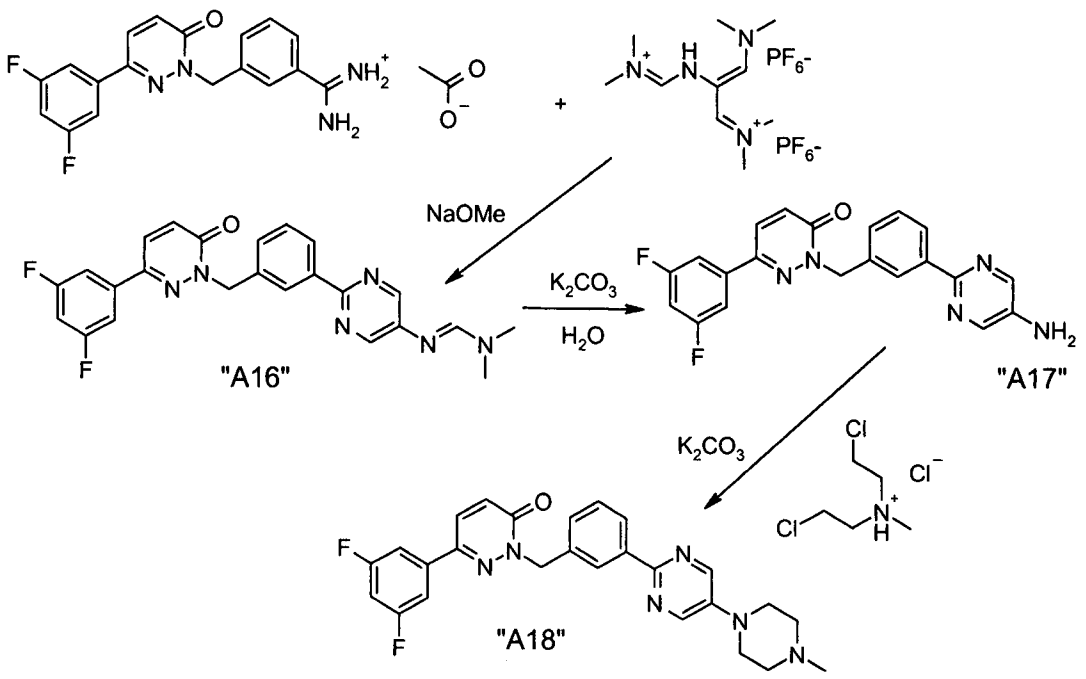


"A79".

Example 9

The preparation of

N'-(2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}-pyrimidin-5-yl)-N,N-dimethylformamidine ("A16"),
2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A17") and
6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A18")
is carried out analogously to the following scheme



9.1 A sodium methoxide solution prepared by dissolution of 3.45 g (150 mmol) of sodium in 35 ml of methanol is added dropwise to a suspension, kept under nitrogen, of 20.0 g (50.0 mmol) of 3-[6-oxo-3-(3,5-difluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]benzamidinium acetate and 24.4 g (50.0 mmol) of ({2-dimethylamino-1-[dimethylimmoniomethyl]vinylamino}-methylene)dimethylammonium dihexafluorophosphate in 20 ml of methanol. The reaction mixture is slowly warmed to 60°C and stirred at this temperature for 20 minutes. The reaction mixture is cooled to room temperature and partitioned between water and dichloromethane. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is taken

up in methanol, filtered off with suction, the residue is washed with ether and dried in vacuo: N'-(2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-yl-methyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)-N,N-dimethylformamidine ("A16") as colourless crystals; ESI 447.

9.2 190 ml of dioxane and 17.4 g (39.0 mmol) of N'-(2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)-N,N-dimethylformamidine are added to a solution of 19.1 g (137 mmol) of potassium carbonate in 380 ml of water. The reaction mixture is heated at the boil for 3 days and subsequently cooled to room temperature. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo: 2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A17") as colourless crystals; ESI 392.

9.3 501 mg (2.55 mmol) of bis(2-chloroethyl)methylammonium chloride are added to a solution, kept under nitrogen, of 587 mg (1.5 mmol) of 2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one in 2 ml of 1-methylpyrrolidone, and the reaction mixture is heated at 130°C for 32 hours. The reaction mixture is cooled, dichloromethane is added, and the mixture is filtered. The filtrate is evaporated in vacuo, and the residue is chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/methanol. The product-containing fractions are combined and evaporated, and the residue is recrystallised from methanol. This material is suspended in methanol and converted into the hydrochloride using hydrogen chloride in diethyl ether, and the hydrochloride is precipitated using diethyl ether: 6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A18") hydrochloride as colourless crystals; ESI 475;

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.81 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 3.19 (m 2H), 3.30 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.35 (tt, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H) 8.34 (bs,1H), 8.65 (s, 2H), 11.0 (bs, 1H).

The following compounds are obtained analogously

6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-piperazin-1-ylpyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A19") hydrochloride, ESI 461,

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 3.25 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 5.44 (s, 2H), 7.16 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.37 (tt, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 8.16 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.38 (bs, 2H);

2-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A20"), hydrochloride, ESI 493;

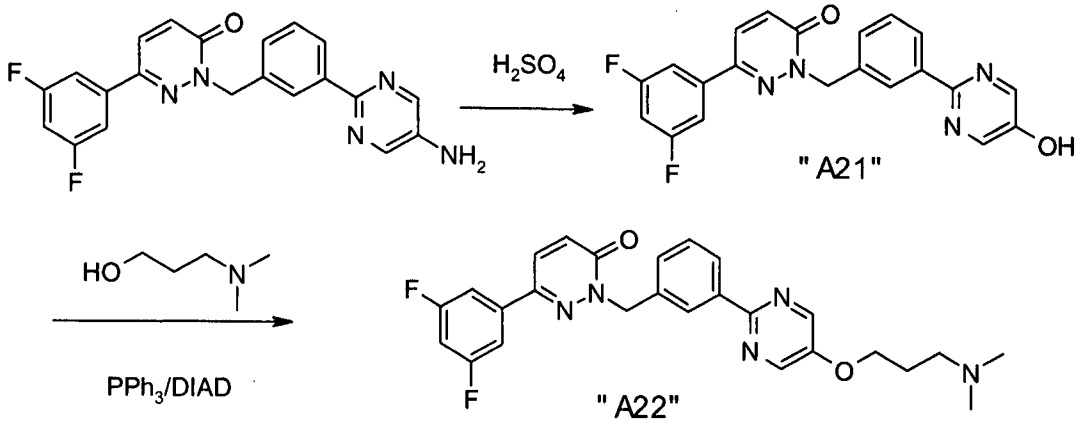
2-{3-[5-(piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A65");

N'-(2-{3-[3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}pyrimidin-5-yl)-N,N-dimethylformamidine ("A76"), ESI 465;

2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A82"), ESI 410.

Example 10

The preparation of
6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A21") and 6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A22")
is carried out analogously to the following scheme



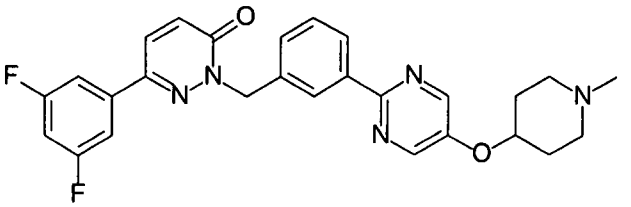
10.1 A suspension of 4.76 g (12.2 mmol) of 2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one in a mixture of 5.40 ml of concentrated sulfuric acid and 44 ml of water is heated at the boil for 4 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature, diluted with ice-cold water and rendered alkaline using conc. aqueous ammonia. The precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried. The crude product is recrystallised from methanol: 6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A21") as colourless crystals; ESI 393.

10.2 98.3 µl (0.82 mmol) of 3-(dimethylamino)-1-propanol, 218 mg (0.82 mmol) of triphenylphosphine are added to a suspension, kept under nitrogen, of 215 mg (0.55 mmol) of 6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-hydroxy-pyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one in 5 ml of THF, and the mixture is cooled in an ice bath. 170 µl (0.82 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate are added dropwise, and the reaction mixture is stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture is evaporated in vacuo, and the residue is chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/-methanol as eluent. The product-containing fractions are combined and evaporated. This material is dissolved in acetone and converted into the hydrochloride using hydrogen chloride in diethyl ether, and the hydrochloride is precipitated using diethyl ether: 6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-

(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A22") hydrochloride as colourless crystals; ESI 478;
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.21 (m, 2H), 2.78 (d, J = 5 Hz, 6H), 3.22 (m 2H), 4.31 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.35 (tt, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.24 (m, 1H) 8.38 (bs, 1H), 8.65 (s, 2H), 10.7 (bs, 1H).

The following compound are obtained analogously

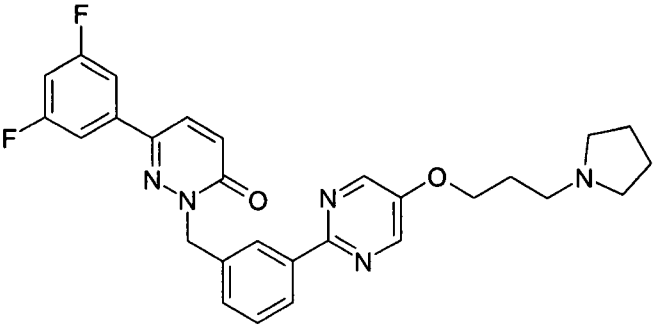
6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one



("A23")

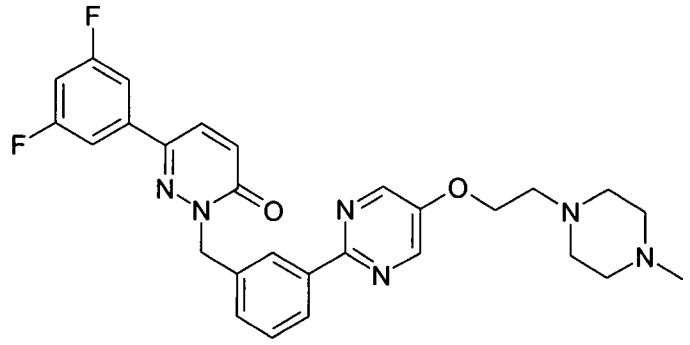
hydrochloride, ESI 490;

6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-one



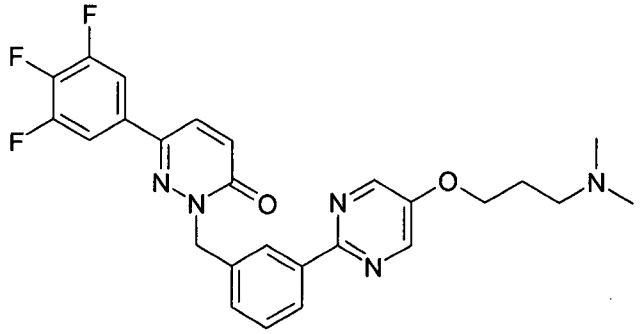
"A56";

6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-{5-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride,



"A57", ESI 519;

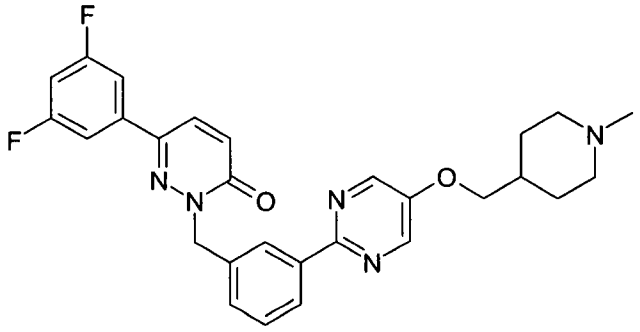
2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one



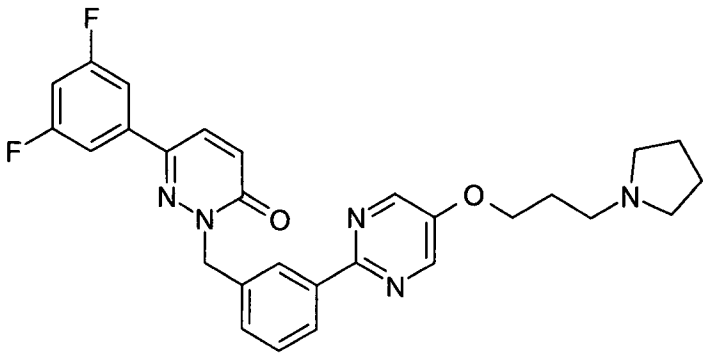
"A60";

2-{3-[5-(2-dimethylaminoethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A64") hydrochloride, ESI 464;

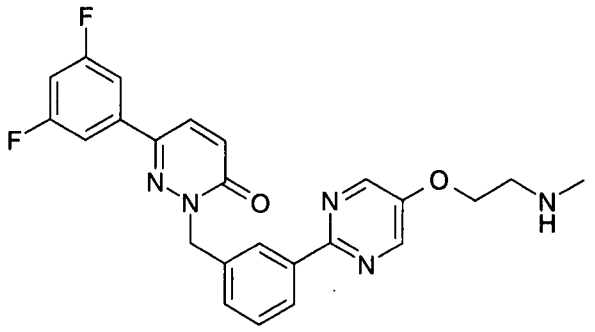
6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, ESI 504,



"A66";



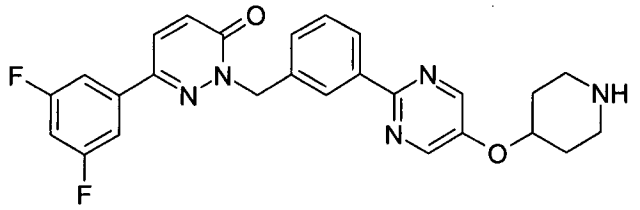
"A110";



"A111";

hydrochloride, ESI 450 (precursor BOC-protected compound);

6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one hydrochloride, ESI 476



"A102"

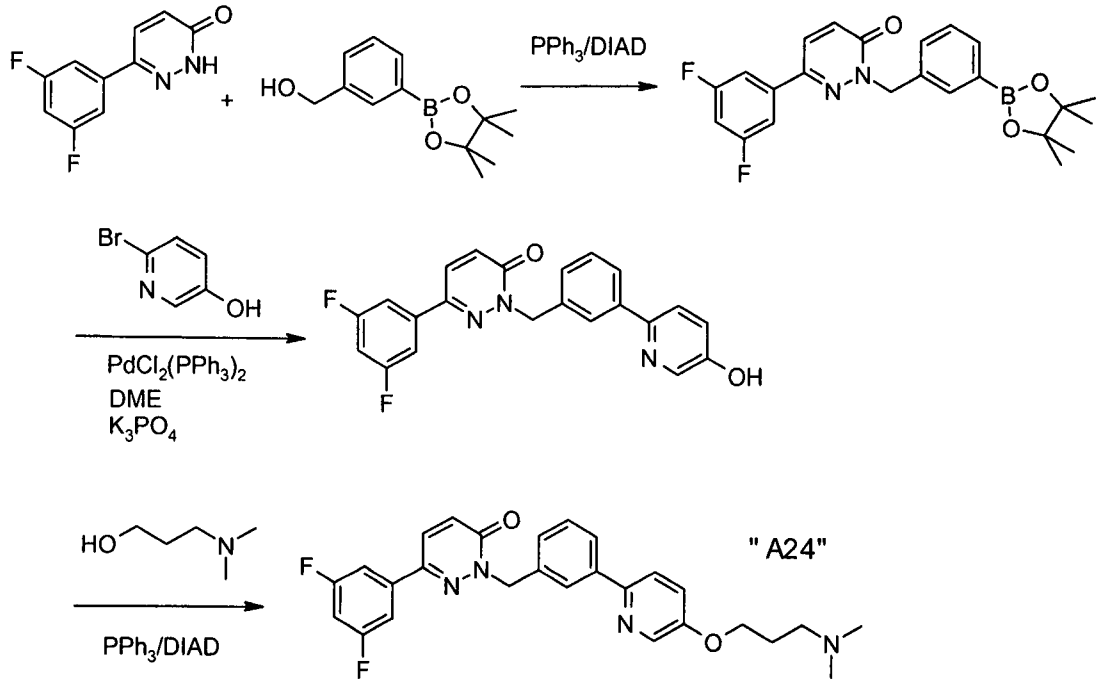
(precursor BOC-protected compound),

^{1}H-NMR spectrum of "A102" hydrochloride:

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

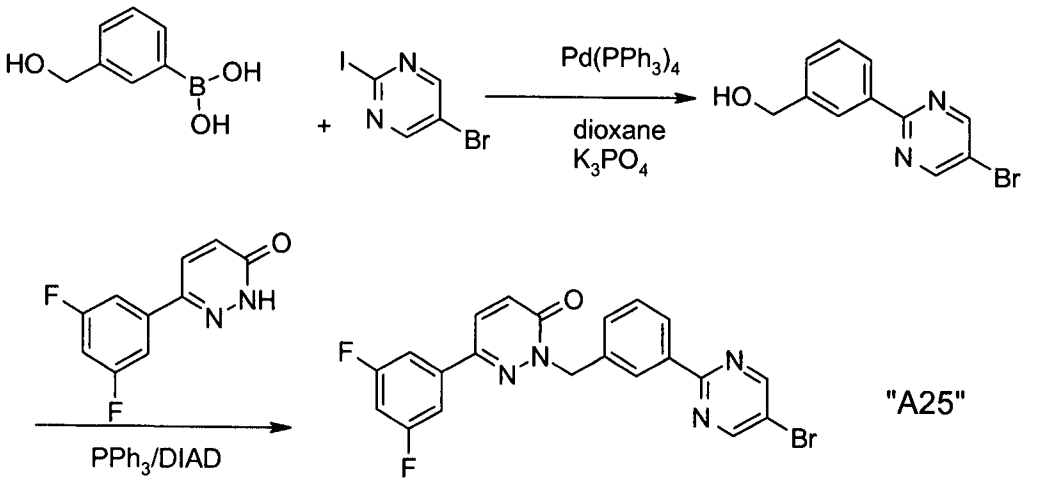
Example 11

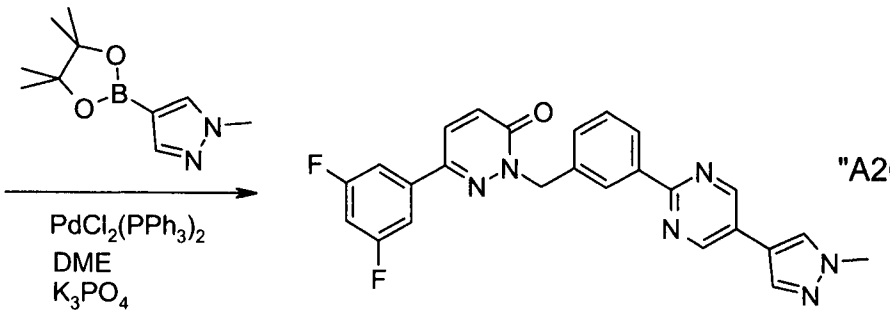
The preparation of 6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylamino-propoxy)pyridin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A24"), ESI 477, is carried out analogously to the following scheme



Example 12

The preparation of 2-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,5-difluoro-phenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A25") and 6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A26") is carried out analogously to the following scheme





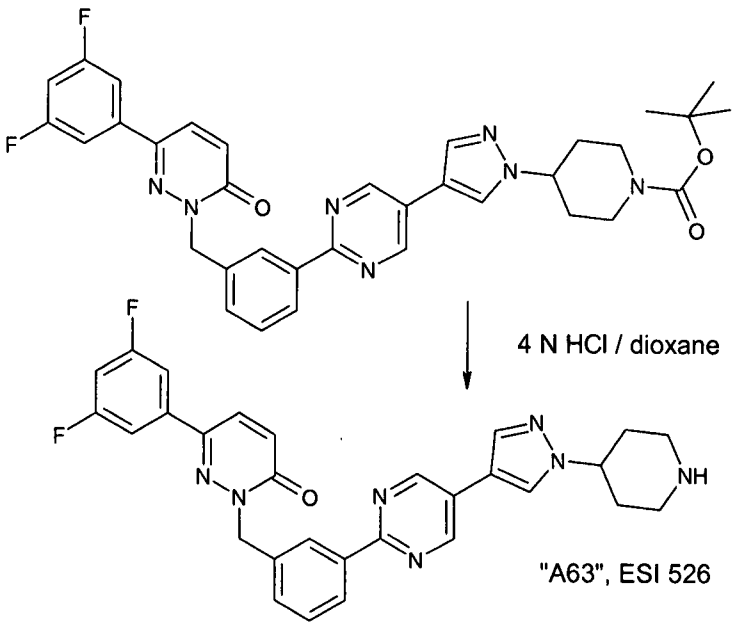
12.1 750 mg (0.65 mmol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium are added to a solution, kept under nitrogen, of 6.11 g (21.5 mmol) of 5-bromo-2-iodopyrimidine, 3.91 g (25.7 mmol) of 3-(hydroxymethyl)benzeneboronic acid and 9.11 g (42.9 mmol) of tripotassium phosphate trihydrate in 120 ml of dioxane and 14 ml of water, and the mixture is stirred at 90°C for 18 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature, tert-butyl methyl ether and water are added, and the mixture is filtered through kieselguhr. The organic phase of the filtrate is separated off, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/methanol as eluent: [3-(5-bromopyrimidin-2-yl)phenyl]methanol as pale-yellow crystals; ESI 265,267.

12.2 2.60 ml (13.2 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate are added dropwise to a suspension of 2.76 g (13.2 mmol) of 6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one, 2.49 g (8.83 mmol) of [3-(5-bromopyrimidin-2-yl)-

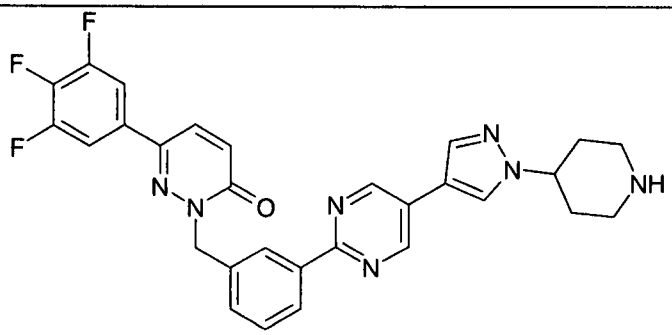
phenyl]methanol, and 3.47 g (13.2 mmol) of triphenylphosphine in 30 ml of THF, and the reaction mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated in vacuo, taken up in 2-propanol, heated to the boil and allowed to cool. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with 2-propanol and re-recrystallised from 2-propanol: 2-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A25") as colourless crystals; ESI 455,457; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] = 5.45 (s, 2H), 7.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.35 (tt, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 8.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.38 (bs, 1H), 9.06 (s, 2H).

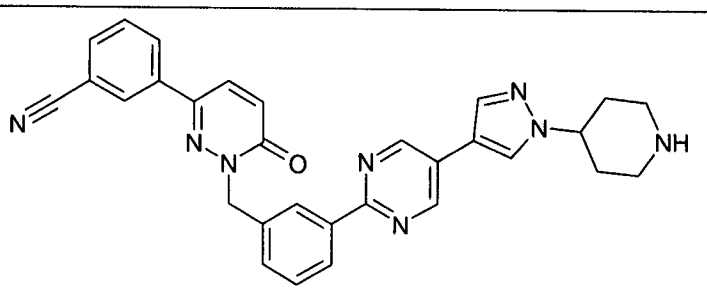
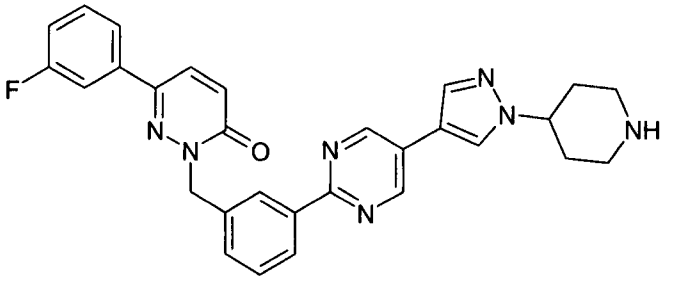
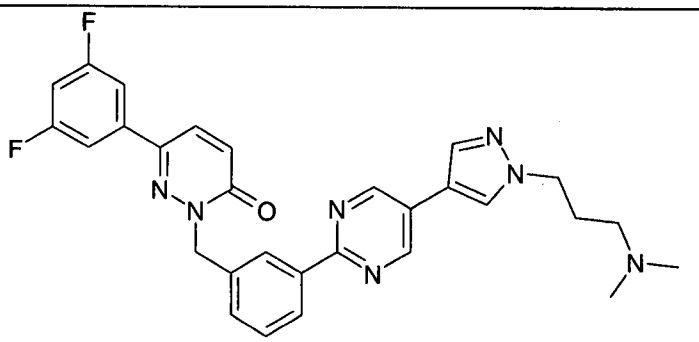
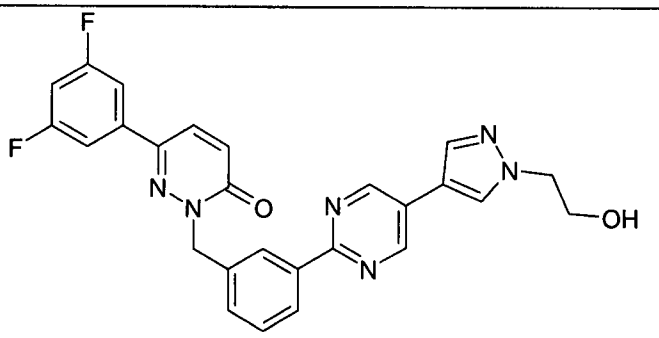
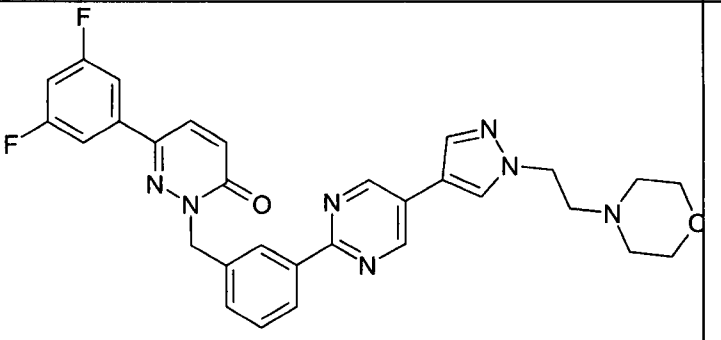
12.3 425 mg (2.0 mmol) of tripotassium phosphate trihydrate and 56.2 mg (0.08 mmol) of bis(triphenylphosphine)palladium chloride are added to a solution, kept under nitrogen, of 455 mg (1.00 mmol) of 2-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one and 229 mg (1.10 mmol) of 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole in 10 ml of 1,2-dimethoxyethane, and the mixture is stirred at 80°C for 18 hours, during which a grey precipitate forms. The reaction mixture is diluted with water and filtered. The residue is chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/methanol as eluent: 6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A26") as colourless crystals; ESI 457; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.80 (s, 3H), 5.44 (s, 2H), 7.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.29 (tt, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.45 (bs,1H), 9.11 (s, 2H).

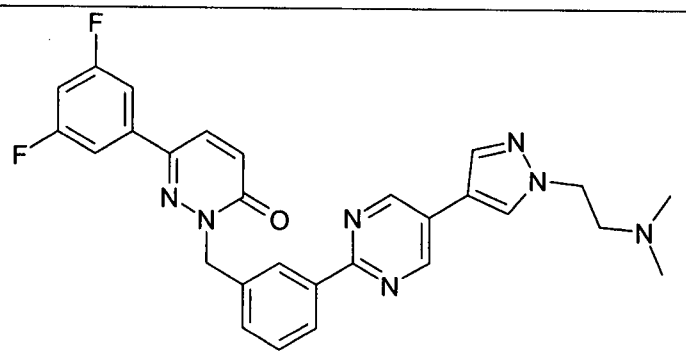
The following compounds are obtained analogously:



"A63": ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.81 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.15 (bs, 1H), 2.61 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 7.16 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (tt, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.46 (bs,1H), 8.48 (s, 1H), 9.14 (s, 2H);

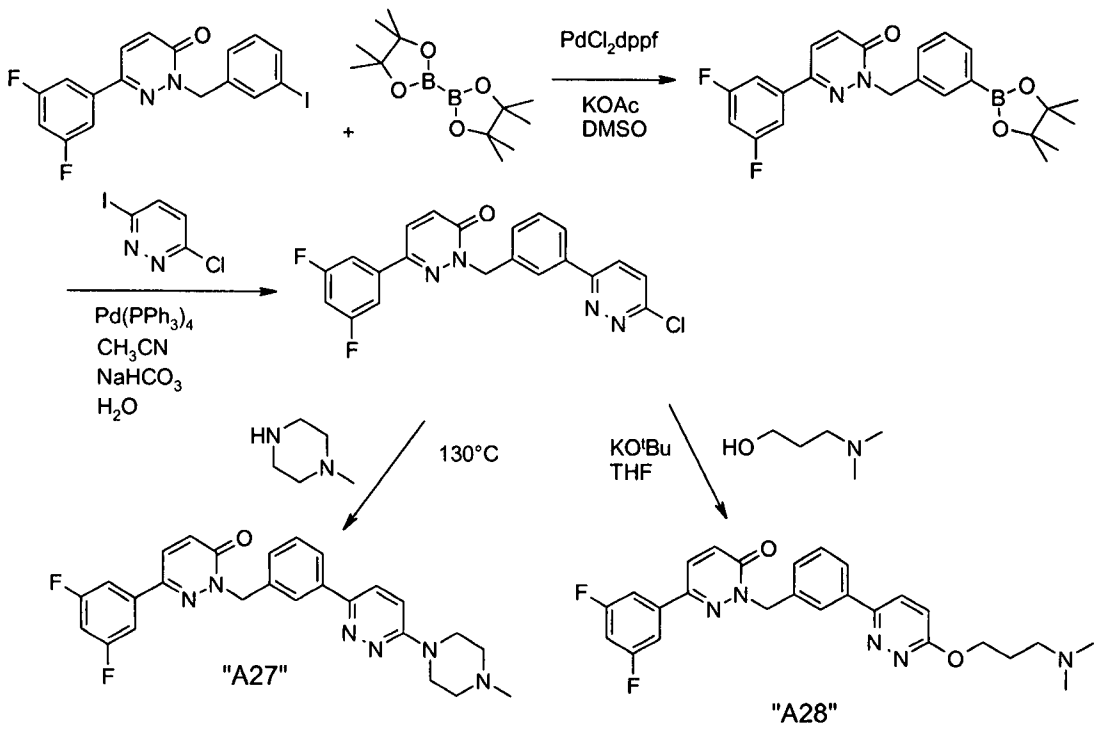
Compound No.	Name and/or structure	ESI $[M+H]^+$	HPLC (Rt in min) method
"A103"			

"A104"			
"A105"			
"A106"			
"A107"			
"A108"			

"A109"			

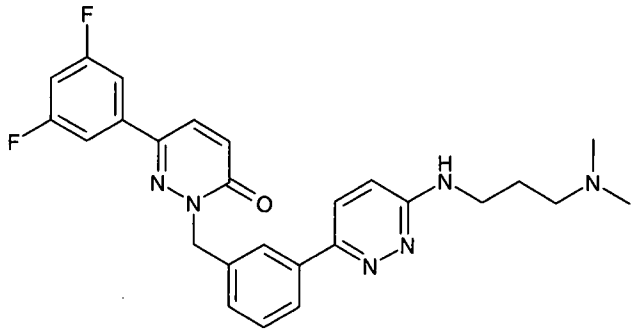
Example 13

The preparation of 6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyridazin-3-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A27") and 6-(3,5-difluoro-phenyl)-2-{3-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridazin-3-yl]benzyl}-2H-pyri-dazin-3-one ("A28") is carried out analogously to the following scheme



The following compounds are obtained analogously

6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[6-(3-dimethylaminopropylamino)pyridazin-3-yl]benzyl}pyridazin-3-one ("A67") hydrochloride, ESI 477,

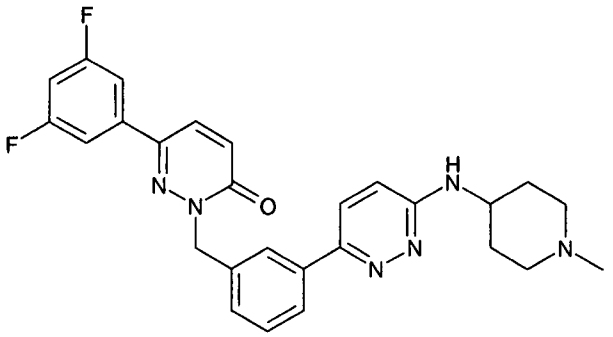


"A67";

6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[6-(2-dimethylaminoethylamino)pyridazin-3-yl]benzyl}pyridazin-3-one ("A68") hydrochloride, ESI 463;

6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[6-(4-dimethylaminobutylamino)pyridazin-3-yl]benzyl}pyridazin-3-one ("A69");

6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[6-(1-methylpiperidin-4-ylamino)pyridazin-3-yl]benzyl}pyridazin-3-one

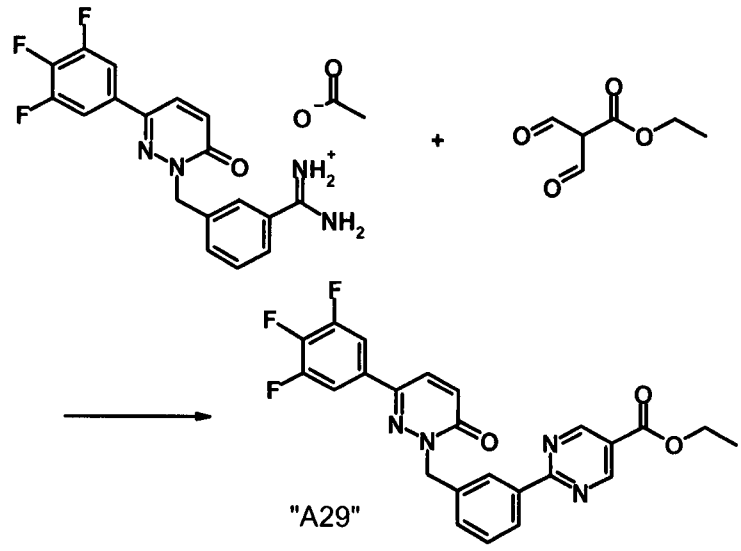


"A70".

Example 14

The preparation of ethyl 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidine-5-carboxylate ("A29") is carried out analo-

gously to the following scheme

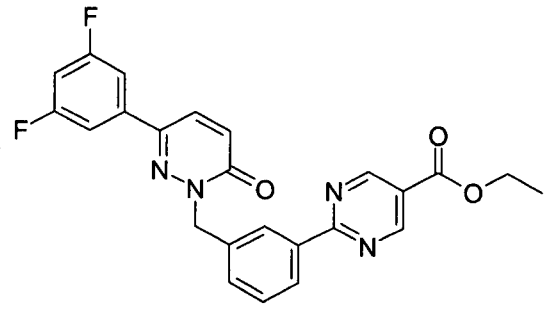


"A29"

4.7 g (11.23 mmol) of 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]benzamidinium acetate are suspended in 40 ml of pyridine, and 2.4 g (16.85 mmol) of ethyl 2-formyl-3-oxopropionate (prepared in accordance with S.H. Berz et al., Journal of Organic Chemistry 1982, *47*, 2216) are added, and the mixture is stirred at 80°C for 4 h. A further 500 mg (3.47 mmol) of ethyl 2-formyl-3-oxopropionate are subsequently added, and the mixture is stirred at 80°C for 1 h. The reaction mixture is stirred into 400 ml of water, and the precipitate is filtered off with suction, washed a number of times with water and dried in a drying cabinet. Yield: 4.43 g of "A29" (76%), Rt = 3.58 min (method B), ESI 467.

The following compounds are obtained analogously

ethyl 2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}pyrimidine-5-carboxylate



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

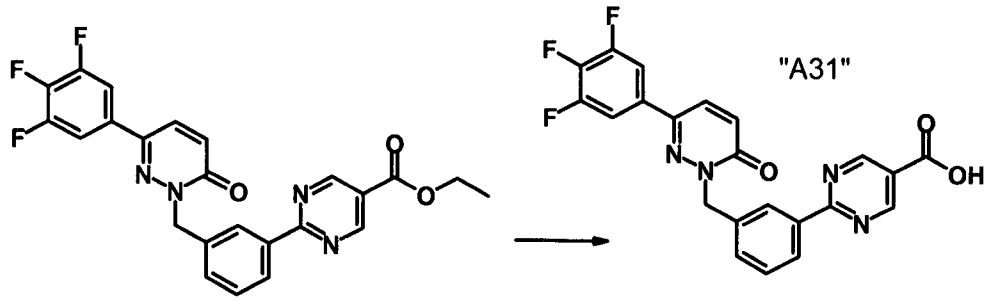
Preparation of 6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-hydroxymethylpyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A101")

1 g (2.43 mmol) of 2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-yl-methyl]phenyl}pyrimidine-5-carbaldehyde [preparation Example 7] is suspended in 15 mol of ethanol and 15 ml of THF. The reaction mixture is cooled to 5°C, 374 mg (9.89 mmol) of sodium borohydride are added, and the mixture is brought to room temperature over the course of 30 min. The reaction mixture is poured into a mixture of ice/water/1 N HCl (1:1:1). The precipitated product is filtered off with suction and dried in a drying cabinet.

Yield: 960 mg, white solid "A101", ESI 407.

Example 15

The preparation of 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-yl-methyl]phenyl}pyrimidine-5-carboxylic acid ("A31") is carried out analogously to the following scheme



3.4 g (7.29 mmol) of ethyl 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidine-5-carboxylate are dissolved in 300 ml of THF and 30 ml of water, and 713 mg (29.2 mmol) of lithium hydroxide are added. The reaction mixture is refluxed for 4 h and cooled to room temperature, and the organic solvent is removed by distillation in a rotary evaporator. 300 ml of water and 30 ml of THF are added to the residue, and conc. HCl is slowly added dropwise to this solution with stirring until the reaction is strongly acidic. The precipitate formed is filtered off with suction, washed with copious water and dried in a vacuum drying cabinet.

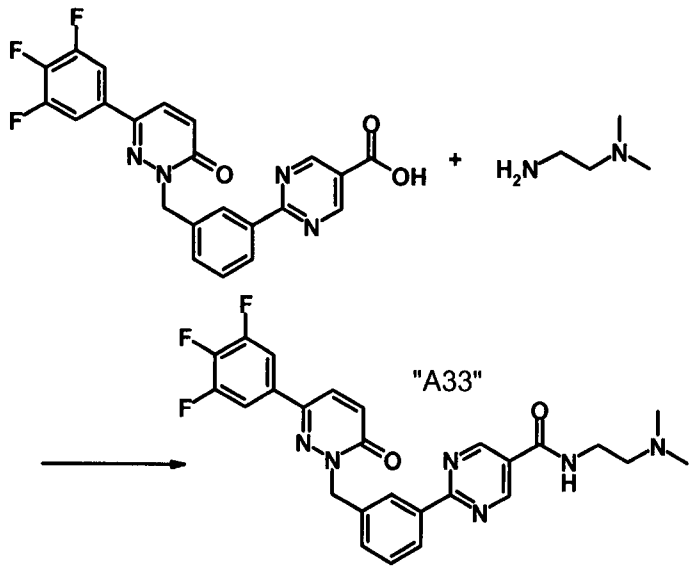
Yield: 2.87 g of "A31", Rt = 3.06 min (method B), ESI 439.

The following compound is obtained analogously

2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}-pyrimidine-5-carboxylic acid ("A32"), ESI 421.

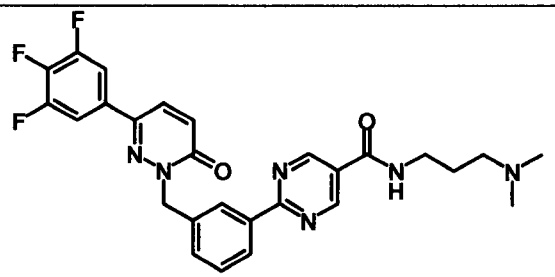
Example 16

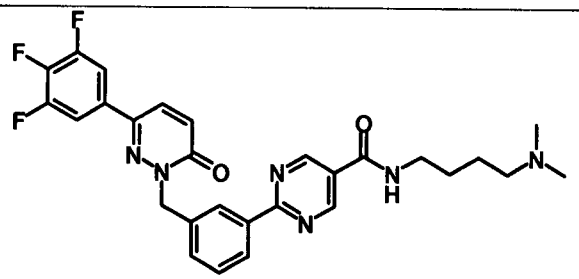
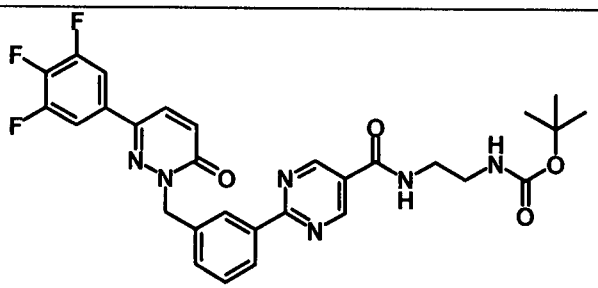
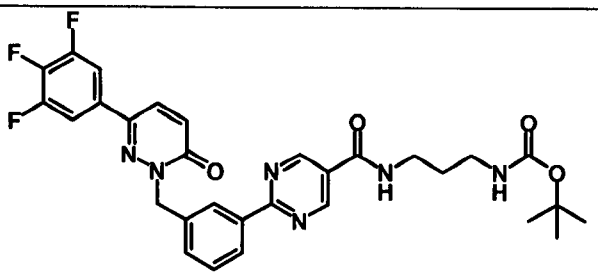
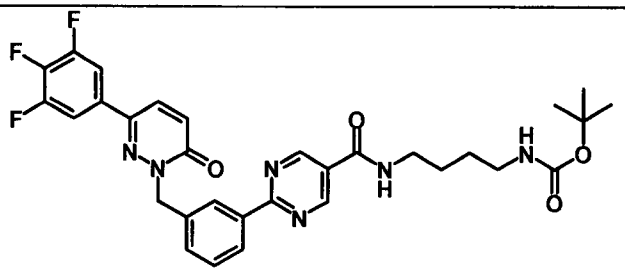
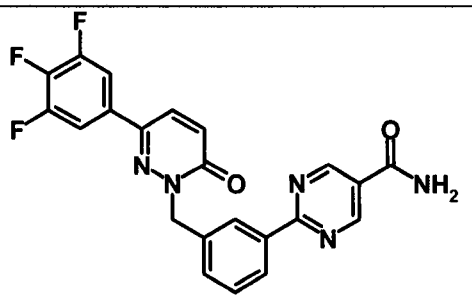
The preparation of N-(2-dimethylaminoethyl)-2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidine-5-carboxamide ("A33") is carried out analogously to the following scheme

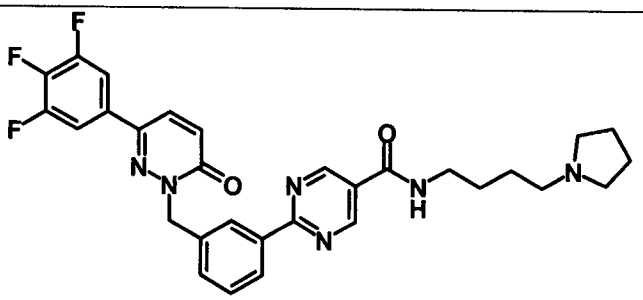
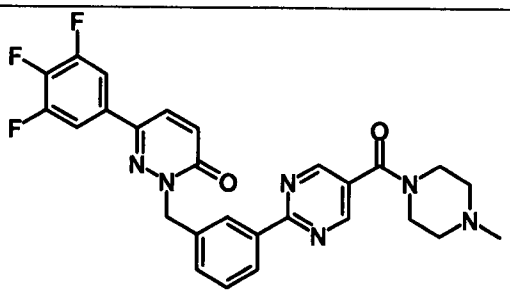
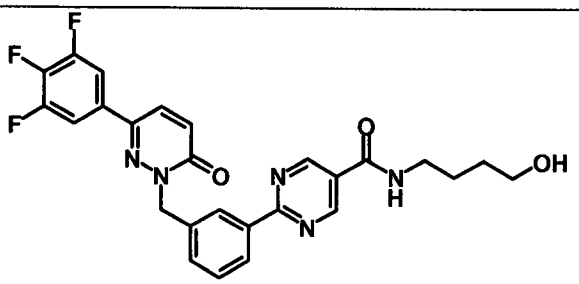
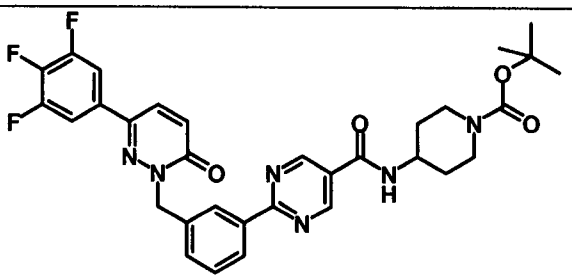
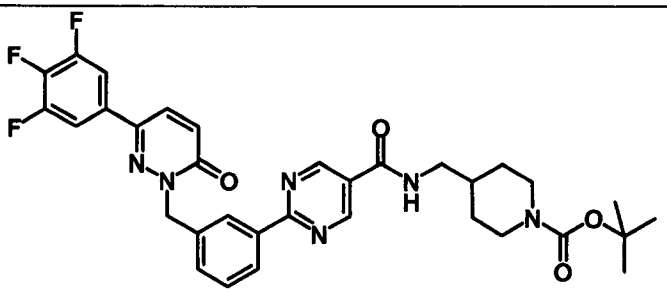


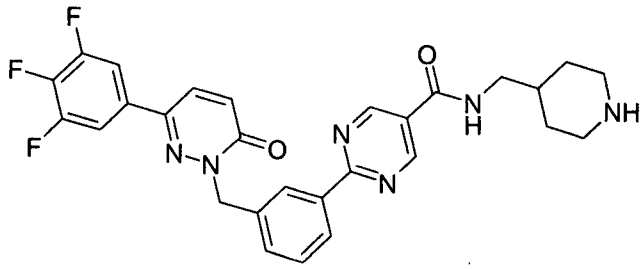
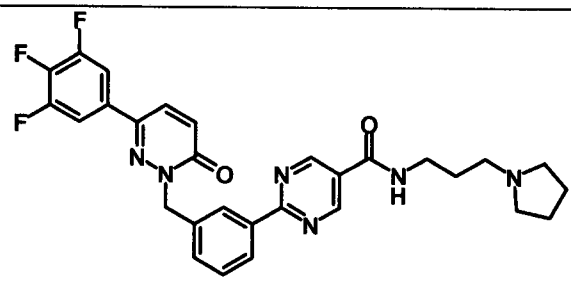
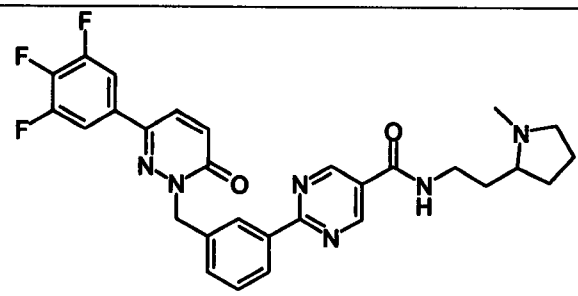
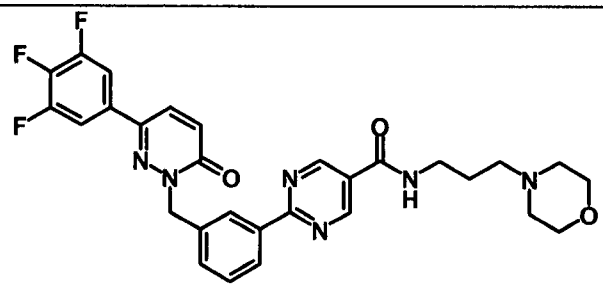
150 mg (0.334 mmol) of 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidine-5-carboxylic acid are dissolved in 2 ml of DMF, and 75 µl (0.67 mmol) of 4-methylmorpholine, 97 mg (0.50 mmol) of EDCI and 60 mg (0.43 mmol) of HOBt are added. 47 µl (0.43 mmol) of *N,N*-dimethylaminoethylenediamine are added, and the reaction mixture is stirred at room temperature for 18 h. The reaction solution is separated directly by means of preparative HPLC.
Yield: 124 mg of "A33" trifluoroacetate; Rt = 2.63 (method B); ESI 509.

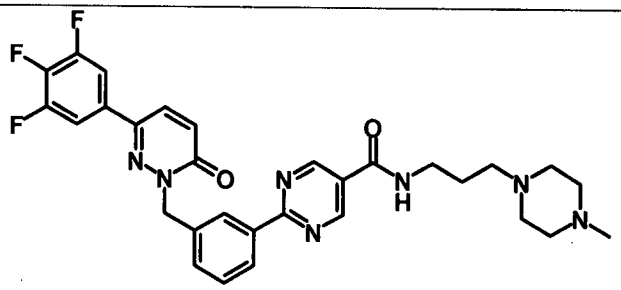
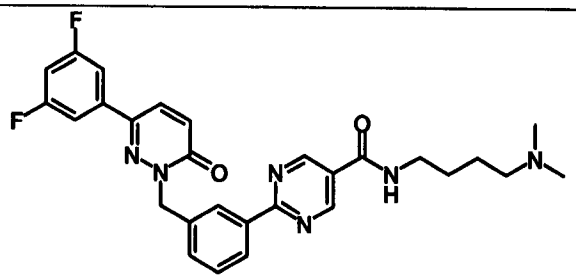
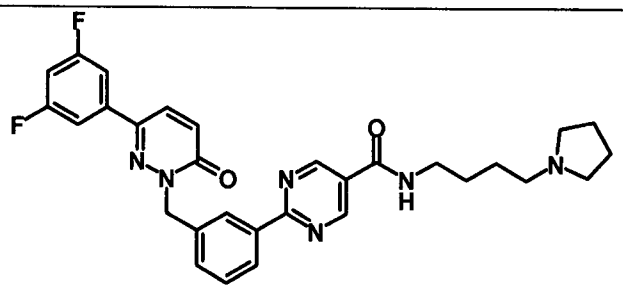
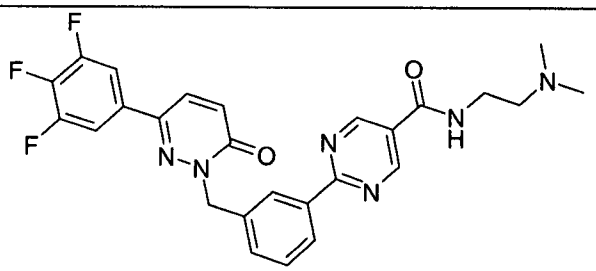
The following compounds are obtained analogously

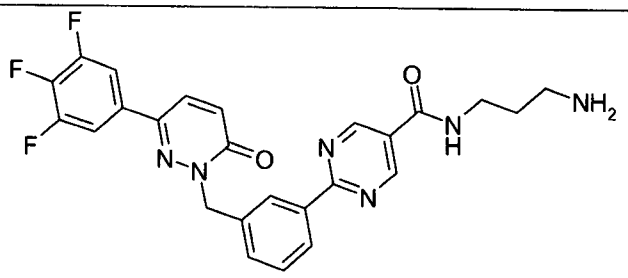
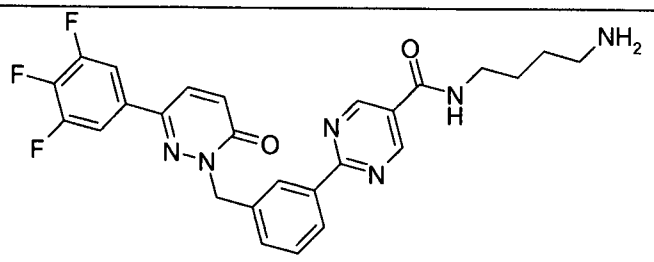
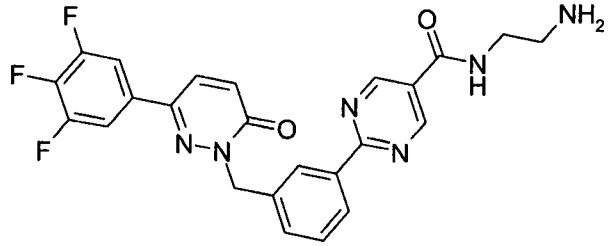
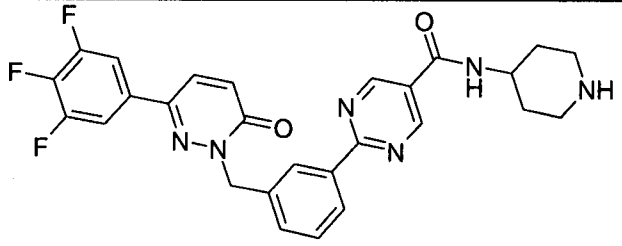
Compound No.	Name and/or structure	ESI $[M+H]^+$	HPLC (Rt in min) method
"A34"	 trifluoroacetate	523	2.64 B

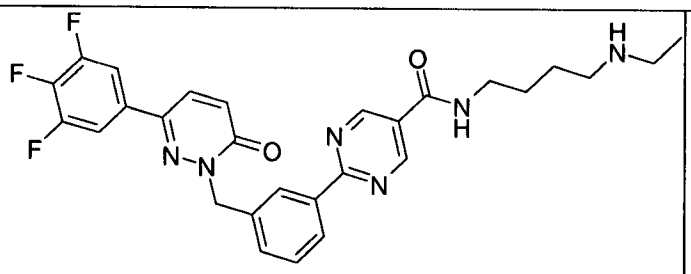
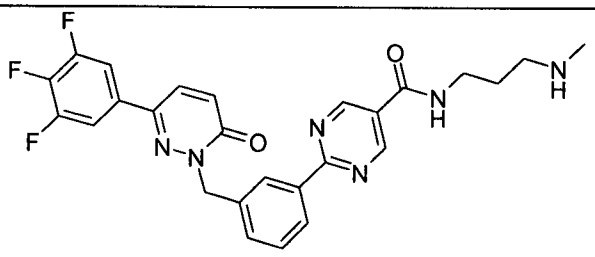
"A35"	 trifluoroacetate	537	2.66 B
"A36"		581	3.28 B
"A37"		595	3.34 B
"A38"		609	3.36 B
"A39"		438	2.90 B

"A40"	 trifluoroacetate	562	2.72 B
"A41"	 trifluoroacetate	521	2.63 B
"A42"		510	2.91 B
"A43"		621	3.48 B
"A44"		657 (M+Na)	3.51 B

"A44a"	from "A44" using TFA/dioxane:  trifluoroacetate	535	
"A45"	 trifluoroacetate	549	2.68 B
"A46"	 trifluoroacetate	549	2.68 B
"A47"	 trifluoroacetate	565	2.65 B

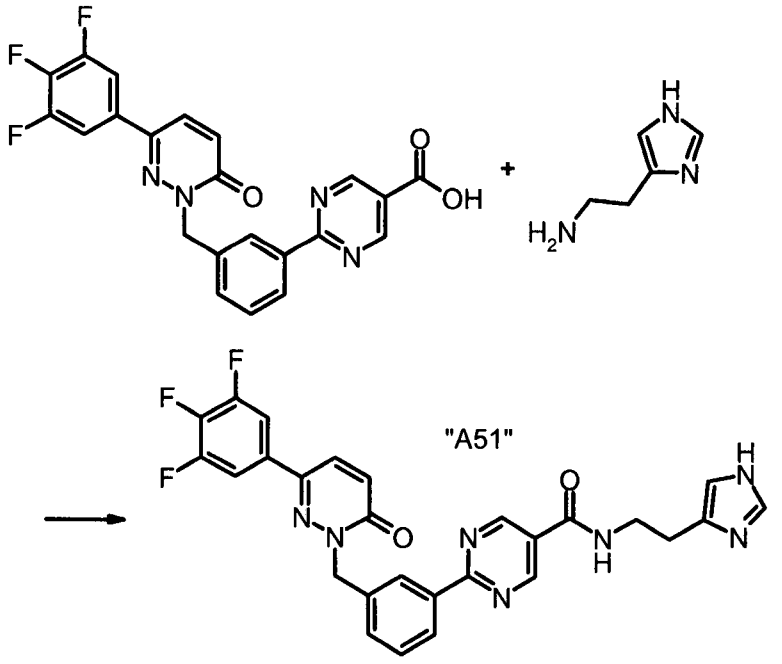
"A48"	 trifluoroacetate	578	2.50 B
"A49"	 trifluoroacetate	519	2.60 B
"A50"	 trifluoroacetate	544	2.64 B
"A71"	 trifluoroacetate	509	

"A72"	 trifluoroacetate (obtainable from Boc-protected precursor)	495	
"A73"	 trifluoroacetate (obtainable from Boc-protected precursor)	509	
"A74"	 trifluoroacetate (obtainable from Boc-protected precursor)	481	
"A84"	 trifluoroacetate (obtainable from Boc-protected precursor)	521	

"A90"	 trifluoroacetate (obtainable from Boc-protected precursor)	537	
"A92"	 trifluoroacetate (obtainable from Boc-protected precursor)	509	

Example 17

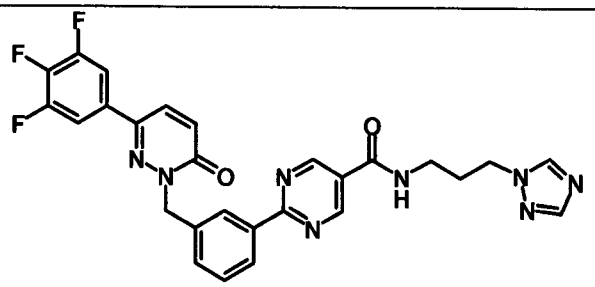
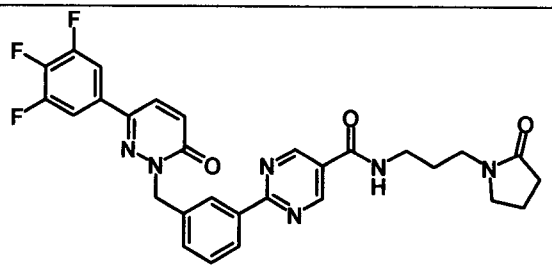
The preparation of N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidine-5-carboxamide ("A51") is carried out analogously to the following scheme



150 mg (0.334 mmol) of 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidine-5-carboxylic acid are dissolved in 2 ml of DMF, and 75 µl (0.67 mmol) of 4-methylmorpholine, 97 mg (0.50 mmol) of EDCI and 60 mg (0.43 mmol) of HOBt are added. 51 mg (0.44 mmol) of histamine are added, and the reaction mixture is stirred at room temperature for 18 h. Water is added to the reaction mixture, and the resultant precipitate is filtered off with suction. Acetonitrile is added to the residue, which is again filtered off with suction, and the residue is dried in vacuo.

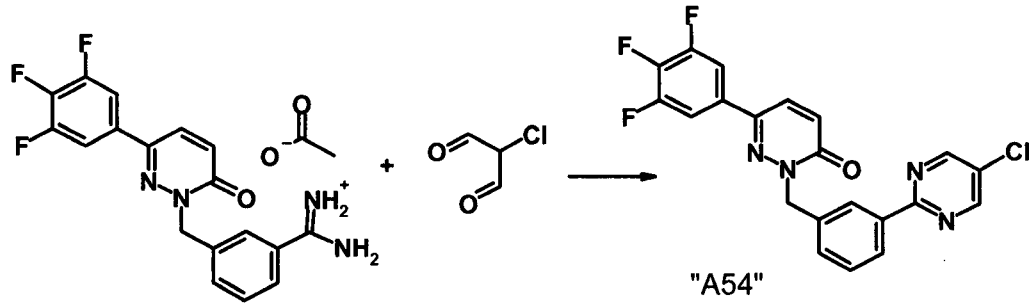
Yield: 127 mg of "A51", Rt = 2.63 min (method B), ESI 532.

The following compounds are obtained analogously

Compound No.	Name and/or structure	ESI $[M+H]^+$	HPLC (Rt in min) method
"A52"		547	2.85 B
"A53"		563	2.99 B

Example 18

The preparation of 2-[3-(5-chloropyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A54") is carried out analogously to the following scheme



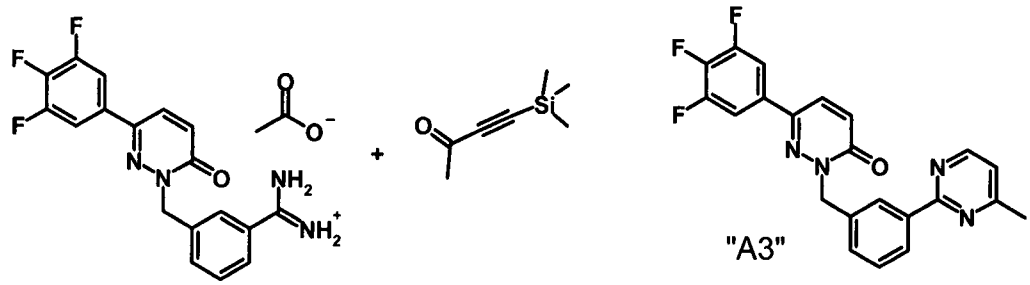
"A54"

250 mg (0.60 mmol) of 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]benzamidinium acetate are suspended in 3 ml of pyridine, 74 mg (0.66 mmol) of 2-chloromalonaldehyde are added, and the mix-

ture is stirred at 90°C for 15 h. The reaction mixture is evaporated, and the residue is purified by means of preparative HPLC, giving "A54".

Example 19

The preparation of 2-[3-(4-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A3") is carried out analogously to the following scheme

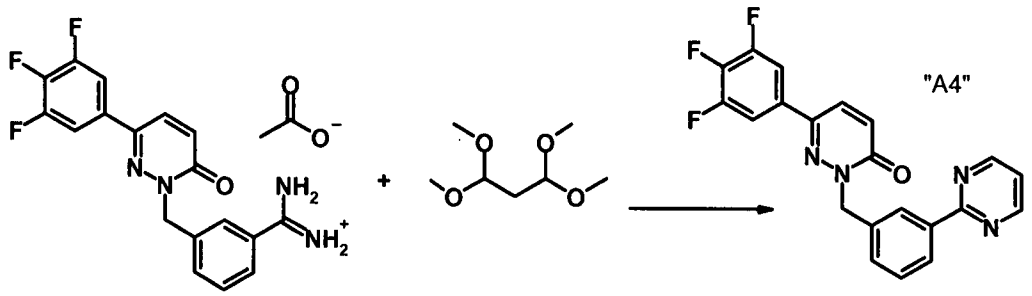


150 mg (0.36 mmol) of 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]benzamidinium acetate and 99.5 mg (0.72 mmol) of potassium carbonate are suspended in 5 ml of acetonitrile, 42 mg (0.3 mmol) of 4-trimethylsilyl)-3-butyn-2-one are added, and the mixture is heated in a microwave reactor at 120°C for 45 min (Emrys optimiser). The reaction mixture is filtered and evaporated, and the residue is purified by means of preparative HPLC.

Yield: 16 mg of "A3", white solid, Rt = 3.38 min (method B), ESI-MS: 408.

Example 20

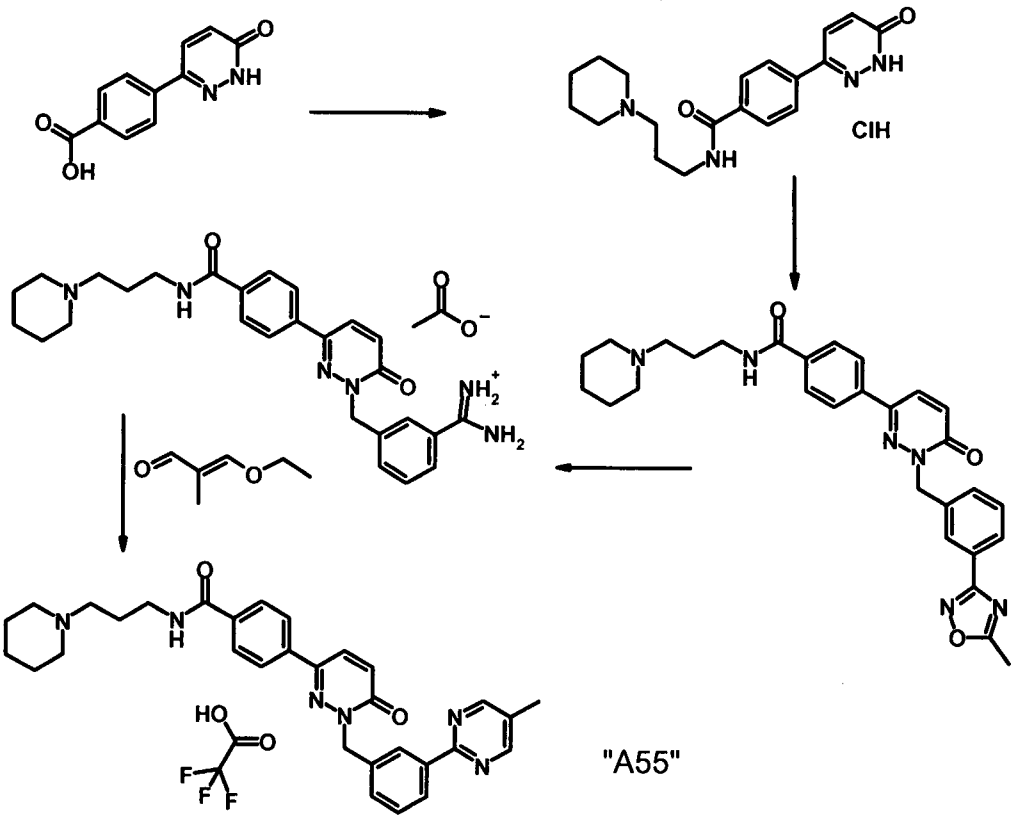
The preparation of 2-(3-pyrimidin-2-ylbenzyl)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A4") is carried out analogously to the following scheme



150 mg (0.36 mmol) of 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]benzamidinium acetate and 1.1 ml (6.6 mmol) of 1,1,3,3-tetramethoxypropane are stirred at 175°C for 1 h. The reaction mixture is purified directly by means of preparative HPLC.
Yield: 23 mg of "A4", white solid; Rt = 3.28 min (method B); ESI-MS: 395.

Example 21

The preparation of 4-{1-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}-N-(3-piperidin-1-ylpropyl)benzamide ("A55") is carried out analogously to the following scheme

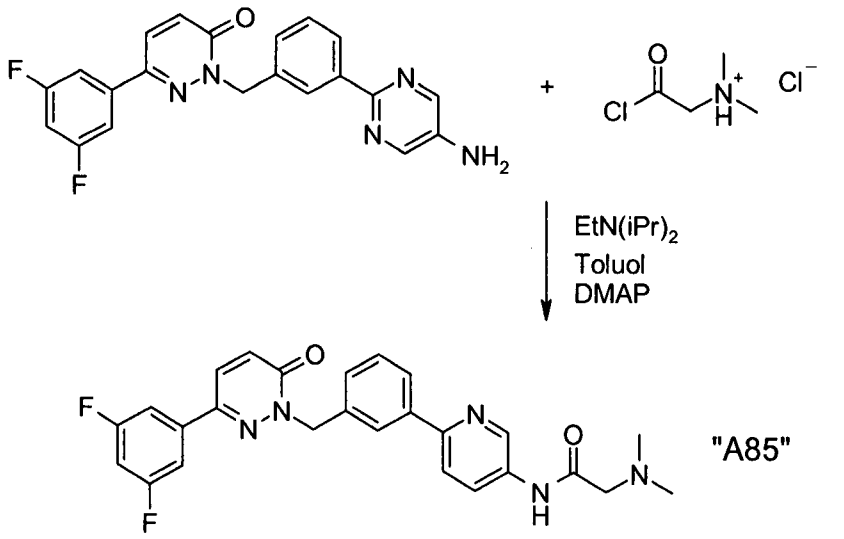


1.5 g (6.94 mmol) of 4-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzoic acid (preparation according to DE 10010422) are dissolved in 20 ml of DMF, 1.18 g (8.33 mmol) of 3-piperidinopropylamine, 1.56 ml (13.9 mmol) of 4-methylmorpholine, 2.7 g (13.9 mmol) of EDCI and 967 mg (6.94 mmol) of HOBt are added, and the mixture is stirred at room temperature for 18 h. The DMF is removed by distillation, and 2 M NaOH is added to the residue. The mixture is evaporated, and 100 ml of THF are added, the mixture is stirred for 1 h and filtered, 50 ml of ether are added, and 10 ml of 4 N HCl in dioxane are added. An oil forms in the process, the supernatant is decanted off, ether is again added, and the supernatant is decanted again. 30 ml of isopropanol are added to the oily residue. After 3 days, crystals form, which are filtered off with suction, washed with isopropanol and dried.

Yield: 500 mg of "A55", Rt = 1.70 min, ESI 341.

Example 22

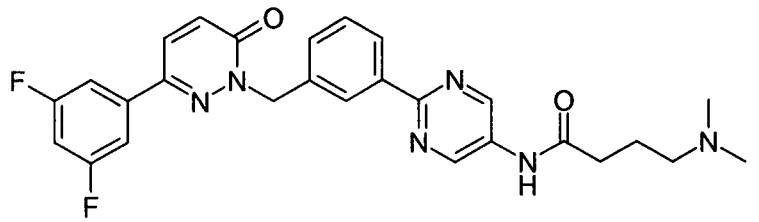
The preparation of N-(2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)-2-dimethylaminoacetamide ("A85") is carried out analogously to the following scheme



trifluoroacetate, ESI 477.

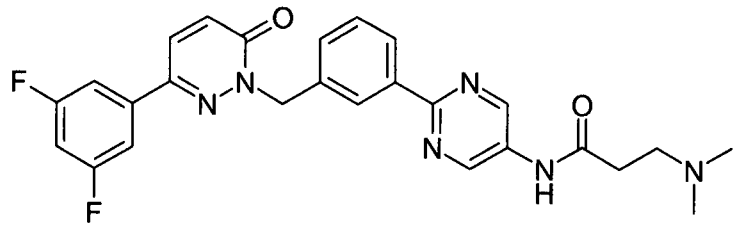
The following compounds are obtained analogously

N-(2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}pyrimidin-5-yl)-4-dimethylaminobutyramide hydrochloride



"A87", ESI 505;

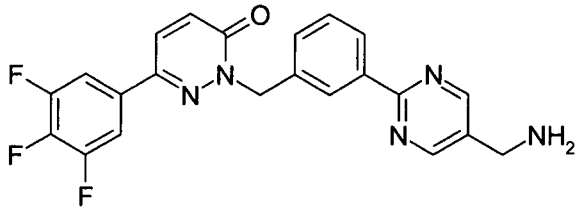
N-(2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}pyrimidin-5-yl)-3-dimethylaminopropionamide



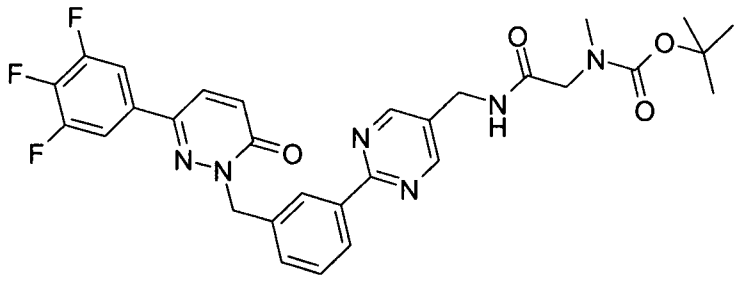
"A95", ESI 491.

Example 23

Reaction of

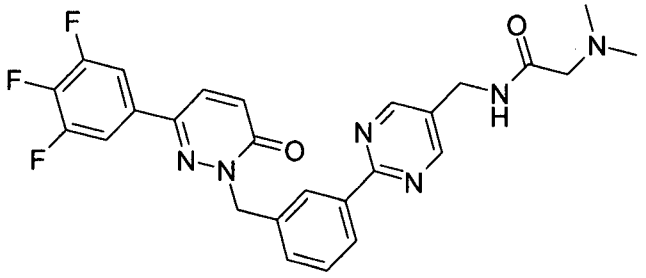


with Cl-CO-CH_2-N(CH_3)COO-tert-butyl under standard conditions and conventional work-up gives



"A88", ESI 595.

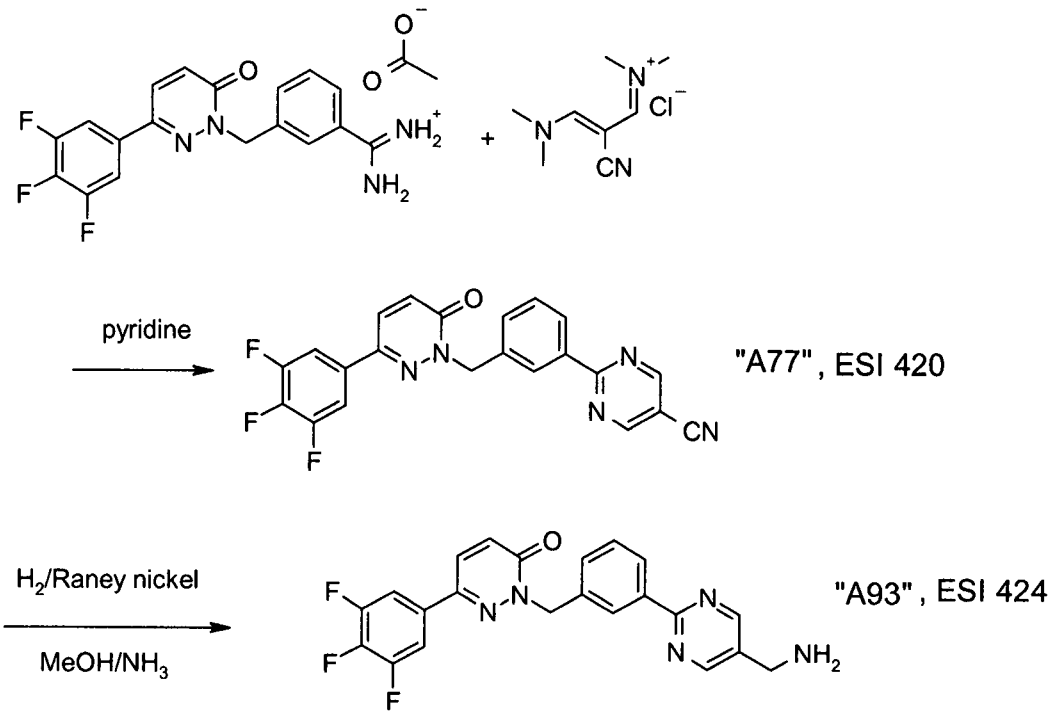
The following compound is obtained analogously



"A89", ESI 509.

Example 24

The preparation of 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidine-5-carbonitrile ("A77") and of 2-[3-(5-aminomethylpyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A93") is carried out analogously to the following scheme



24.1 3.5 g (18.6 mmol) of 3-dimethylamino-2-cyano-2-propen-1-yl-idene)dimethylammonium chloride (prepared analogously to US 3853946) are suspended in 60 ml of pyridine, and 7.8 g (18.6 mmol) of 3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]benzamidinium acetate are added. The suspension is stirred at 100°C for 4 hours. After cooling to room temperature, the mixture is stirred into 300 ml of water, and the crystals are filtered off with suction and washed with water. The solid is dried in a vacuum drying cabinet;

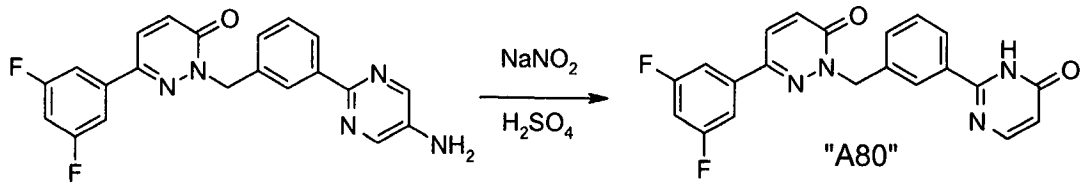
Yield: 6.14 g of "A77", beige crystals;

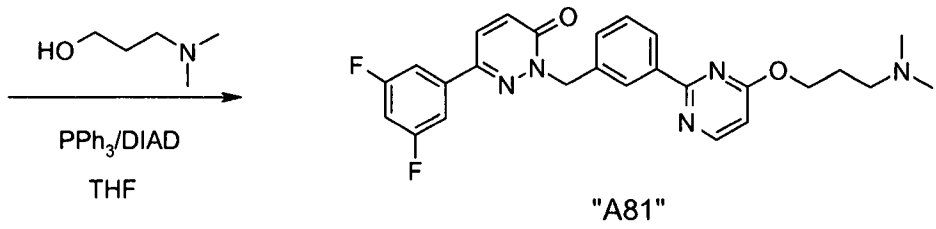
HPLC: Rt = 3.34 min (method C); LC-MS: 420 (M+H).

24.2 2.9 g (6.9 mmol) of 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidine-5-carbonitrile ("A77") are dissolved in 60 ml of THF and 60 ml of methanol, and 2 g of Raney nickel are added. The mixture is subsequently hydrogenated at atmospheric pressure under a hydrogen atmosphere for 6 h. The catalyst is filtered off with suction and washed with THF, and the filtrate is evaporated.
Yield: 2.9 g of "A93", pale-yellow solid; HPLC: 2.53 min (method C); LC-MS: 424 (M+H).

Example 25

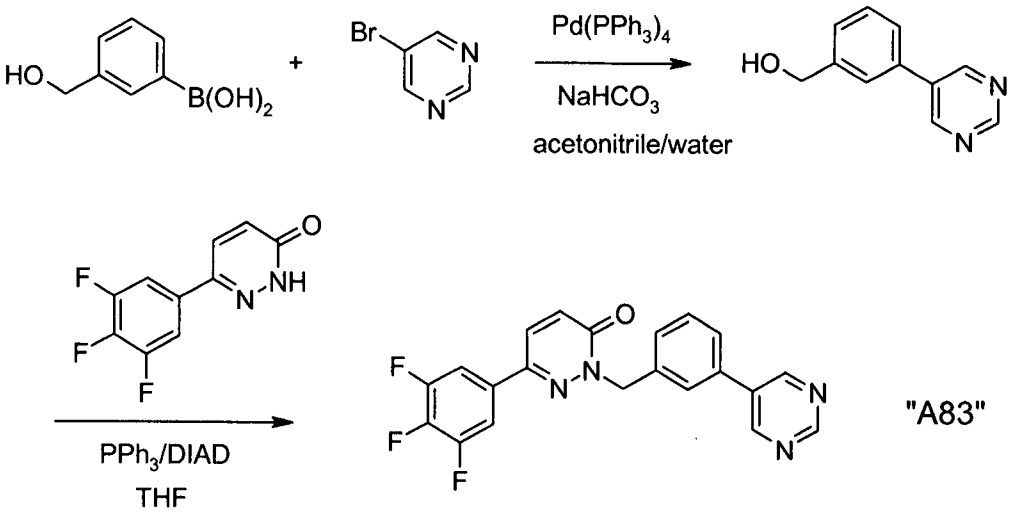
The preparation of 6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A80"), ESI 393, and of 6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A81") hydrochloride, ESI 478, is carried out analogously to the following scheme





Example 26

The preparation of 2-(3-pyrimidin-5-ylbenzyl)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A83"), ESI 395, is carried out analogously to the following scheme



"A83"

The following compounds are obtained analogously

2-[3-(6-methylpyridin-3-yl)benzyl]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A86"), ESI 408;

2-(3-pyridin-4-ylbenzyl)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A94"), ESI 394;

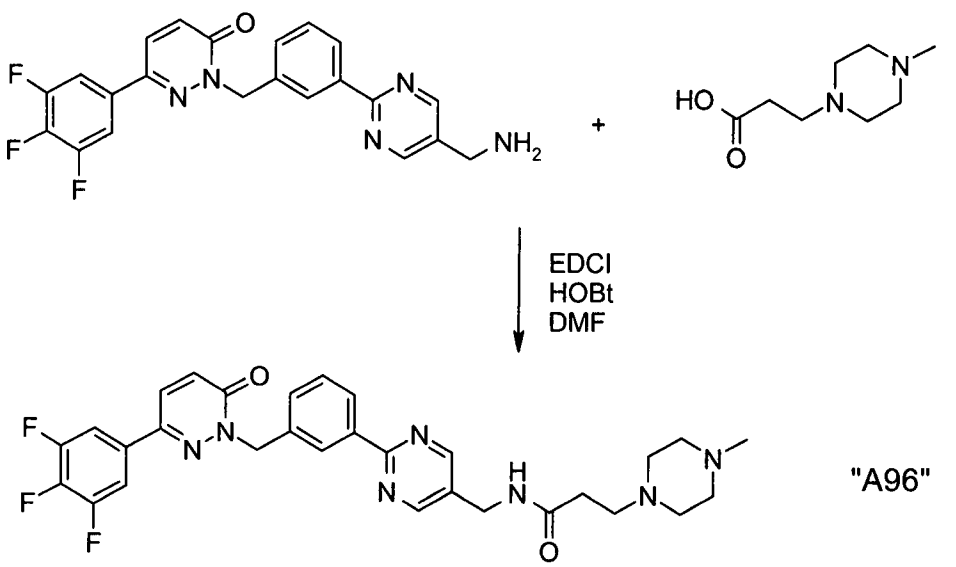
The synthesis of "A83", "A86" and "A94" can also be carried out analogously to Example 4.

Example 26a

The preparation of 2-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(2H-pyrazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-one ("A100"), ESI 345 is carried out analogously to Example 8.

Example 27

The preparation of 3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-ylmethyl)-propionamide ("A96"), ESI 578, is carried out analogously to the following scheme



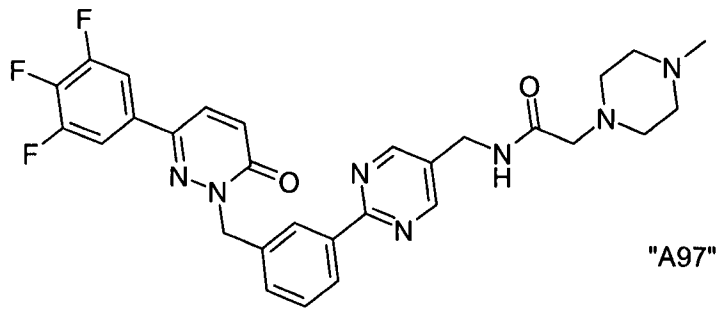
169 mg (0.4 mmol) of 2-[3-(5-aminomethylpyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one and 83 mg (0.48 mmol) of 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propanoic acid are suspended in 2 ml of DMF, and 90 µl (0.8 mmol) of *N*-methylmorpholine, 116 mg (0.60 mmol) of EDCI and 72 mg (0.52 mmol) of HOBt are added, and the mixture is stirred at room temperature for 15 h. 10 ml of water are added to the reaction mixture, which is then extracted with ethyl acetate. The crude product is crystallised using ether.

Yield: 104 mg of "A96", beige solid; HPLC: Rt = 2.49 min

LC-MS: 578 (M+H).

The following compounds are obtained analogously

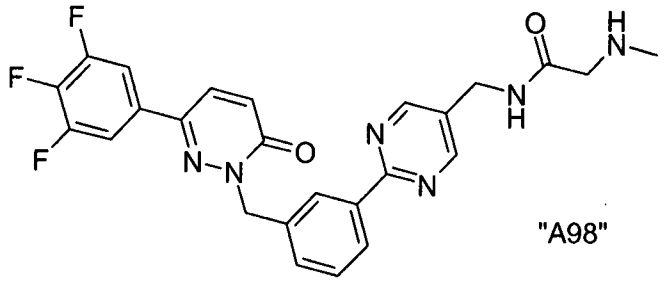
2-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-ylmethyl)acetamide, ESI 564,



"A97"

;

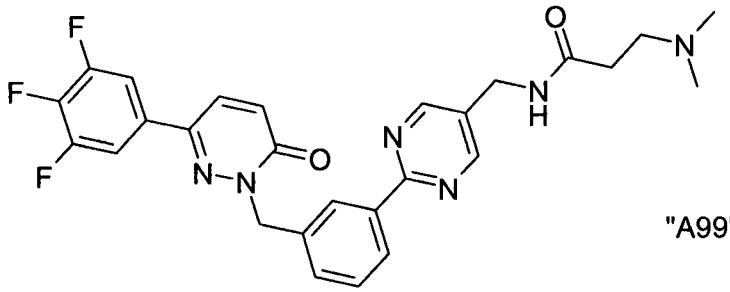
2-methylamino-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-ylmethyl)acetamide, trifluoroacetate, ESI 495



"A98"

;

3-dimethylamino-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-ylmethyl)propionamide ("A99") trifluoroacetate, ESI 523,

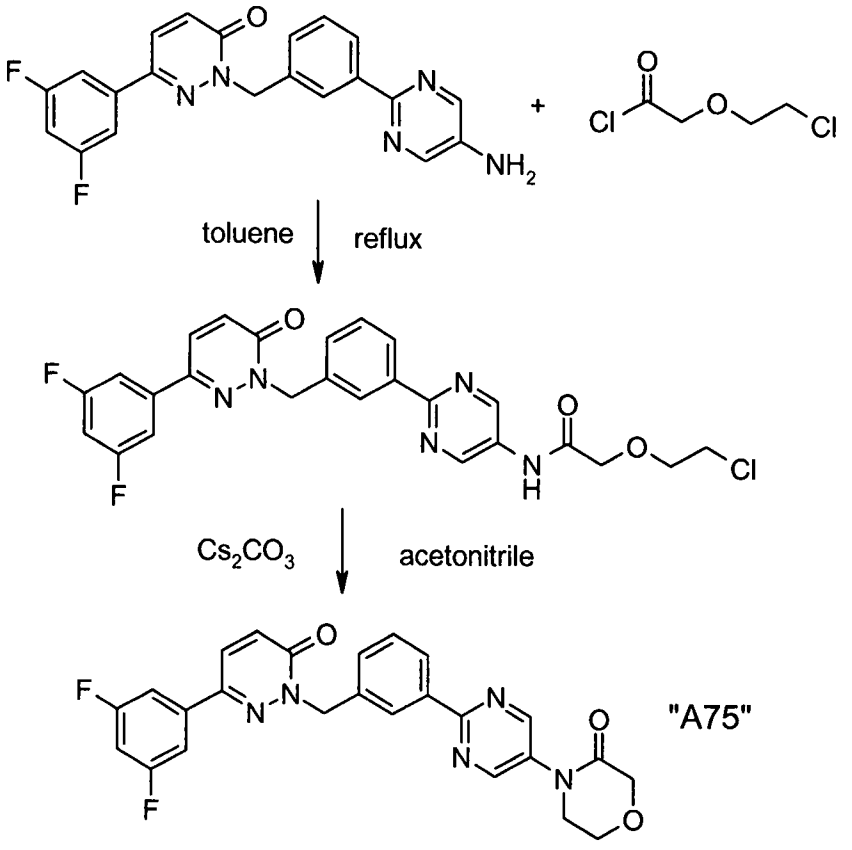


"A99"

Example 28

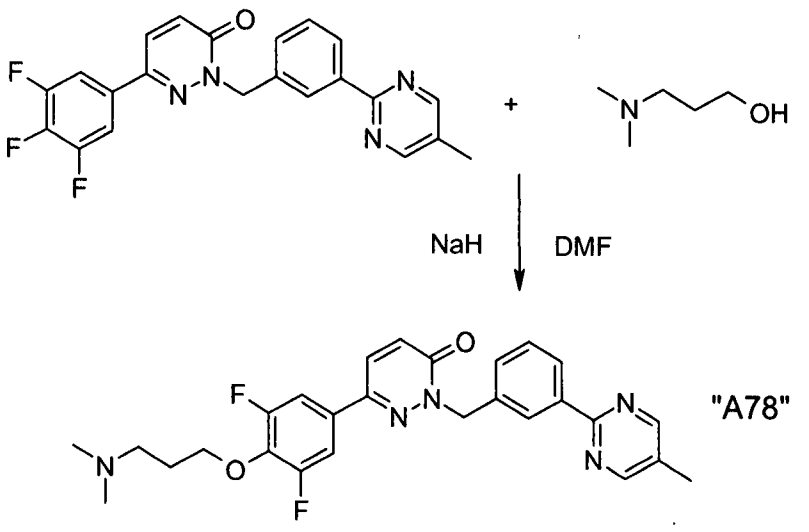
The preparation of

4-(2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}-pyrimidin-5-yl)morpholin-3-one ("A75")
is carried out analogously to the following scheme



Example 29

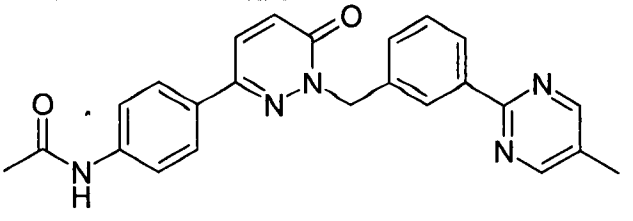
The preparation of 6-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3,5-difluorophenyl]-2-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A78") trifluoroacetate, ESI 492,
is carried out analogously to the following scheme

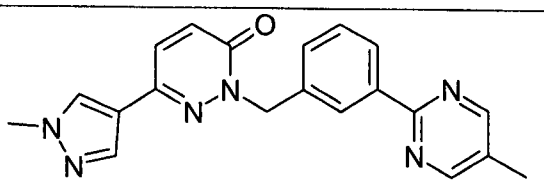


63 µl (0.54 mmol) of 3-dimethylaminopropan-1-ol is dissolved in 10 ml of DMF, and 22 mg (0.54 mmol) of sodium hydride in paraffin oil (60%) are added, and the mixture is stirred for 15 min. 200 mg (0.49 mmol) of 2-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one are subsequently added. After 2 h at room temperature, the reaction is terminated by addition of 2 ml of 1 N HCl. The solution is evaporated and purified by means of preparative HPLC.
Yield: 9 mg of "A78", Rt = 2.51 min (method C), LC-MS: 492 (M+H).

Example 30

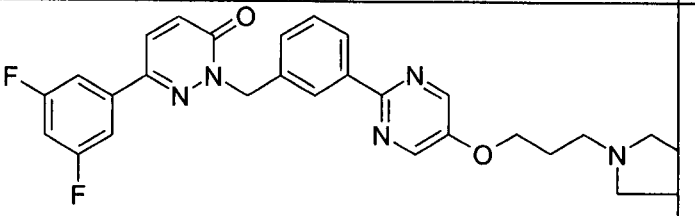
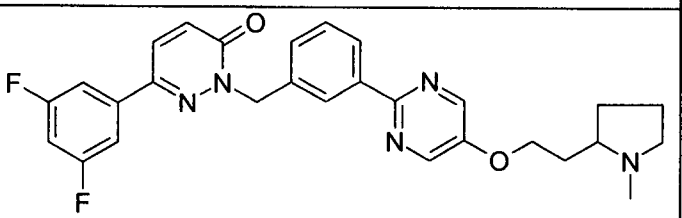
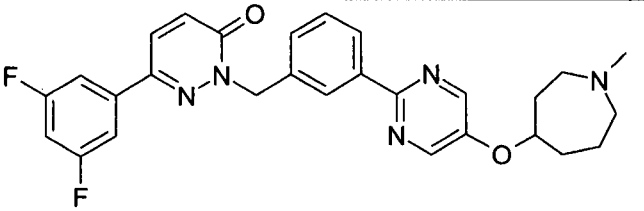
The following compounds are obtained analogously to Example 8

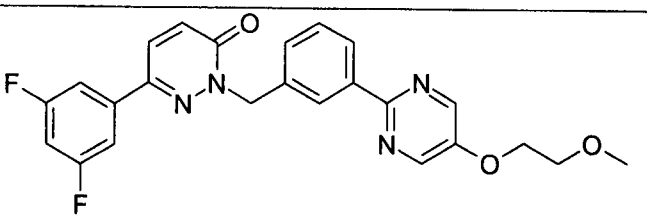
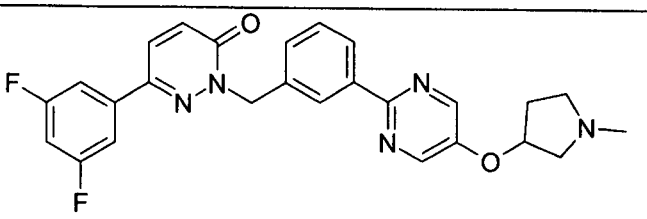
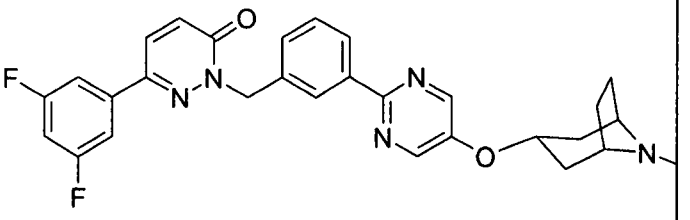
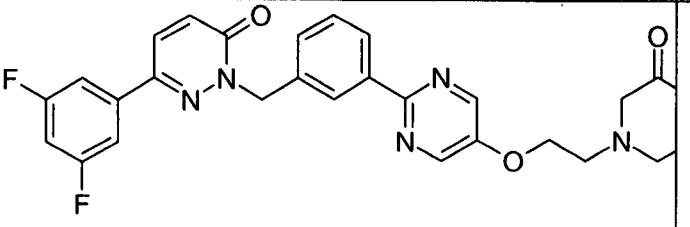
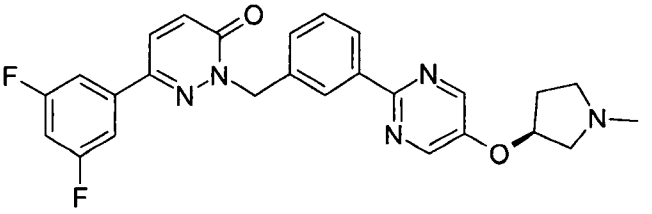
Compound No.	Name and/or structure	ESI $[M+H]^+$	HPLC (Rt in min) method
"A112"		412	

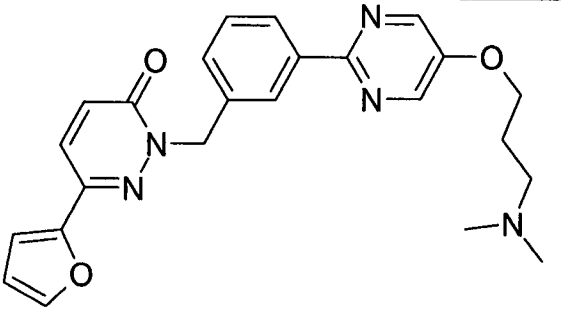
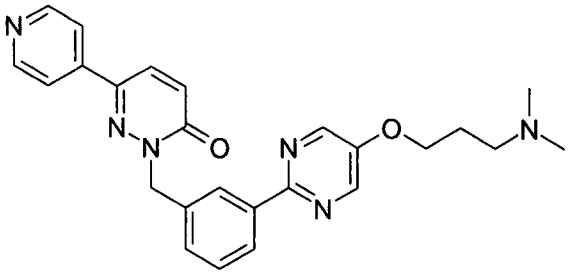
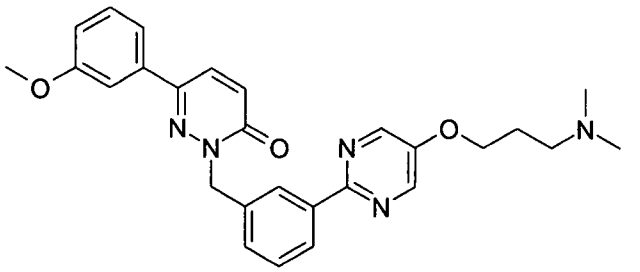
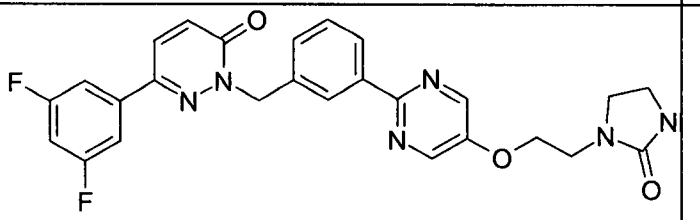
"A113"		359	

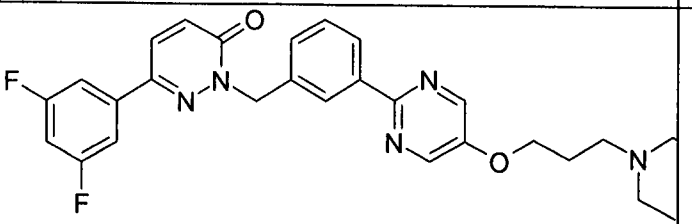
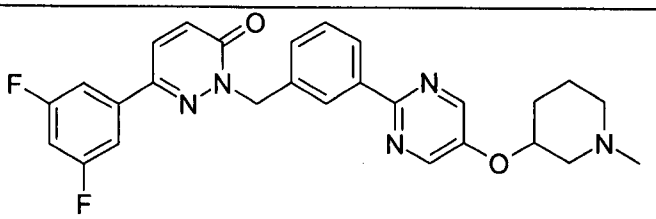
Example 31

The following compounds are obtained analogously to Example 10

Compound No.	Name and/or structure	ESI $[M+H]^+$	HPLC (Rt in min) method
"A114"		504	
"A115"		504	
"A116"		504	

"A117"		451	
"A118"	 trifluoroacetate	476	
"A119"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate 	516	
"A120"		533	
"A121"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-((S)-1-methyl-pyrrolidin-3-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate 	476	
"A122"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-((R)-1-methyl-	476	

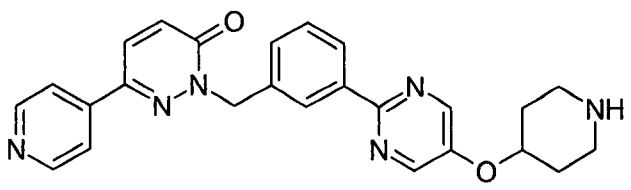
	pyrrolidin-3-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate		
"A123"		432	
"A124"		443	
"A125"	 trifluoroacetate	472	
"A126"		505	
"A127"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	490	
"A128"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-	520	

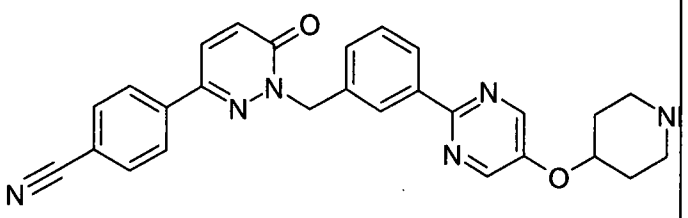
	3-one, trifluoroacetate		
"A129"	 trifluoroacetate	506	
"A130"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	506	
"A131"		490	

Example 32

The following compounds are obtained analogously to Example 10 with subsequent removal of Boc

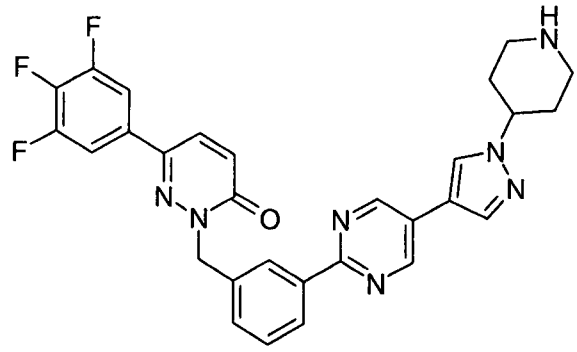
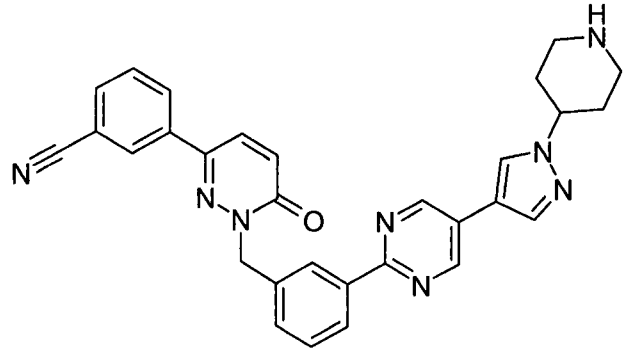
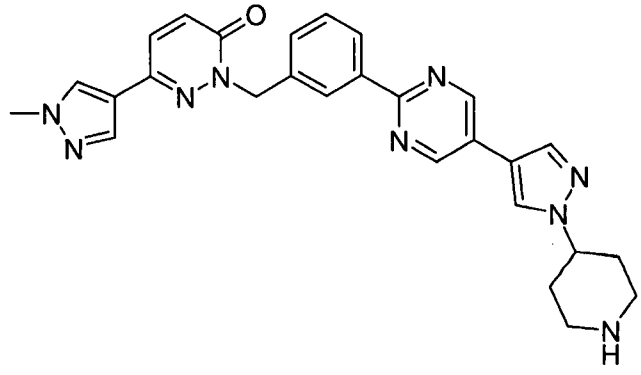
Compound No.	Name and/or structure	ESI $[M+H]^+$	HPLC (Rt in min) method
"A132"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(4-methylamino-butoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	478	
"A133"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(3-methylamino-propoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	464	

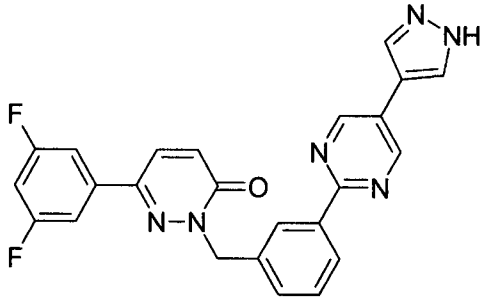
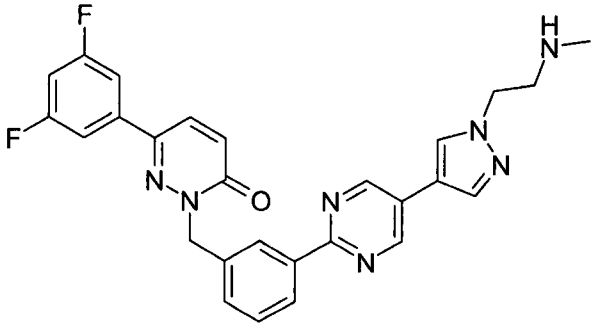
"A134"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(pyrrolidin-3-yl-methoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	476	
"A135"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(3-ethylamino-propoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	478	
"A136"	2-{3-[5-(2-aminoethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	436	
"A137"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(piperidin-3-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	476	
"A138"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(piperidin-4-yl-methoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	490	
"A139"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(pyrrolidin-3-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate	462	
"A140"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate	462	
"A141"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-((R)-pyrrolidin-3-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate	462	
"A142"	2-{3-[5-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-one 	441	
"A143"	4-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-	465	

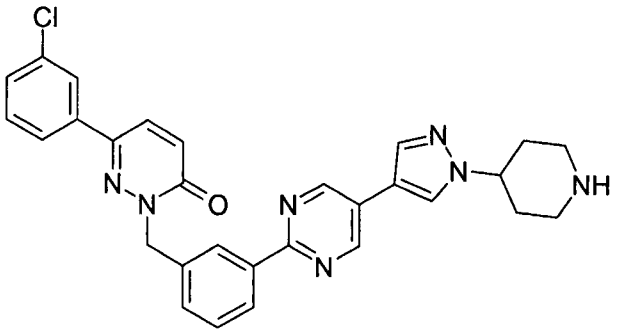
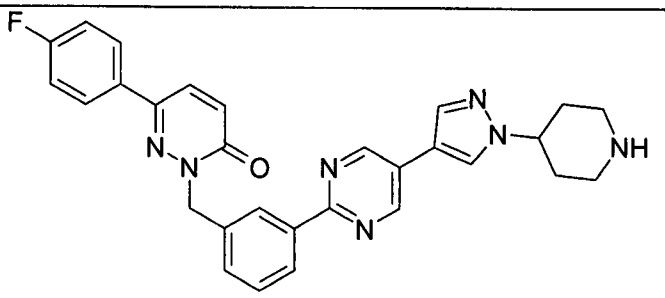
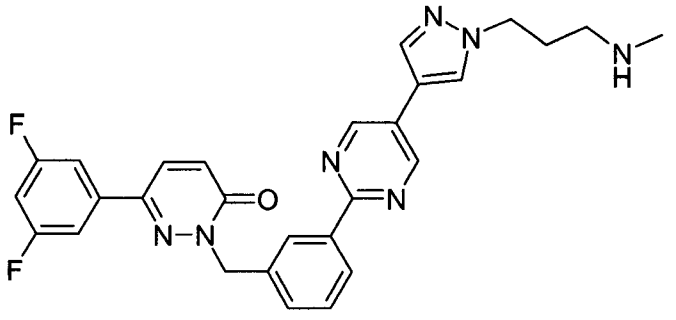
	yl]benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-benzonitrile 		
"A144"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-benzonitrile	465	
"A145"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(2-piperazin-1-yl-ethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate	505	
"A146"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one		
"A147"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(2-piperazin-1-ylethoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile	494	
"A148"	6-(3-fluorophenyl)-2-{3-[5-(piperidin-4-yl-methoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one	472	

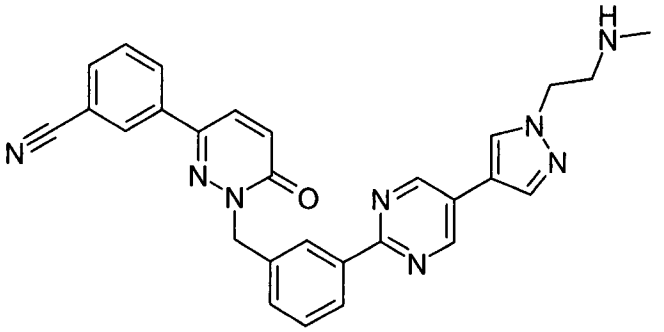
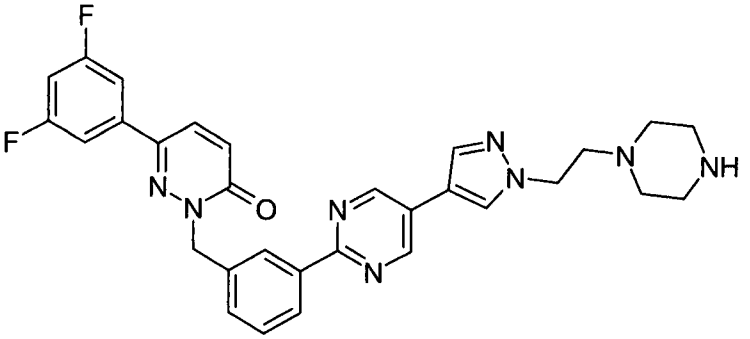
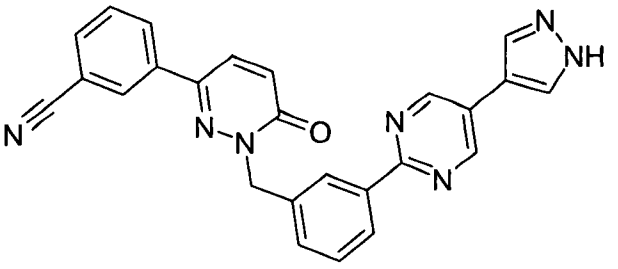
Example 33

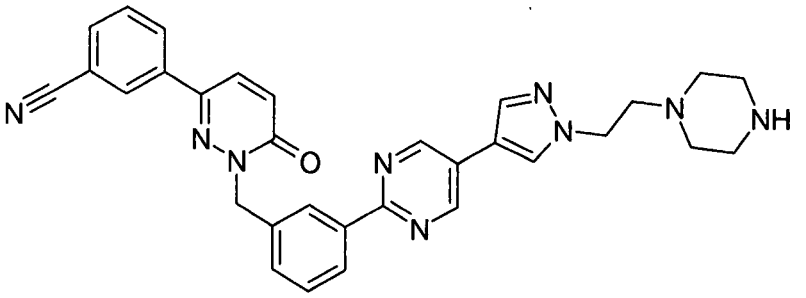
The following compounds are obtained analogously to Example 12 with subsequent removal of Boc

Compound No.	Name and/or structure	ESI $[M+H]^+$
"A149"	2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one 	544
"A150"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzo-nitrile 	515
"A151"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate 	494

"A152"	6-(3-methoxyphenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate	520
"A153"	6-(3-fluorophenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one	508
"A154"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one 	443
"A155"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-{5-[1-(2-methylaminoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride 	500

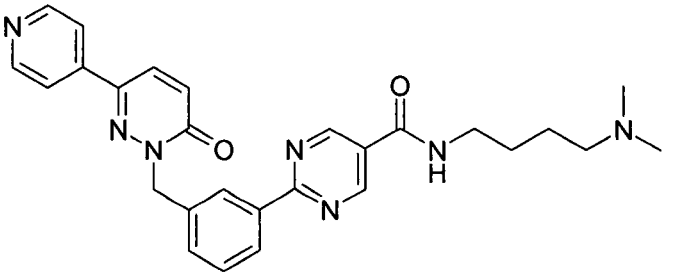
"A156"	6-(3-chlorophenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride 	524
"A157"	 hydrochloride	508
"A158"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-{5-[1-(3-methylaminopropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride 	514

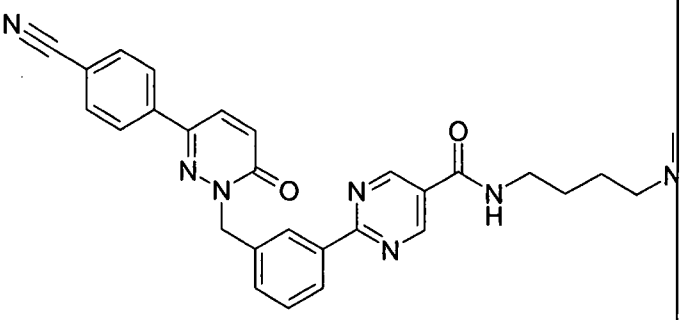
"A159"	3-[1-(3-{5-[1-(2-methylaminoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]-benzonitrile 	489
^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 2.1 (bs, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.23 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 2 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (dt, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.32 (dt, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 8.38 (dt, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.53 (bs, 1H), 9.20 (s, 2H)		
"A160"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one 	555
"A161"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile 	432

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 5.48 (s, 2H), 7.18 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (dt, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 8.15 (bs, 1H), 8.19 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.27 (dt, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 8.33 (dt, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.44 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 9.18 (s, 2H), 13.2 (bs, 1H)		
"A162"	3-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl]-benzonitrile 	544

Example 34

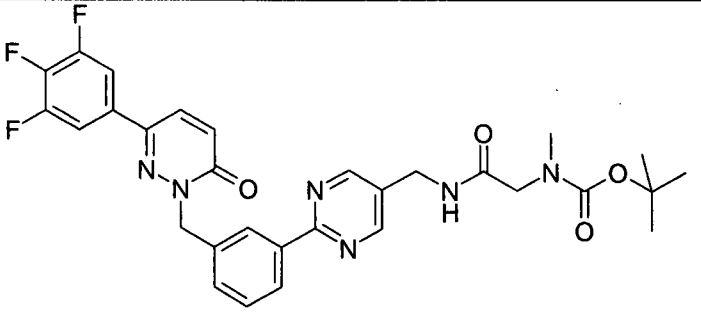
The following compounds are obtained analogously to Example 16

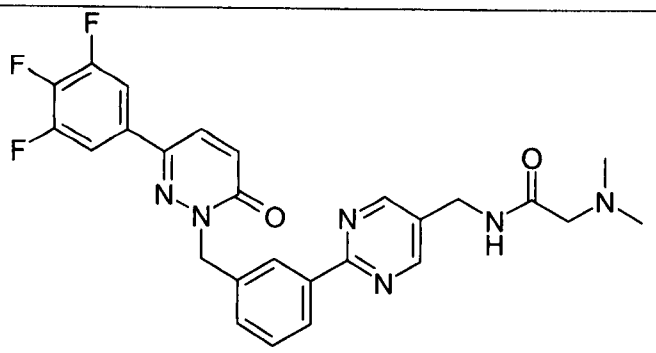
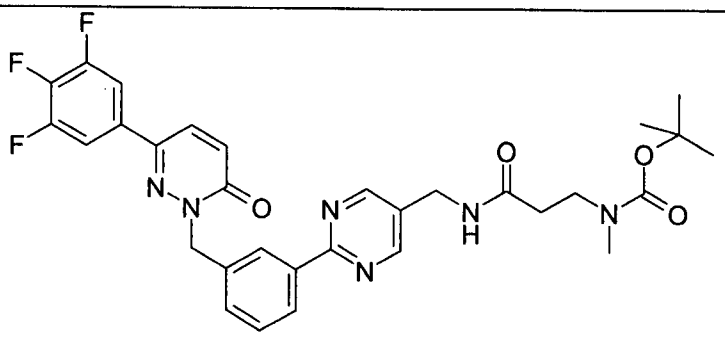
Compound No.	Name and/or structure	ESI $[M+H]^+$	HPLC (Rt in min) method
"A163"	N-(4-dimethylaminobutyl)-2-[3-(6-oxo-3-pyridin-4-yl-6H-pyridazin-1-ylmethyl)phenyl]-pyrimidine-5-carboxamide, trifluoroacetate 	484	

"A164"	N-(4-dimethylaminobutyl)-2-{3-[3-(4-cyanophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}pyrimidine-5-carboxamide, trifluoroacetate 	508	

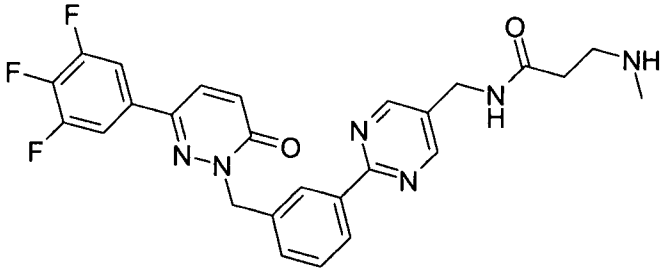
Example 35

The following compounds are obtained analogously to Example 27

Compound No.	Name and/or structure	ESI $[M+H]^+$	HPLC (Rt in min) method B
"A165"		595	3.18
Compound "A98" is obtained therefrom by removal of Boc.			

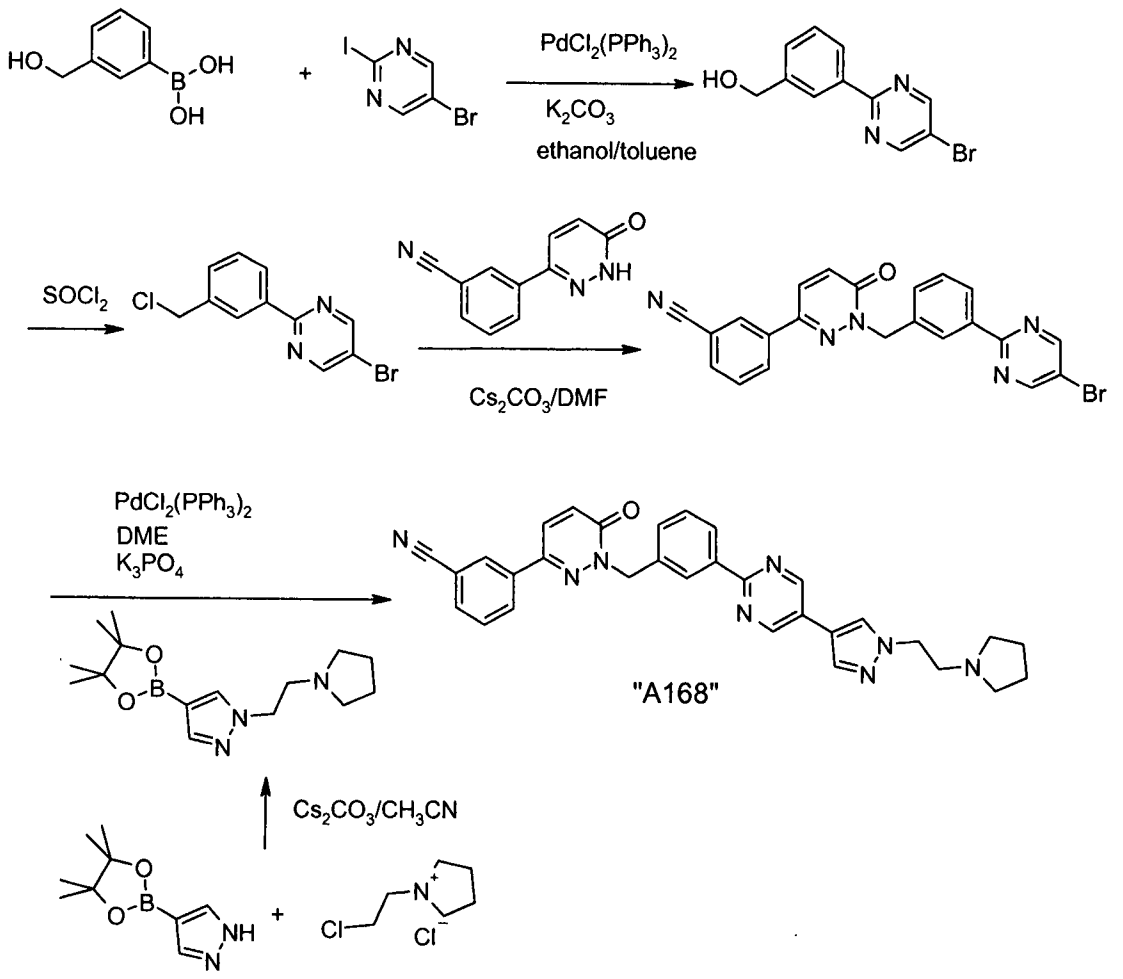
"A166"		509	2.59
"A167"		631 (M+Na)	3.22

Compound "A168", trifluoroacetate, ESI 509, is obtained therefrom by removal of Boc



Example 36

The preparation of the compound 3-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl]-benzonitrile ("A168") is carried out analogously to the following scheme



36.1 A solution of 70.0 g (660 mmol) of sodium carbonate in 325 ml of water is added to a solution, kept under nitrogen, of 95.0 g (332 mmol) of 5-bromo-2-iodopyrimidine in 325 ml of toluene, and the mixture is heated to 80°C. 2.3 g (3.3 mmol) of bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride are added, and a solution of 50.0 g (329 mmol) of 3-(hydroxymethyl)-benzeneboronic acid in 650 ml of ethanol is subsequently added dropwise. The reaction mixture is stirred at 80°C for 18 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature and filtered. 1 l of ethyl acetate and 1 l of water are added to the filtrate. The organic phase is separated off, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is recrystallised from 2-propanol: [3-(5-bromopyrimidin-2-yl)phenyl]methanol as pale-yellow

crystals; ESI 265,267.

36.2 116 g (438 mmol) of [3-(5-bromopyrimidin-2-yl)phenyl]methanol is added in portions with stirring to 159 ml (2.19 mol) of thionyl chloride held at 30°C. The reaction solution is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated. The residue is taken up in toluene and re-evaporated. This procedure is repeated three times. The residue is recrystallised from toluene: 5-bromo-2-(3-chloromethylphenyl)pyrimidine as colourless crystals; m.p. 148°C; ESI 283, 285, 286.

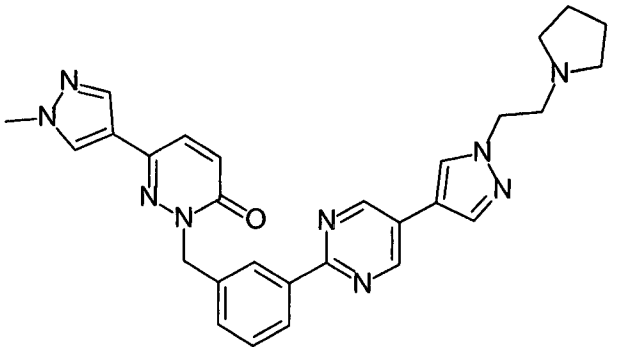
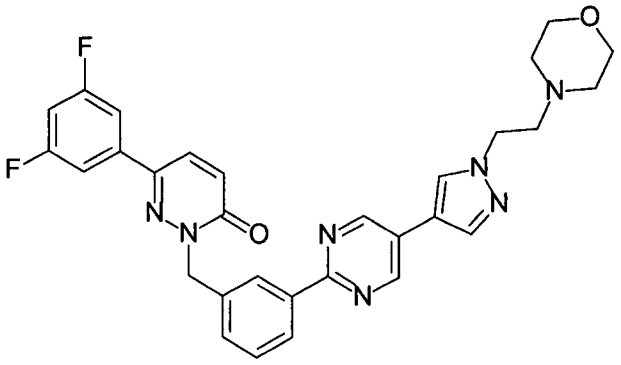
36.3 87.9 g (310 mmol) of 5-bromo-2-(3-chloromethylphenyl)pyrimidine and 111 g (341 mmol) of caesium carbonate are added to a suspension of 61.1 g (310 mmol) of 3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile in 600 ml of DMF, and the mixture is stirred at 40°C for 24 hours. The reaction mixture is added to 600 ml of water. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo: 3-{1-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile as beige crystals, ESI 444, 446.

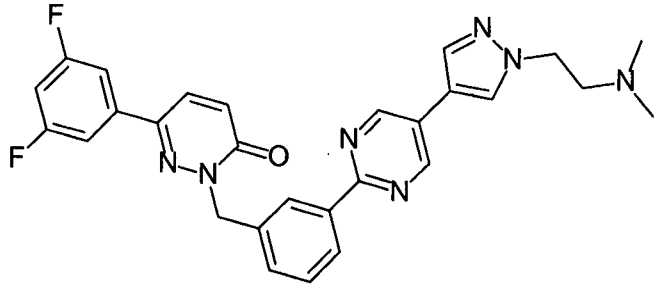
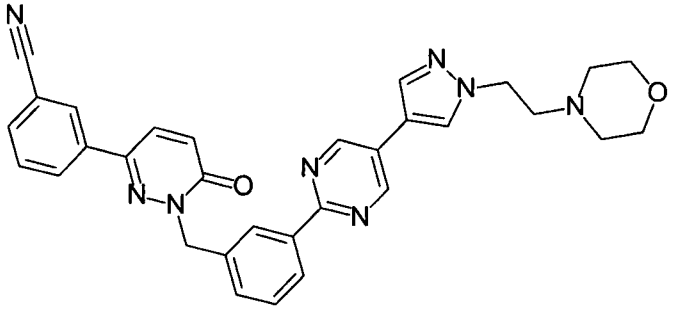
36.4 A solution of 10.0 g (50.5 mmol) of pyrazole-4-boronic acid pinacol ester is dissolved in 100 ml of acetonitrile, and 17.5 g (101 mmol) of N-(2-chloroethyl)pyrrolidine hydrochloride and 49.4 g (152 mmol) of caesium carbonate are added. The resultant suspension is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is filtered with suction and washed with acetonitrile The filtrate is evaporated and partitioned between ethyl acetate and saturated sodium chloride solution. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated: 1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole as pale-orange oil, which gradually crystallises;

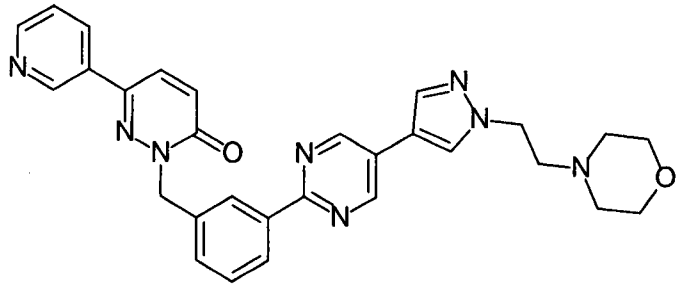
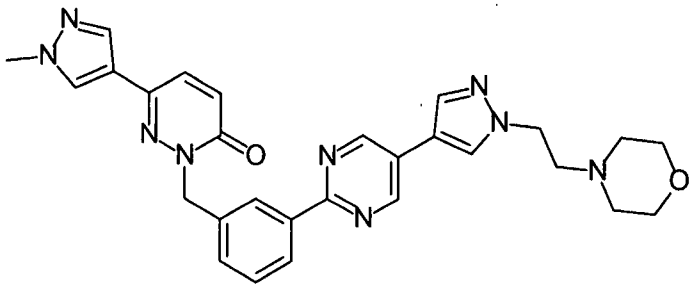
^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1.25 (s, 12H), 1.65 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.93 (s, 1H).

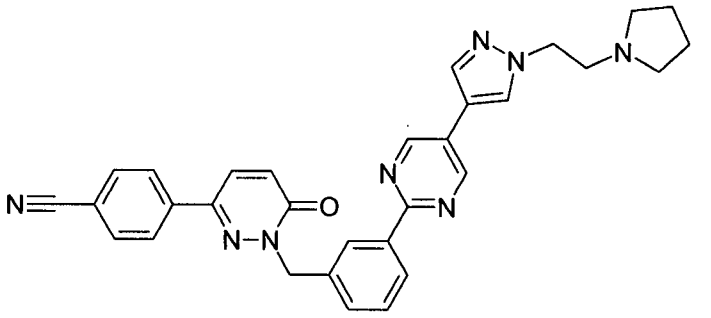
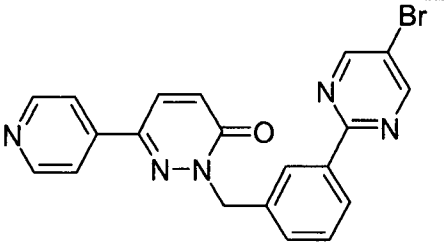
36.5 A suspension of 2.09 g (4.71 mmol) of 3-{1-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile, 1.73 g (5.18 mmol) of 1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (content 87%) and 2.00 g (9.42 mmol) of tripotassium phosphate trihydrate in 20 ml of 1,2-dimethoxyethane is heated to 85°C under nitrogen. 264 mg (0.377 mmol) of bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride and 79 µl (0.57 mmol) of triethylamine are then added, and the mixture is stirred at 85°C for 18 hours. 30 ml of dichloromethane are added to the reaction mixture, which is then filtered through kieselguhr with suction. 100 ml of water, 20 ml of 2 N NaOH and 50 ml of dichloromethane are added to the filtrate. The organic phase is separated off, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/methanol: 3-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzonitrile as beige crystals; ESI 529;
^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1.68 (m, 4H), 2.49 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 4.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.17 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.19 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.33 (dt, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 1. 8 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 1.8Hz, 1 H), 8.43 (s, 1H), 8.48 (bs, 1H), 9.14 (s, 2H).

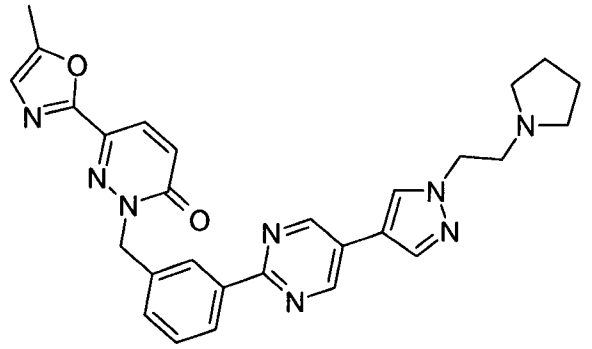
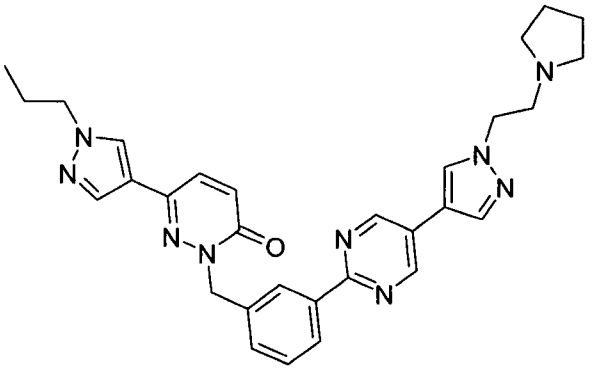
The following compounds are obtained analogously

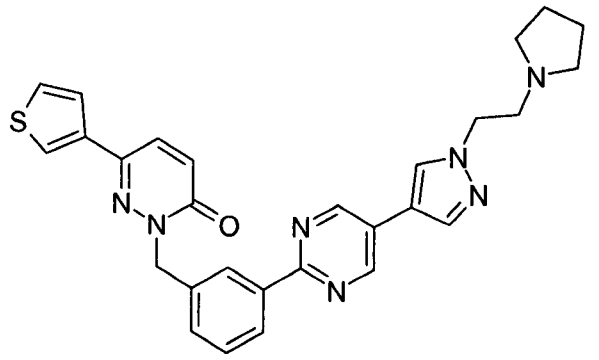
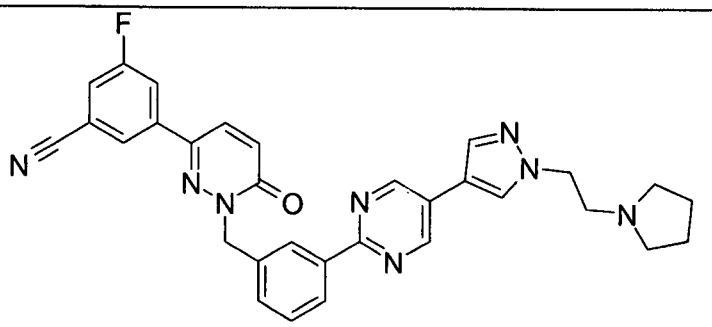
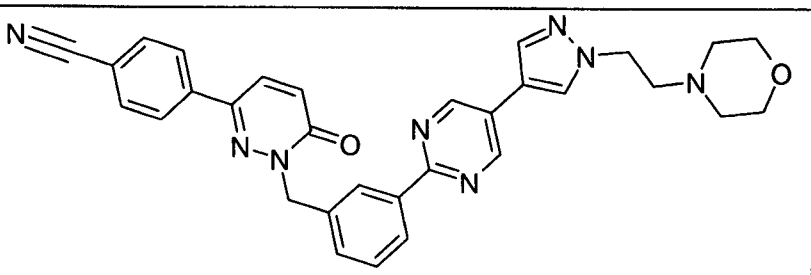
Compound No.	Name and/or structure	ESI $[M+H]^+$	
"A169"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-one 	508	
^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1.68 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.14 (s, 2H).			
"A170"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one 	556	

"A171"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-{5-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one 	514	
"A172"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-{5-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one	528	
"A173"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one	540	
"A174"	3-[1-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzonitrile 	545	
^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 2.43 (m, 4H), 2.75 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.56 (m, 4H), 4.29 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 7.17 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (dt, J_1 = 7.7, J_2 = 1.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.18 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.32 (dt, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.13 (s, 2H)		

"A175"	2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-pyridin-3-yl-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate 	521	
"A176"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate 	524	
"A177"	2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate	521	
"A178"	6-(4-methanesulfonylphenyl)-2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	598	
"A179"	6-pyridin-4-yl-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one	505	
^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1.75 (b, 4H), 2.68 (b, 4H), 3.1 (b, 2H), 4.36 (b, 2H), 5.49 (s, 2H), 7.19 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.91 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.14 (bs, 1H), 8.18 (d, J =9.5 Hz, 1H), 8.33 (dt, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (m, 2H), 8.72 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 9.15 (s, 2H)			

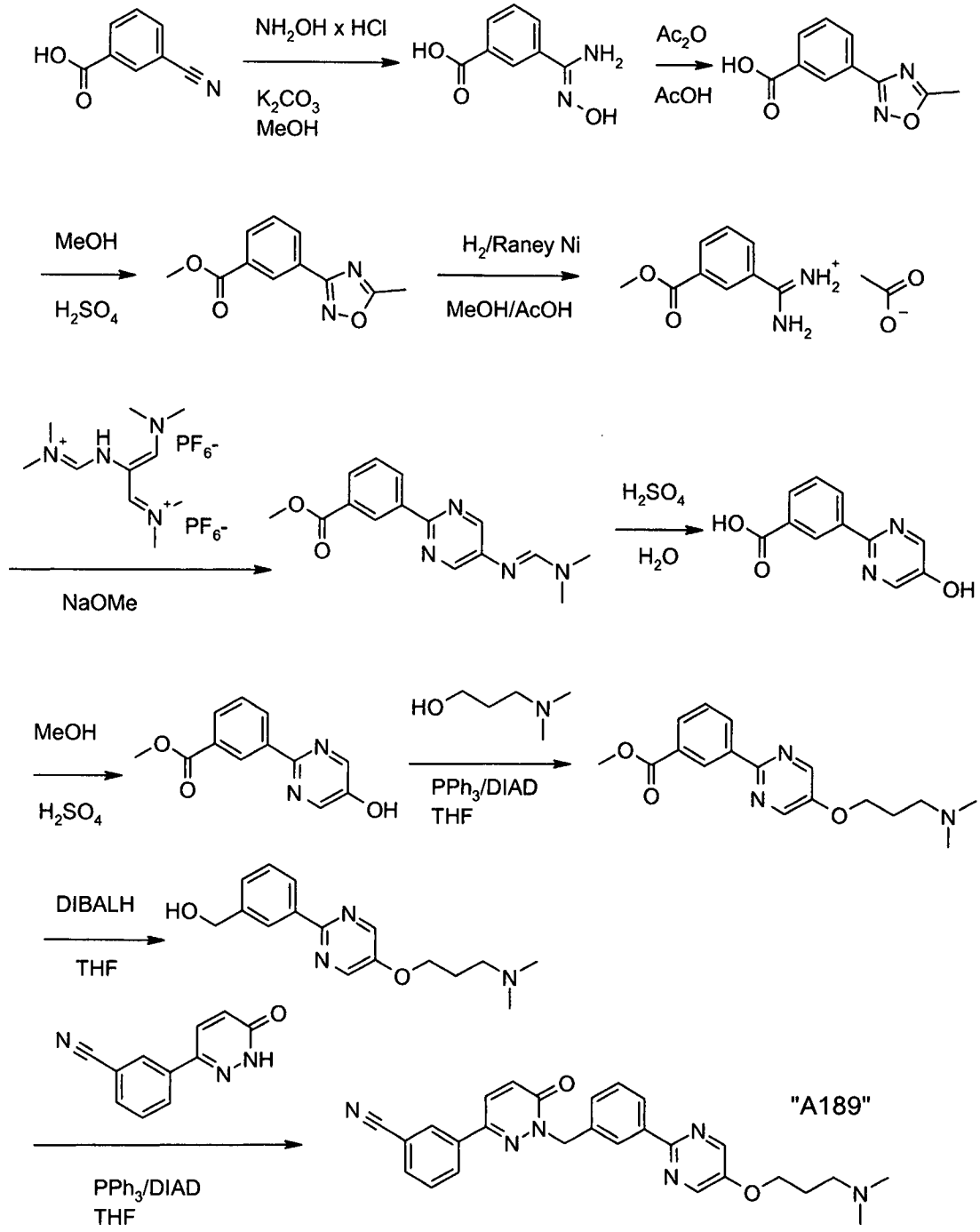
"A180"	4-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl]-benzonitrile 	529	
^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1.68 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 7.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.98 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.17 (d, J =9.5 Hz, 1H), 8.38 (dt, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.45 (bs, 1H), 9.13 (s, 2H)			
"A181"	2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-one	521	
"A182"		421	
"A183"	6-(4-methanesulfonylphenyl)-2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one	598	

"A184"	6-(5-methyloxazol-2-yl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one 	509	
"A185"	6-(3-fluorophenyl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one	522	
"A186"	6-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one 	536	

"A187"	2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-thiophen-3-yl-2H-pyridazin-3-one 	510	
"A188"			
"A188a"			

Example 37

The preparation of the compound 3-(1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile ("A189") is carried out analogously to the following scheme



37.1 1382 g (10.0 mol) of potassium carbonate are added in portions with stirring to a suspension, held at 30°C, of 500 g (3.40 mol) of 3-cyano-benzoic acid in 8 l of methanol. 695 g (10.0 mol) of hydroxylammonium chloride are subsequently added in small portions at an internal tempera-

ture of 40-45°C. The reaction mixture is then heated at the boil for 15 hours. The reaction mixture is evaporated in vacuo, and the residue is dissolved in water and acidified using 37% aqueous hydrochloric acid. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo: 3-(N-hydroxycarbamimidoyl)benzoic acid as colourless crystals; ESI 181.

37.2 A mixture of 614 g (3.41 mol) of 3-(N-hydroxycarbamimidoyl)benzoic acid, 756 ml (8.0 mol) of acetic anhydride and 2 l of acetic acid is heated at a temperature of 118°C for 14 hours. The reaction mixture is cooled to 6°C and filtered with suction. The residue is taken up in 2 l of water, filtered off with suction and washed well with water. The residue is recrystallised from ethanol/water: 3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoic acid as colourless crystals; m.p. 225°C; ESI 205.

37.3 7.83 ml (147 mmol) of concentrated sulfuric acid are added to a suspension of 30.0 g (147 mmol) of 3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoic acid in 150 ml of methanol, and the mixture is heated at the boil for 18 hours. The reaction mixture is cooled in an ice bath, water is added, and the solid is filtered off with suction and washed well with water: methyl 3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoate as colourless crystals; ESI 219.

37.4 150 ml of acetic acid, 150 ml of water and 50 g of water-moist Raney nickel are added to a solution of 327 g (1.47 mol) of methyl 3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoate in 3 l of methanol, and the mixture is hydrogenated at room temperature and atmospheric pressure for 18 hours. The catalyst is filtered off, and the filtrate is evaporated. The residue is taken up in tert-butyl methyl ether, heated to the boil and filtered off with suction. The residue is dried in vacuo: 3-methoxycarbonylbenzamidinium acetate as colourless crystals; ESI 179.

37.5 2.2 l of a freshly prepared 1.5 M sodium methoxide solution are added dropwise with stirring to a suspension of 259 g (1.09 mol) of 3-methoxycarbonylbenzamidinium acetate and 528 g (1.08 mol) of ({2-dimethylamino-1-[dimethylimmoniomethyl]vinylamino}methylene)dimethylammonium dihexafluorophosphate (prepared in accordance with C. B. Dousson et al., Synthesis 2005, 1817) in 1 l of methanol. The reaction mixture is then warmed to 60°C over the course of 40 min and held at this temperature for 30 min. The reaction mixture is then cooled to room temperature, diluted with 10 l of dichloromethane and washed three times with 5 l of water each time. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is recrystallised from ethyl acetate: methyl 3-[5-(dimethylaminomethyleneamino)pyrimidin-2-yl]benzoate as beige crystals; m.p. 140°C, ESI 285

37.6 160 ml (2.88 mol) of concentrated sulfuric acid are added to a suspension of 103.5 g (364 mmol) of methyl 3-[5-(dimethylaminomethyleneamino)pyrimidin-2-yl]benzoate in 1.3 l of water, and the mixture is heated at the boil for 4 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature, diluted with water and filtered with suction. The residue is washed with water and dried in vacuo: 3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzoic acid as brownish crystals; ESI 217.

37.7 32.7 ml (445 mmol) of thionyl chloride are added to a suspension of 88.0 g (366 mmol) of 3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzoic acid in 1.4 l of methanol, and the mixture is heated at 80°C for 2 hours. 20 ml (276 mmol) of thionyl chloride are then added, and, after 2 hours, a further 10 ml (138 mmol) of thionyl chloride are then added. After each addition, the reaction mixture is stirred at 80°C for 2 hours. The reaction mixture is concentrated in vacuo to a volume of about 300 ml. The resultant precipitate is filtered off and dried in vacuo: methyl 3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzoate as brownish crystals; ESI 231.

37.8 A solution, kept under nitrogen, of 6.1 g (26.5 mmol) of methyl 3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzoate, 10.5 g (39.8 mmol) of triphenylphosphine and 4.76 ml (39.8 mmol) of 3-(dimethylamino)-1-propanol in 200 ml of THF is cooled in an ice bath, and 8.21 ml (39.8 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate are slowly added dropwise with stirring. After the reaction mixture has been stirred at room temperature for 2 hours, it is evaporated in vacuo. The residue is partitioned between dichloromethane and saturated aqueous potassium hydrogensulfate solution. The aqueous phase is separated off, adjusted to a pH of 12 using saturated aqueous sodium hydroxide solution and extracted twice with dichloromethane. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/methanol as eluent: methyl 3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzoate as colourless crystals; ESI 316.

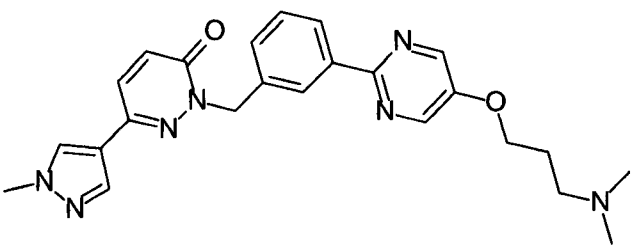
37.9 200 ml of a 1 M solution of diisobutylaluminium hydride in THF are added dropwise with stirring to a solution, kept under nitrogen, of 12.6 g (40.0 mmol) of methyl 3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzoate in 200 ml of THF. After the mixture has been stirred at room temperature for 1 hour, 10 ml of a saturated aqueous sodium sulfate solution are added dropwise. The resultant precipitate is filtered off with suction and washed with dichloromethane. The filtrate is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is taken up in a mixture of diethyl ether and petroleum ether. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with petroleum ether and dried in vacuo: {3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]phenyl}methanol as colourless crystals; m.p. 95-97°C; ESI 288.

37.10 3.16 g (18.0 mmol) of 3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile and 6.36 g (24.0 mmol) of triphenylphosphine are added to a solution of 5.06 g (17.6 mmol) of {3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]phenyl}methanol in 100 ml of THF. The resultant suspension is

cooled in an ice bath, and 4.96 ml (24.0 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate are slowly added dropwise. After the mixture has been stirred at room temperature for 1 hour, tert-butyl methyl ether and 1 N aqueous hydrochloric acid is added. The aqueous phase is separated off and washed three times with tert-butyl methyl ether. The aqueous phase is adjusted to a pH of 14 using 2 N sodium hydroxide solution and extracted twice with dichloromethane. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/methanol: 3-(1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile as colourless crystals; m.p. 128°C; ESI 467; ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1.89 (quintet, J = 6.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.37 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.16 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (dt, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.37 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (bs, 1H), 8.63 (s, 2H).

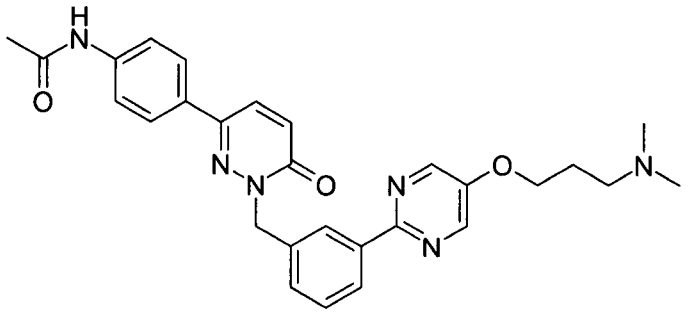
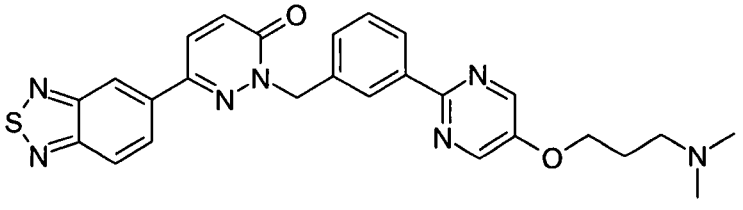
The following compounds are obtained analogously

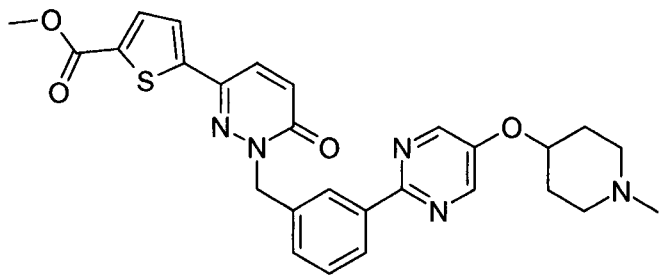
"A114", "A24",

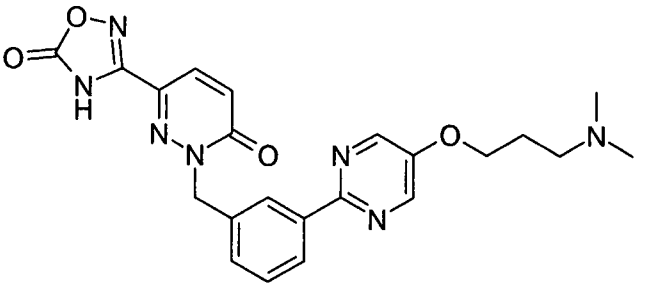
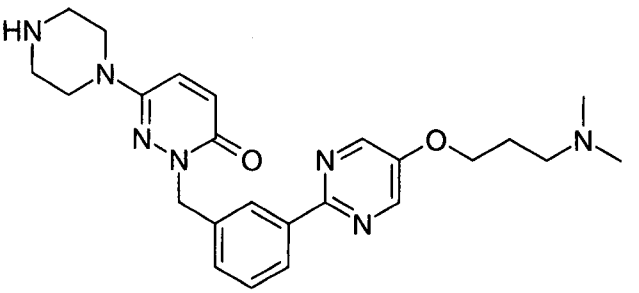
Compound No.	Name and/or structure	ESI $[M+H]^+$
"A190"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate 	446

"A191"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3-fluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	460
"A192"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-thiazol-2-yl-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	449
"A193"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-phenyl-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	442
"A194"	4-(1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile, hydrochloride	467
"A195"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-p-tolyl-2H-pyridazin-3-one	456
"A196"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(2H-pyrazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate	432
"A197"	6-(3,4-difluorophenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylamino-propoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	478
"A198"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(4-methanesulfonylphenyl)-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	520
"A199"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	524
"A200"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate	443
"A201"	6-(3-bromophenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate	521

"A202"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one	496
"A203"	6-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylamino-propoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate	502
"A204"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	490
"A205"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(4-methoxyphenyl)-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	472
"A206"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3-trifluoromethylphenyl)-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	510
"A207"	6-(3-chlorophenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one	476
"A208"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-pyridin-3-yl-2H-pyridazin-3-one	443
"A209"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one	446
"A210"	6-(3-chloro-5-fluorophenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylamino-propoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one	494
^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1.89 (quintet, J = 6.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.38 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.14 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.54 (dt, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7.77 (dt, J_1 = 10 Hz, J_2 = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.62 (s, 2H)		
"A211"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	490

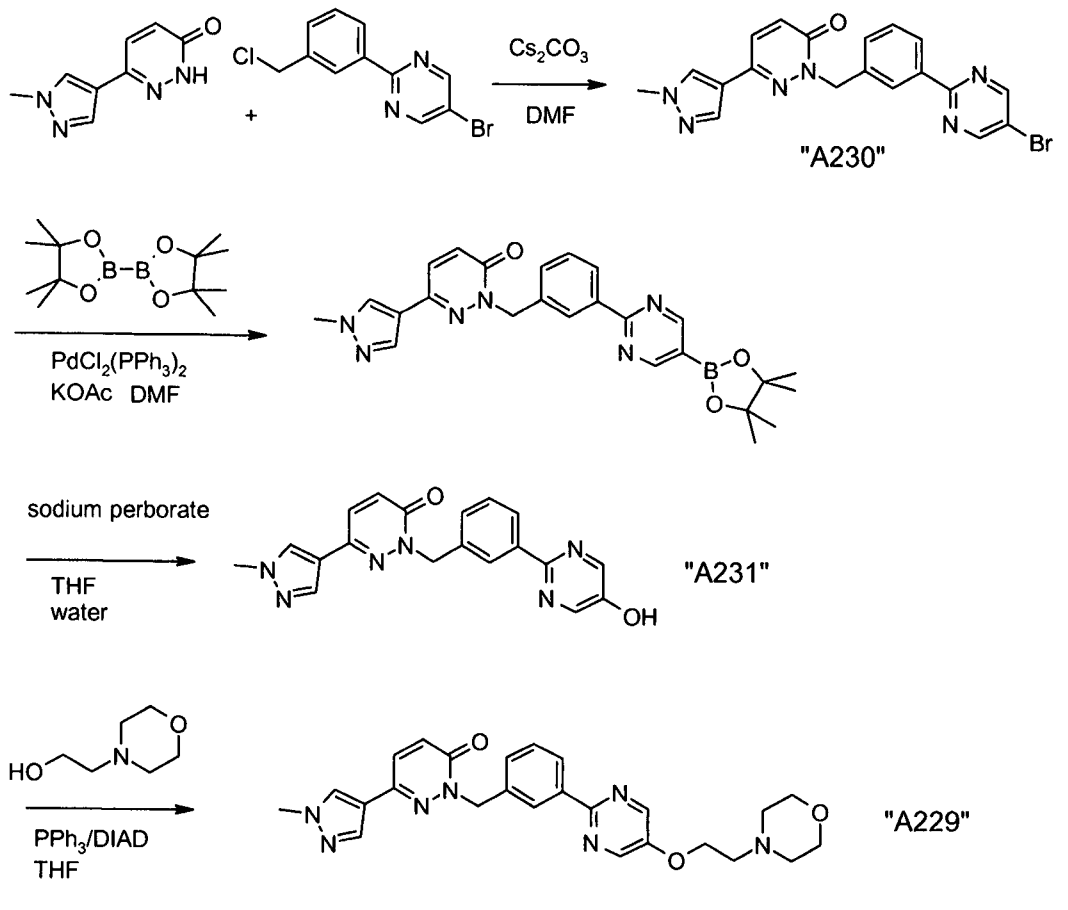
"A212"	6-(4-chlorophenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate	476
"A213"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(4-fluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate	460
"A214"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-thiophen-2-yl-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate	448
"A215"	N-[4-(1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)phenyl]-acetamide, trifluoroacetate 	499
"A216"	6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylamino-propoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate	502
"A217"	6-benzo-2,1,3-thiadiazol-5-yl-2-{3-[5-(3-dimethyl-aminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one 	500
"A218"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-furan-3-yl-2H-pyridazin-3-one, trifluoro-acetate	432

"A219"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	448
"A220"	4-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile	479
"A221"	3-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile, hydrochloride	479
"A222"	3-(1-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile	495
"A223"	2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-one	455
"A224"	6-(4-methanesulfonylphenyl)-2-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate	532
"A225"	methyl 5-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)thiophene-2-carboxylate, trifluoroacetate 	518
"A226"	2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one	458
^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1.70 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.62 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.06 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.44 (dt, J_1 = 7.3 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.65 (s, 2H)		

"A227"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate 	450
"A228"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-piperazin-1-yl-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate  [preparation proceeds via Boc-protected compound and subsequent removal of the Boc group]	450

Example 38

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
2-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one ("A231")
is carried out analogously to the following scheme



38.1 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.

38.2 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 the mixture has been stirred at this temperature for 15 minutes, 695 mg (0.99 mmol) of bis(triphenylphosphine)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 and 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;
^{1}H-NMR (d_6-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).

38.3 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 in vacuo to about half the original volume 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.

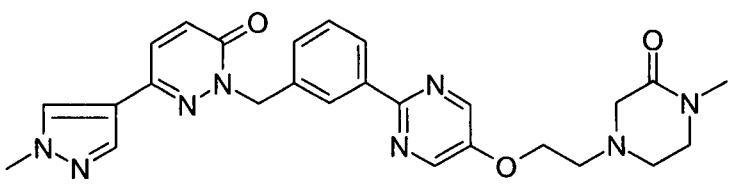
38.4 394 mg (1.50 mmol) of triphenylphosphine and 242 µl (2.00 mmol) of 4-(2-hydroxyethyl)morpholine are added successively to a suspension of 360 mg (1.00 mmol) of 2-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one in 2 ml of THF. 294 µl (1.50 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate are then slowly added dropwise with ice cooling. The resultant solution is stirred at room

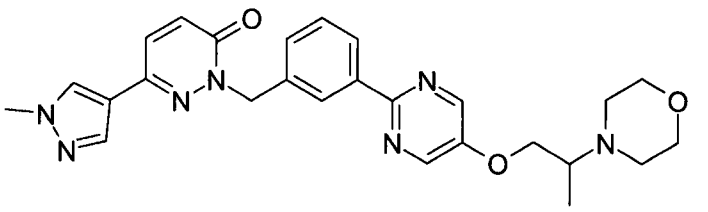
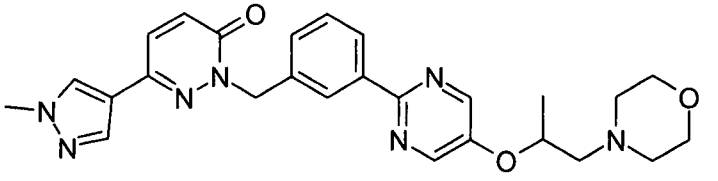
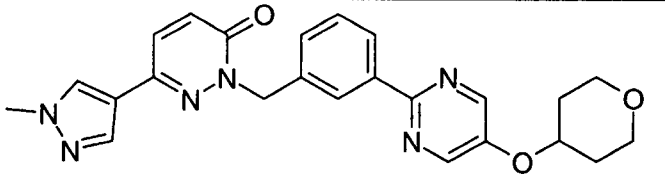
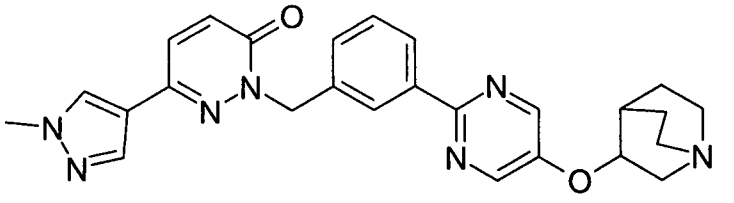
temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated in vacuo, and the oily residue is dissolved in 2-propanol. The solid formed after some time is filtered off with suction, washed with 2-propanol and tert-butyl methyl ether and dried in vacuo: 6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A229") as colourless crystals; m.p. 134°C; ESI 474; ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 2.48 (m, 4H), 2.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.30 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.05 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.43 (dt, J_1 = 7.3 Hz, J_2 = 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_1 = 7.5 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.64 (s, 2H).

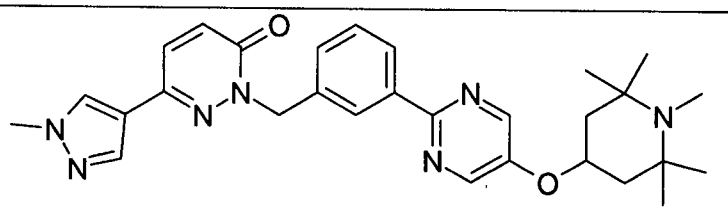
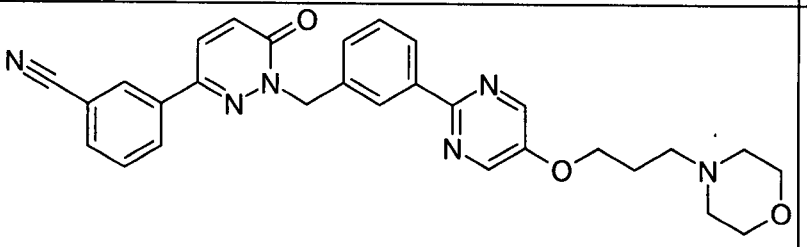
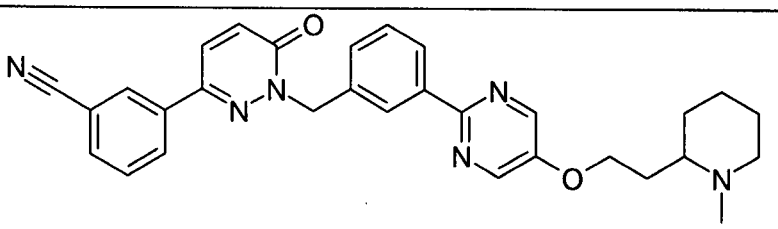
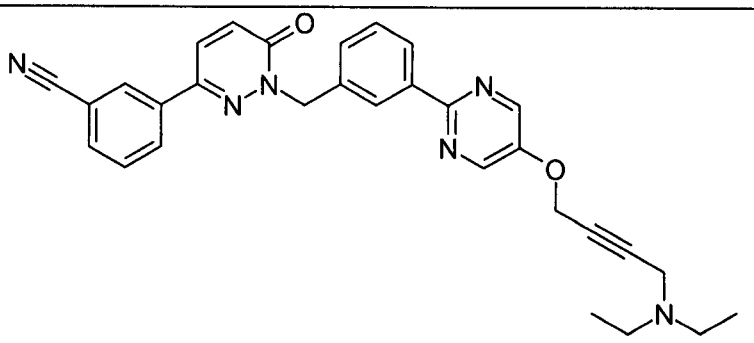
The p-toluenesulfonate and the phosphate are obtained from "A229" by salt formation.

The following compounds are obtained analogously

Compound No.	Name and/or structure	ESI $[M+H]^+$
("A232")	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride (from "A229")	474
("A233")	2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride (from "A237")	472
("A234")	2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate (from "A237")	472
"A235"	6-(3-fluorophenyl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one	488

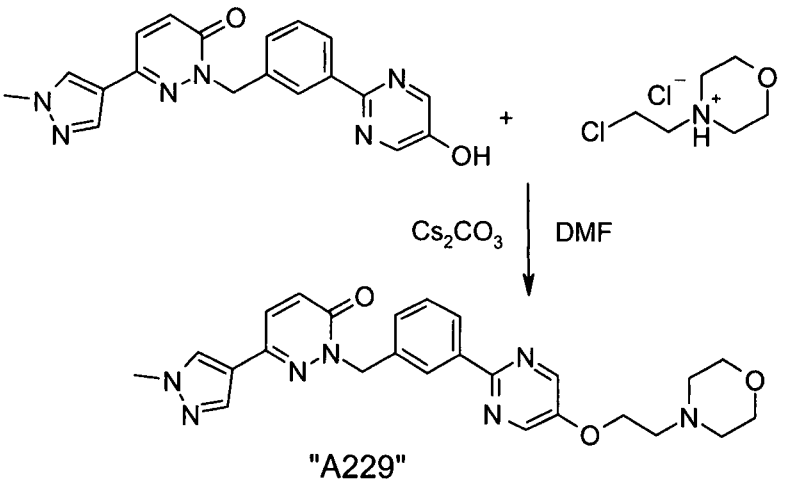
"A236"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, dihydrochloride (from "A229")	474
"A237"	2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one	472
"A238"	2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one, formate	458
"A239"	2-[3-(5-methoxypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one	375
"A240"	2-{3-[5-(3-methoxypropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one	433
"A241"	2-{3-[5-(2-methoxyethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one	419
"A242"	2-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one	502
"A243"	2-(3-{5-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one	487
"A244"	2-(3-{5-[2-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)ethoxy]-pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one 	501
"A245"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(3-morpholin-4-yl-propoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate	488

"A246"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-yl-propoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate 	488
"A247"	2-{3-[5-(1-methyl-2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one, trifluoroacetate 	488
"A248"	2-{3-[5-(2-dimethylaminoethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one	432
"A305"		445
"A306"	2-{3-[5-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one 	470

"A307"	 trifluoroacetate	514
"A310"	 trifluoroacetate	509
"A312"	 trifluoroacetate	507
"A314"	 trifluoroacetate	505

Example 39

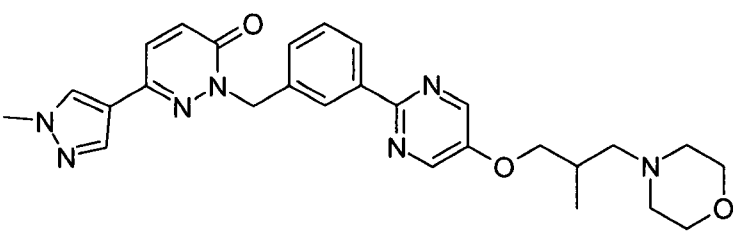
Alternative preparation of "A229"

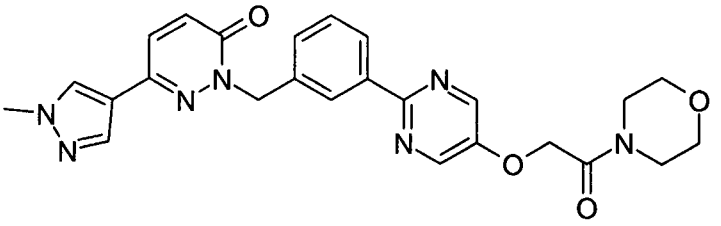
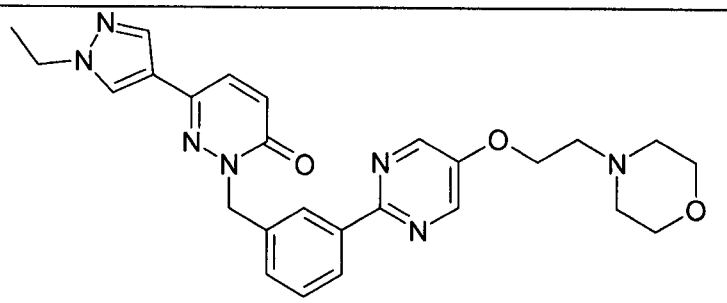
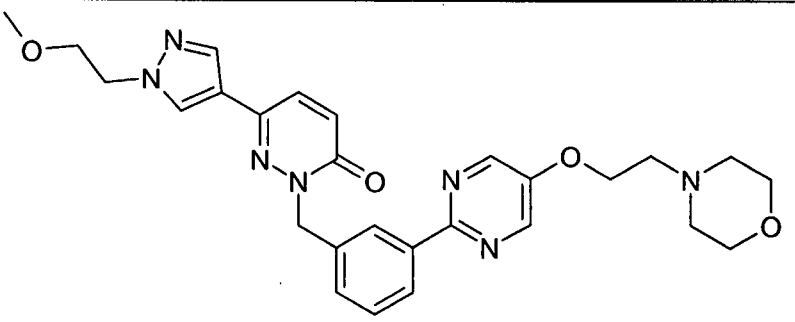
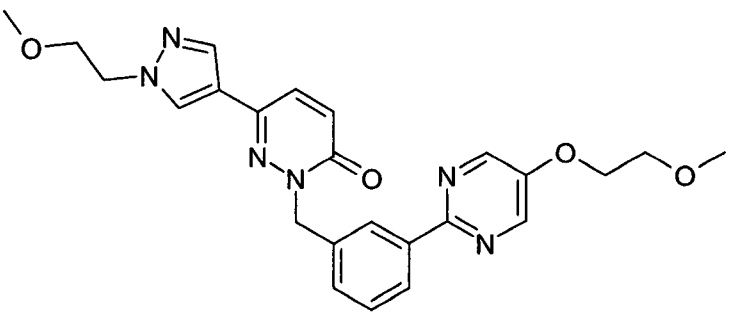


"A229"

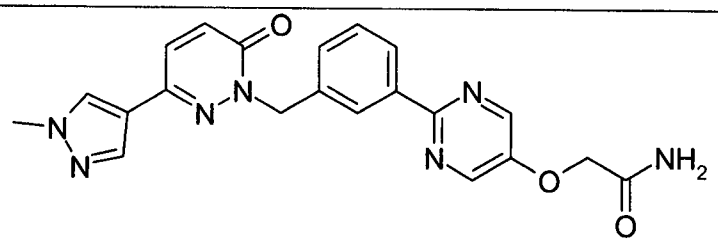
A suspension of 360 mg (1.00 mmol) of 2-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one, 195 mg (1.05 mmol) of N-(2-chloroethyl)morpholinium chloride and 521 mg (1.60 mmol) of caesium carbonate in 2 ml of DMF is heated to 80°C with stirring and stirred at this temperature for 6 hours. The reaction mixture is allowed to cool, and 50 ml of water are added. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with water 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 as colourless crystals.

The following compounds are obtained analogously

Compound No.	Name and/or structure	ESI $[M+H]^+$
"A249"	2-{3-[5-(2-methyl-3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one 	502

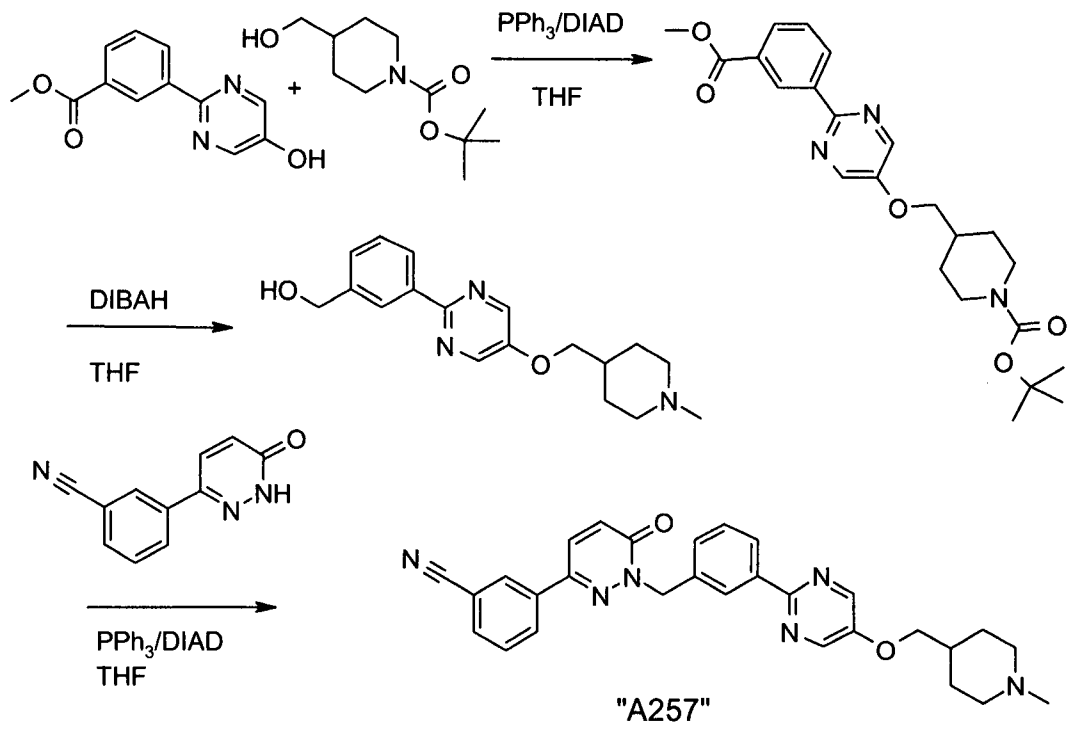
"A250"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one	458
"A251"	2-[3-(5-ethoxypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one	389
"A252"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-yl-2-oxoethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one 	488
"A253"	6-(3-chlorophenyl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one	504
"A254"		
"A255"		
"A256"		

459

"A304"		418

Example 40

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



40.1 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-piperidinemethanol in 115 ml of THF, and the mixture is cooled to 5°C. 13.3 ml (67.8 mmol) of diisopropyl azo-

dicarboxylate are added dropwise over the course of 45 minutes with stirring to the suspension held at this temperature. 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.

40.2 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-carboxylate 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.

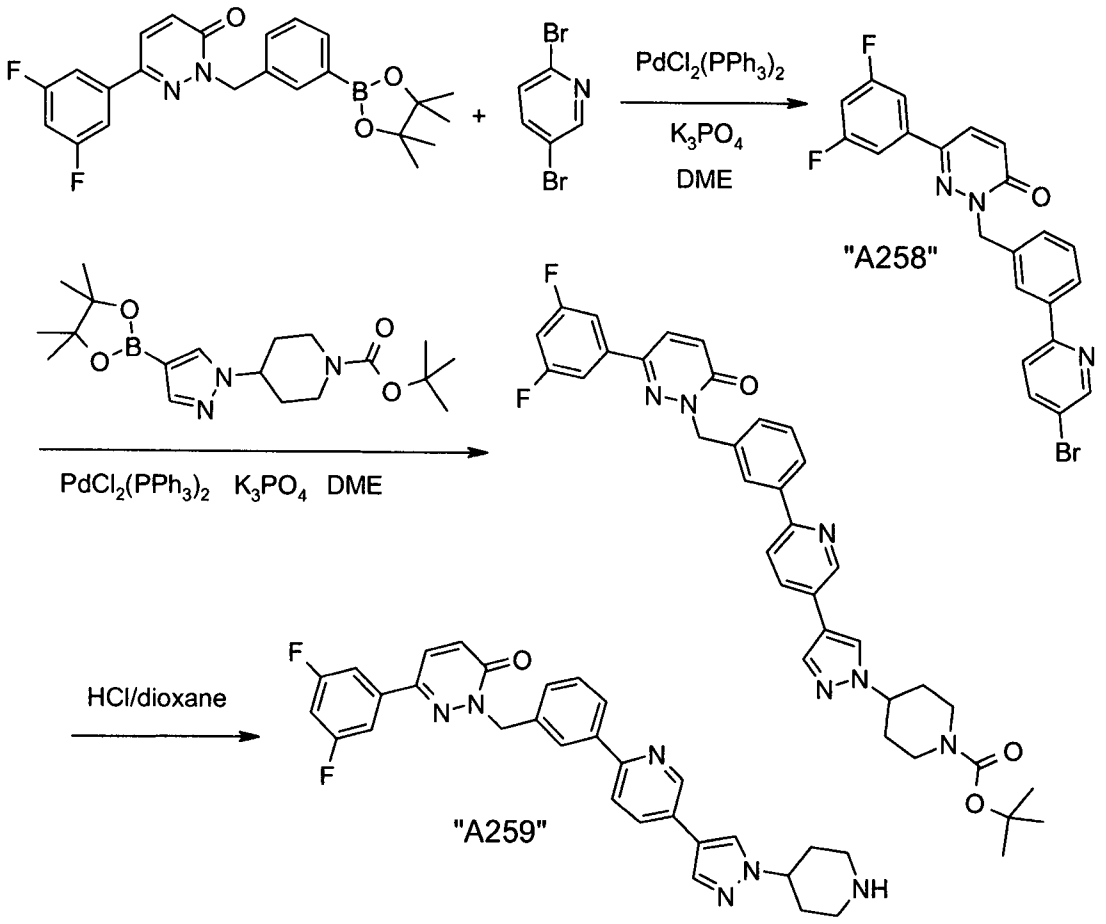
40.3 264 mg (1.30 mmol) of 3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-benzonitrile and 397 mg (1.5 mmol) of triphenylphosphine are added successively to a solution of 313 mg (1.00 mmol) of {3-[5-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]phenyl}methanol in 2 ml of THF. The reaction mixture is cooled in an ice bath, and 294 µl (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 and

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

The hemisulfate, citrate, tartrate, sulfate, succinate and hydrochloride are obtained from "A257" by salt formation.

Example 41

The preparation of the compounds
2-[3-(5-bromopyridin-2-yl)benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A258") and
6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A259")
is carried out analogously to the following scheme



41.1 A suspension of 695 mg (1.64 mmol) of 6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one (preparation see Example 11), 427 mg (1.80 mmol) of 2,5-dibromopyridine and 695 mg (3.28 mmol) of tripotassium phosphate trihydrate in 10 ml of 1,2-dimethoxyethane is heated to 80°C under nitrogen. 92 mg (0.13 mmol) of bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride are then added, and the reaction mixture is stirred at 80°C for 18 hours. The reaction mixture is allowed to cool, and water is added. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried: 2-[3-(5-bromopyridin-2-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one as yellowish crystals; ESI 453, 455.

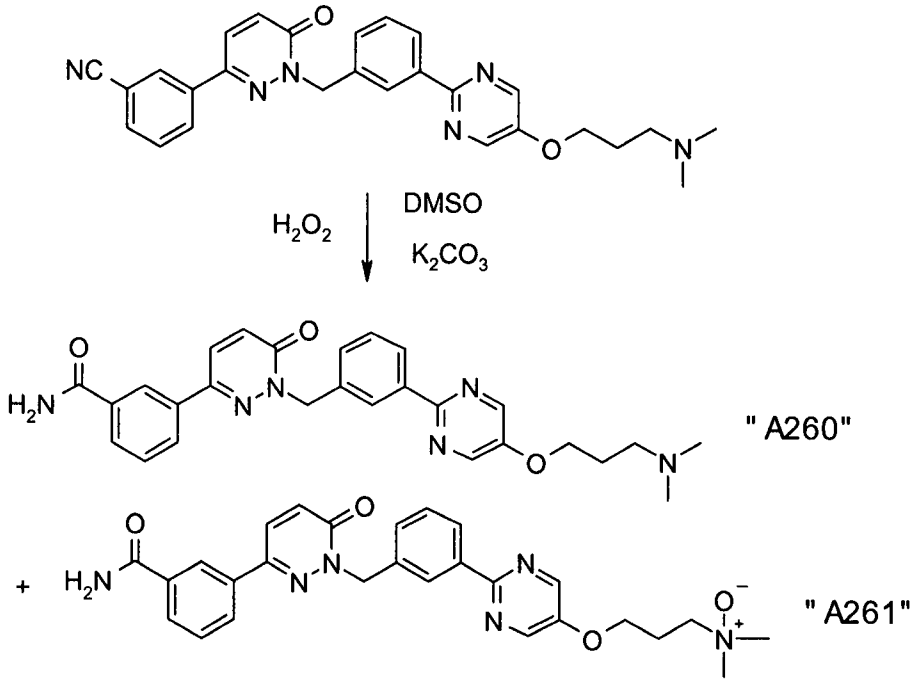
41.2 A suspension of 333 mg (0.732 mmol) of 2-[3-(5-bromopyridin-2-yl)benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one, 304 mg (0.805 mmol)

of tert-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]-piperidine-1-carboxylate and 311 mg (1.46 mmol) of tripotassium phosphate trihydrate in 2 ml of 1,2-dimethoxyethane is heated to 80°C under nitrogen. 43 mg (0.06 mmol) of bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride are then added, and the reaction mixture is stirred at 80°C for 2 hours. The reaction mixture is allowed to cool, and water is added. The resultant precipitate is filtered off with suction and washed with water. The residue is recrystallised from 2-propanol: tert-butyl 4-[4-(6-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyridin-3-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate as grey crystals; ESI 625.

41.3 5 ml of 4 N HCl in dioxane are added to 347 mg (0.556 mmol) of tert-butyl 4-[4-(6-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyridin-3-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate. The resultant precipitate is filtered off and dissolved in a mixture of 2 N sodium hydroxide solution and dichloromethane. The organic phase is separated off, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is recrystallised from 2-propanol: 6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one as pale-yellow crystals; ESI 525;
^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1.82 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.07 (bs, 1H), 2.61 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 7.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.19 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.93 (bs, 1H).

Example 42

The preparation of the compounds
3-(1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzamide ("A260") and of "A261"
is carried out analogously to the following scheme

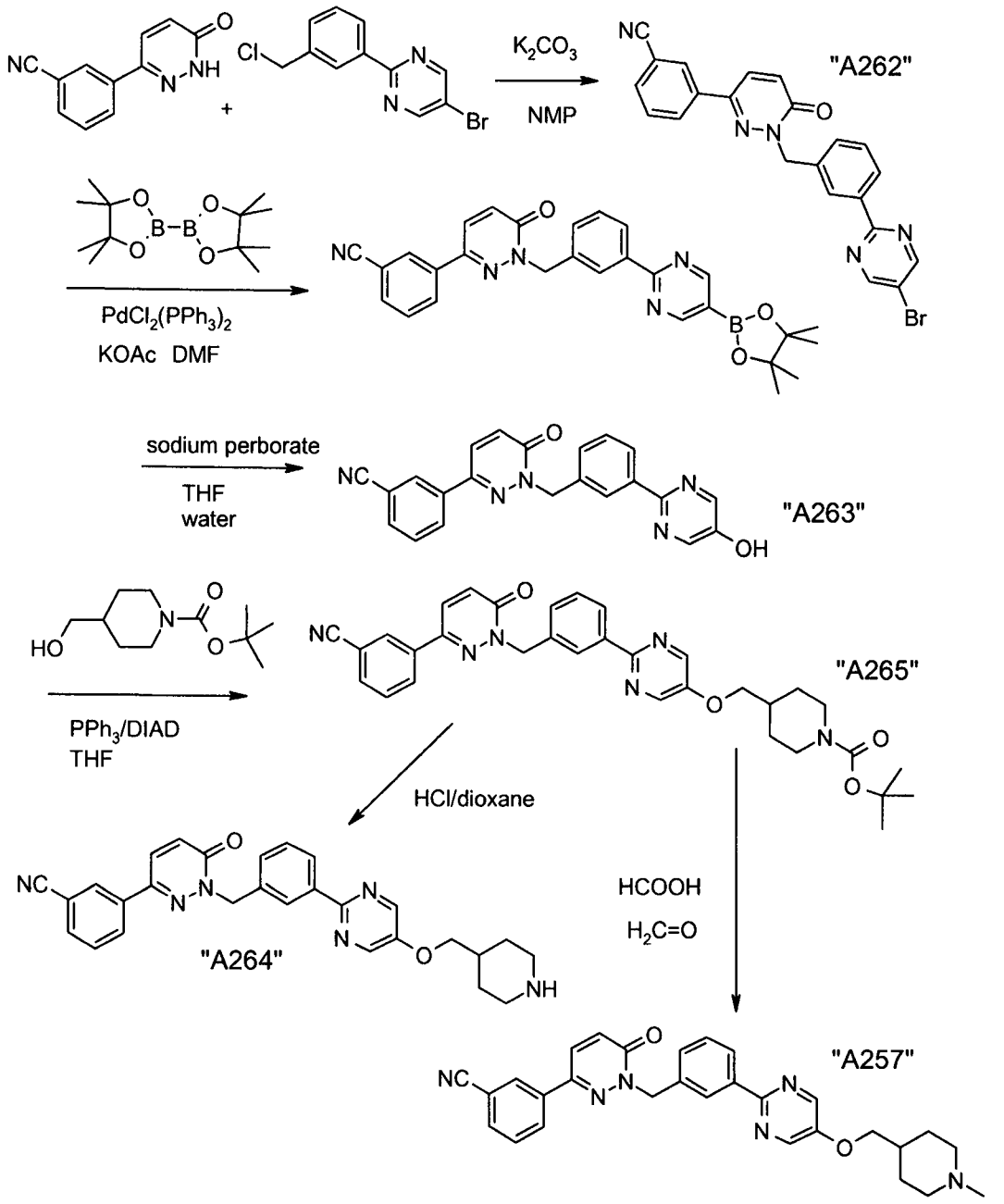


Example 43

The preparation of the compounds
3-{1-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}-benzonitrile ("A262"),
3-{1-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}-benzonitrile ("A263"),
3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile ("A264"),
tert-butyl 4-(2-{3-[3-(3-cyanophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}pyrimidin-5-yloxymethyl)piperidine-1-carboxylate ("A265") and

the alternative synthesis of "A257"

are carried out analogously to the following scheme



43.1 6.00 g (21 mmol) of 5-bromo-2-(3-chloromethylphenyl)pyrimidine and 2.76 g (341 mmol) of potassium carbonate are added to a suspension of 4.15 g (20 mmol) of 3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile in 40 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and the mixture is stirred at 80°C for 18

AG1

hours. The reaction mixture is added to 200 ml of water. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo: 3-{1-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}-benzonitrile ("A262") as beige crystals, ESI 444, 446.

43.2 11.8 g (47 mmol) of bis(pinacolato)diboron and 11.9 g (122 mmol) of potassium acetate are added to a solution of 18.0 g (41.0 mmol) of 3-{1-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile in 85 ml of DMF, and the mixture is heated to 80°C under nitrogen. After the mixture has been stirred at this temperature for 15 minutes, 273 mg (1.22 mmol) of palladium(II) acetate are added, and the reaction mixture is stirred at 80°C under nitrogen for 2 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 and evaporated: 3-(6-oxo-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile as grey solid, which is employed in the subsequent reaction without further purification.

43.3 4.93 g (49.4 mmol) of sodium perborate are added in portions with ice cooling to a suspension of 5.33 g (10.9 mmol) of 3-(6-oxo-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile in 35 ml of THF and 35 ml of water, and the mixture is stirred at room temperature for 2 hours. 300 ml of dichloromethane and 100 ml of saturated ammonium chloride solution are added to the reaction mixture. The organic phase is separated off, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is recrystallised from methanol: 3-{1-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile ("A263") as brownish solid; m.p. 248°C; ESI 382.

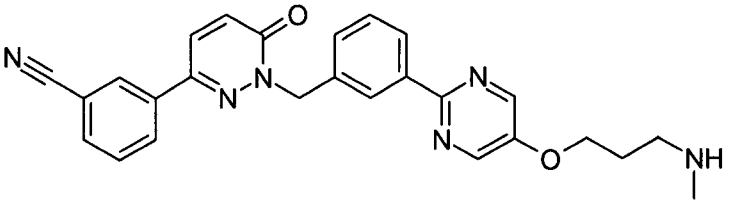
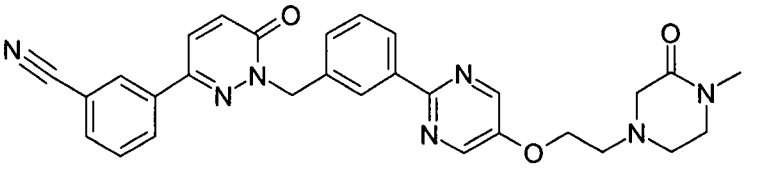
43.4 15.6 g (68.8 mmol) of N-Boc-4-piperidinemethanol and 19.1 g (72.1 mmol) of triphenylphosphine are added successively to a suspension of 25 g (65.6 mmol) of 3-{1-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile in 250 ml of THF. 14.9 ml (72.1 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate are then slowly added dropwise with ice cooling. The resultant solution is stirred at room temperature for a further 2 hours. 750 ml of 2-propanol and 13.1 ml of a 0.5 M solution of potassium hydroxide in ethanol are added to the reaction mixture. The resultant precipitate is filtered off with suction, washed with diethyl ether and dried in vacuo: tert-butyl 4-(2-{3-[3-(3-cyanophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yloxymethyl)piperidine-1-carboxylate ("A265") as colourless crystals; m.p. 178°C; ESI 579.

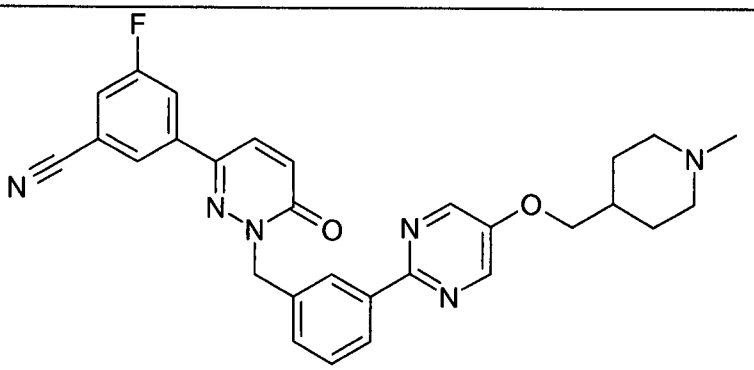
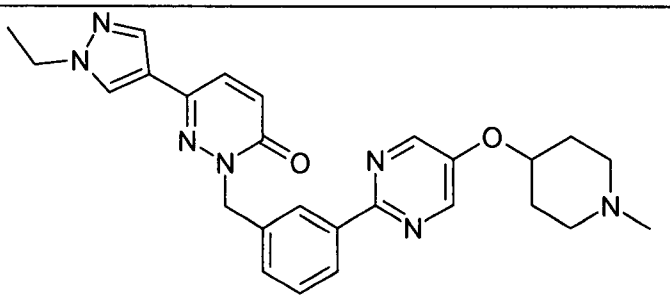
43.5 A solution of 1.22 g (2.10 mmol) of tert-butyl 4-(2-{3-[3-(3-cyanophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yloxymethyl)-piperidine-1-carboxylate in 12 ml of a 4 N solution of hydrogen chloride in dioxane is stirred at room temperature for 16 h, during which an insoluble precipitate forms. The supernatant solution is decanted off. Dichloromethane and a saturated sodium hydrogencarbonate solution are added to the residue. The organic phase is separated off, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue is chromatographed on a silica gel column with dichloromethane/methanol: 3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile ("A264") as colourless crystals; ESI 479.

43.6 6.60 ml of 35% aqueous formaldehyde solution are added to a solution of 16.0 g (28.0 mmol) of tert-butyl 4-(2-{3-[3-(3-cyanophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yloxymethyl)piperidine-1-carboxylate in 80 ml of formic acid, and the mixture is stirred at a temperature of 110°C for 2 hours. 300 ml of water are added to the reaction mixture, which is then concentrated in vacuo to a volume of 150 ml. The mixture is extracted with 200 ml of dichloromethane. The organic phase

is washed with sodium hydrogencarbonate solution, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is recrystallised from 2-propanol: 3-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile ("A257") as colourless crystals; m.p. 177°C, ESI 493.

The following compounds are obtained analogously

Compound No.	Name and/or structure	ESI $[M+H]^+$
"A266"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(piperidin-4-yloxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one	444
"A267"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(piperidin-4-yl-methoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one	458
"A268"	3-(1-{3-[5-(3-methylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile, hydrochloride 	453
"A269"	3-[1-(3-{5-[2-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)ethoxy]-pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]-benzonitrile 	522
"A270"	3-[1-(3-{5-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]-benzonitrile	508

"A271"	3-(1-{3-[5-(2-methoxyethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile	440
"A272"	3-(1-{3-[5-(3-methoxypropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile	454
"A273"	6-(3-fluorophenyl)-2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yl-methoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one	486
"A274"	2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one	486
^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.80 (sextet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 4.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.05 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.43 (dt, J_1 = 7.3 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.21 (dt, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.64 (s, 2H)		
"A275"	6-(3-chlorophenyl)-2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yl-methoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one	503
"A276"		
"A276a"		

Example 44

44.1 Preparation of 5-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)thiophene-2-carboxylic acid ("A277")

2 g (3.85 mmol) of methyl 5-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)thiophene-2-carboxylate ("A225") are dissolved in 50 ml of THF and 5 ml of water, and 283 mg (11.6 mmol) of lithium hydroxide are added. The solution is stirred at room temperature for 15 h. The reaction mixture is evaporated, and the residue is dissolved in 200 ml of water and extracted with 200 ml of ethyl acetate by shaking. The aqueous phase is washed with 2 x 200 ml of ethyl acetate. The organic phase is discarded, and the aqueous phase is adjusted to pH 7-8 using 1 N HCl and extracted with 2 x 300 ml of ethyl acetate. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated to dryness; yield: 1.2 g of "A277"; HPLC: Rt = 2.27 min; LC-MS: 504 (M+H).

44.2 Preparation of 5-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)thiophene-2-carboxamide ("A278")

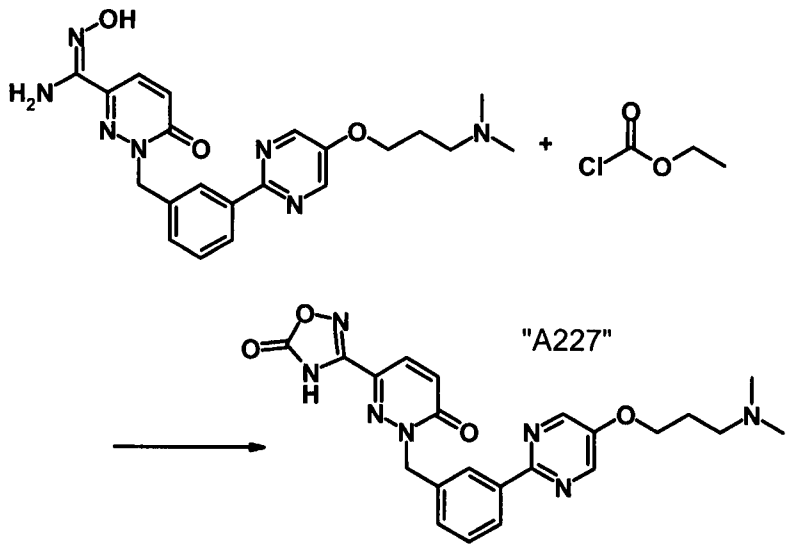
150 mg (0.30 mmol) of 5-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)thiophene-2-carboxylic acid ("A277") are suspended in 2 ml of DMF, and 1 ml (5.9 mmol) of 10% ammonia solution in THF, 67 µl (0.60 mmol) of *N*-methylmorpholine, 115 mg (0.60 mmol) of EDCI and 41 mg (0.30 mmol) of HOBt are added, and the mixture is stirred at room temperature for 15 h. The reaction mixture is evaporated and purified by means of preparative HPLC; yield: 10 mg of "A278" trifluoroacetate, white solid; HPLC: Rt = 2.15 min; LC-MS: 503 (M+H).

44.3 Preparation of N-methyl-5-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)thiophene-2-carboxamide ("A279")

150 mg (0.30 mmol) of 5-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)thiophene-2-carboxylic acid ("A277") are suspended in 2 ml of DMF, and 205 mg (2.98 mmol) of methylamine hydrochloride, 67 µl (0.60 mmol) of *N*-methylmorpholine, 115 mg (0.60 mmol) of EDCI, 41 mg (0.30 mmol) of HOBt and 1.01 ml (5.96 mmol) of N-ethyldiisopropylamine are added, and the mixture is stirred at room temperature for 15 h. A further 205 mg (2.98 mmol) of methylamine hydrochloride, 67 µl (0.60 mmol) of *N*-methylmorpholine, 115 mg (0.60 mmol) of EDCI, 41 mg (0.30 mmol) of HOBt and 1.01 ml (5.96 mmol) of N-ethyldiisopropylamine are added, and the mixture is stirred at room temperature for 15 h. The reaction mixture is evaporated, and the residue is purified by means of preparative HPLC; yield: 99 mg of "A279" trifluoroacetate, white solid; HPLC: Rt = 2.22 min; LC-MS: 517 (M+H).

Example 45

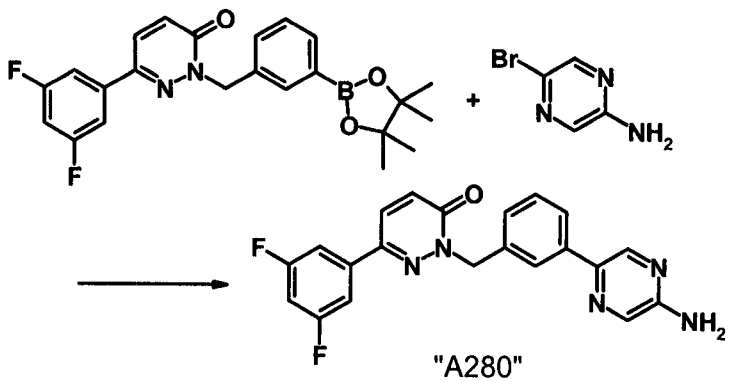
Preparation of 2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-one ("A227")



500 mg (1.18 mmol) of 1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-N-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridazine-3-carboxamidine are dissolved in 15 ml of DMF, and 286 µl (3.54 mmol) of pyridine are added. 124 µl (1.30 mmol) of ethyl chloroformate are subsequently added with stirring, and the solution is stirred at 80°C for 15 and subsequently at 100°C for 72 h. The reaction mixture is evaporated, and the residue is purified by means of preparative HPLC; yield: 21.2 mg of "A227" trifluoroacetate; HPLC: Rt = 2.07 min; LC-MS: 450 (M+H).

Example 46

Preparation of 2-[3-(5-aminopyrazin-2-yl)benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A280")



"A280"

5 ml of water and 5 ml of acetonitrile are added to 150 mg (0.35 mmol) of 6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-one, 63 mg (0.35 mmol) of 5-bromopyrazin-2-yl-amine and 167 mg (1.99 mmol) of sodium hydrogencarbonate, and the mixture is degassed a number of times. Under an argon atmosphere, 20 mg (0.017 mmol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) are added, and the mixture is subsequently heated at 80°C for 15 h with stirring. A further 20 mg (0.017 mmol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) are subsequently added, and the mixture is stirred at 80°C for a further 24 h. The hot suspension is filtered. The filtrate is concentrated to half. After cooling to room temperature, the resultant precipitate is filtered off with suction and washed with a little water. The residue is purified by means of preparative HPLC; yield: 21 mg of "A280"; HPLC: Rt = 2.68 min (method C); LC-MS: 392 (M+H).

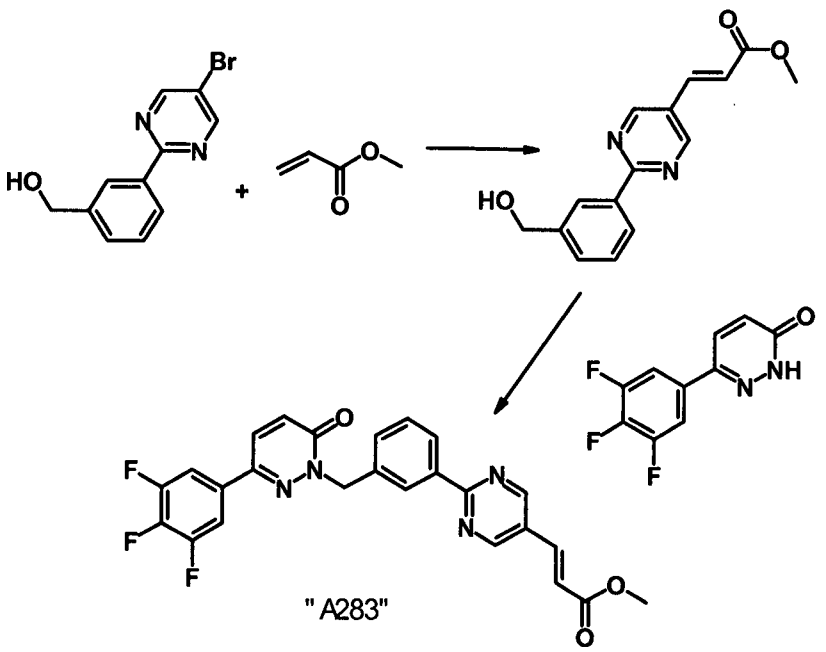
The following compounds are obtained analogously

Compound No.	Name and/or structure	ESI $[M+H]^+$
"A281"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(6-methylpyridazin-3-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-one	391

"A282"	2-[3-(6-aminopyridazin-3-yl)benzyl]-6-(3,5-difluoro-phenyl)-2H-pyridazin-3-one	392

Example 47

Preparation of methyl (E)-3-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)acrylate ("A283")



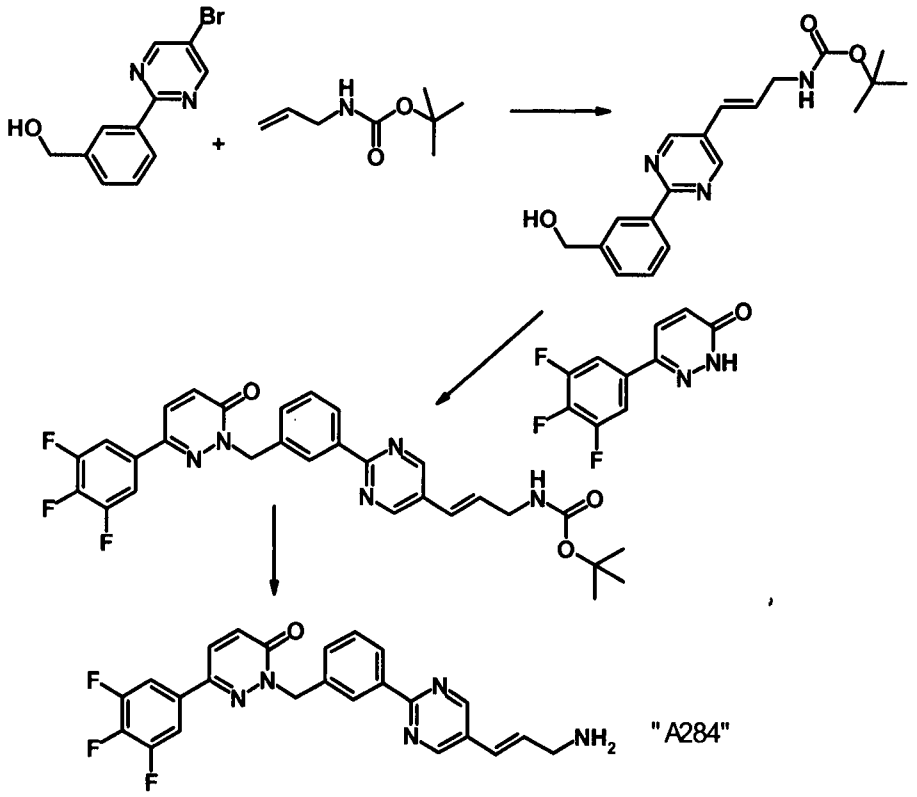
47.1 100 mg (0.38 mmol) of [3-(5-bromopyrimidin-2-yl)phenyl]methanol and 51 µl (0.56 mmol) of methyl acrylate are suspended in 2 ml of DMF, and 20 mg (0.075 mmol) of triphenylphosphine, 222 mg (2.26 mmol) of potassium acetate and 157 mg (0.57 mmol) of tetra-*n*-butylammonium chloride are added. The reaction mixture is degassed and flushed with argon, and 17 mg (0.075 mmol) of palladium(II) acetate are added under an argon atmosphere. The mixture is heated at 80°C for 2 h. After cooling, water is added, during which a pale-grey precipitate forms. This is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo. The product is

reacted further without further purification; yield: 111 mg: HPLC: Rt = 2.42 min (method C); LC-MS: 271 (M+H).

47.2 90 mg (0.4 mmol) of 6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one and 111 mg (0.41 mmol) of methyl (E)-3-[2-(3-hydroxymethylphenyl)-pyrimidin-5-yl]acrylate are suspended in 3 ml of THF with 200 mg (0.6 mmol) of polymer-bound triphenylphosphine (about 3 mmol of triphenylphosphine per g), and the mixture is shaken at room temperature for 30 min. The mixture is cooled to 0°C, and 95 µl (0.6 mmol) of diethyl azodicarboxylate are added. The reaction mixture is shaken at room temperature for 24 h. The reaction mixture is purified by means of preparative HPLC; yield: 7 mg of "A283"; HPLC: Rt = 3.41 min (method C); LC-MS: 479 (M+H).

Example 48

Preparation of 2-{3-[5-((E)-3-aminopropenyl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A284")



"A284"

48.1 812 mg (3.06 mmol) of [3-(5-bromopyrimidin-2-yl)phenyl]methanol and 722 mg (4.59 mmol) of *tert*-butyl *N*-allylcarbamate are suspended in 16 ml of DMF, and 160 mg (0.61 mmol) of triphenylphosphine, 1.8 g (4.6 mmol) of potassium acetate and 1.28 g (4.59 mmol) of tetra-*n*-butylammonium chloride are added. The reaction mixture is degassed and flushed with argon, and 137 mg (0.0.61 mmol) of palladium(II) acetate are added under an argon atmosphere. The mixture is heated at 80°C for 2 h. After cooling, the mixture is filtered through kieselguhr with suction, and the filtrate is added to water and extracted with 2 x 100 ml of ethyl acetate, dried over sodium sulfate and evaporated. The product was reacted further without further purification; yield: 380 mg; HPLC: Rt = 2.66 min (method C); LC-MS: 342 (M+H).

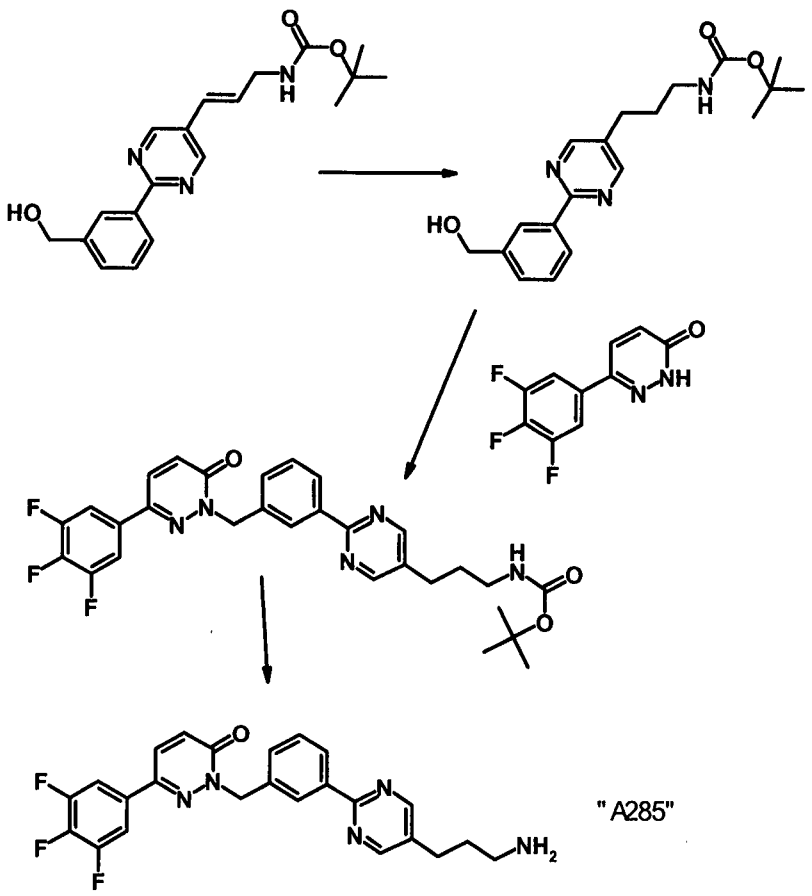
48.2 66 mg (0.29 mmol) of 6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one and 142 mg (0.29 mmol) of *tert*-butyl {(E)-3-[2-(3-hydroxymethylphenyl)-pyrimidin-5-yl]allyl}carbamate are suspended in 3 ml of THF with 145 mg

(0.44 mmol) of polymer-bound triphenylphosphine (about 3 mmol of triphenylphosphine per g), and the mixture is shaken at room temperature for 30 min. The mixture is cooled to 0°C, and 69 µl (0.44 mmol) of diethyl azodicarboxylate are added. The reaction mixture is shaken at room temperature for 24 h. The reaction mixture is purified by means of preparative HPLC: yield: 28 mg; HPLC: Rt = 3.50 min (method C); LC-MS: 550 (M+H).

48.3 28 mg (0.051 mmol) of *tert*-butyl [(Z)-3-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)allyl]carbamate are dissolved in 4 ml of dichloromethane, and 79 µl (1.02 mmol) of trifluoroacetic acid are added. The reaction mixture is stirred at room temperature for 15 h and evaporated. The residue is purified by means of preparative HPLC; yield: 11 mg of "A284" trifluoroacetate; HPLC: Rt = 2.64 min (method C); LC-MS: 450 (M+H).

Example 49

Preparation of 2-{3-[5-(3-aminopropyl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one ("A285")



49.1 280 mg (0.82 mmol) of *tert*-butyl {(E)-3-[2-(3-hydroxymethylphenyl)pyrimidin-5-yl]allyl}carbamate are dissolved in 10 ml of THF and shaken with 300 mg of platinum on activated carbon (5%, contains 56% of water) under a hydrogen atmosphere at room temperature for 17 h. The catalyst is filtered off with suction, and the filtrate is evaporated to dryness; yield: 289 mg; HPLC: Rt = 2.60 min (method C) LC-MS: 344 (M+H).

49.2 195 mg (0.86 mmol) of 6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one and 369 mg (0.86 mmol) of *tert*-butyl {3-[2-(3-hydroxymethylphenyl)pyrimidin-5-yl]propyl}carbamate are suspended in 10 ml of THF with 430 mg (1.29 mmol) of polymer-bound triphenylphosphine (about 3 mmol of triphenylphosphine per g) and shaken at room temperature for 30 min. The mixture is cooled to 0°C, and 297 mg (0.1.29 mmol) of di-*tert*-butyl azo-

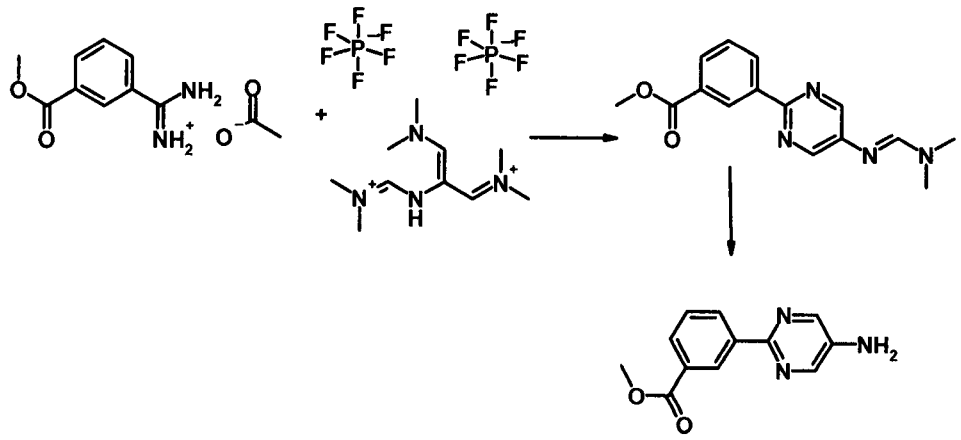
dicarboxylate are added. The reaction mixture is shaken at room temperature for 24 h. A further 430 mg (1.29 mmol) of polymer-bound triphenylphosphine (about 3 mmol of triphenylphosphine per g) and 297 mg (1.29 mmol) of di-*tert*-butyl azodicarboxylate are added, and the reaction mixture is shaken at room temperature for 24 h. The reaction mixture is filtered, the residue is evaporated and the residue is purified by means of preparative HPLC; yield: 333 mg; HPLC: Rt = 3.45 min; LC-MS: 552 (M+H).

49.3 70 mg (0.127 mmol) of *tert*-butyl [3-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)propyl]carbamate are dissolved in 3 ml of dichloromethane, and 195 µl (2.54 mmol) of trifluoroacetic acid are added. The reaction mixture is stirred at room temperature for 15 h and evaporated. The residue is digested with diethyl ether and dried in vacuo; yield: 74 mg of "A285"; HPLC: Rt = 2.63 min (method C); LC-MS: 452 (M+H).

Example 50

Preparation of 2-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one ("A286")

50.1 Preparation of methyl 3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzoate

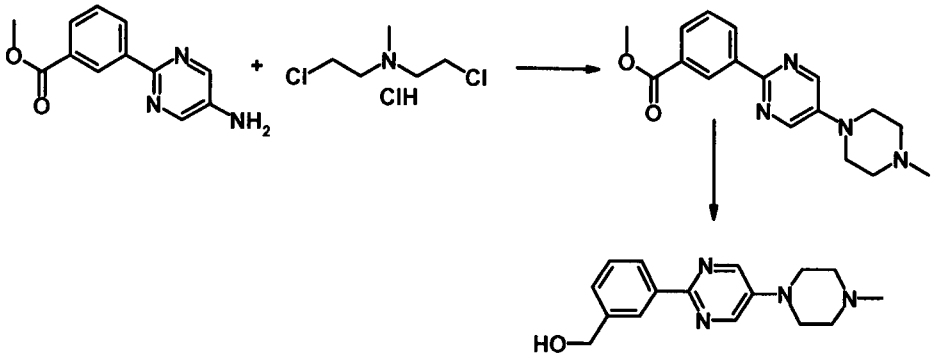


65.4 g (274 mmol) of methyl 3-carbamimidoylbenzoate is suspended in 800 ml of methanol, and 134 g (274 mmol) of ({2-dimethylamino-1-[dimethylimmoniomethyl]vinylamino}methylene)dimethylammonium dihexafluorophosphate are added. 102 ml (548 mmol) of 30% sodium methoxide solution in methanol is added dropwise to this suspension. A solution forms. This is stirred at an internal temperature of 60°C for 1 hour. After cooling to room temperature, a further 20 ml of 30% sodium methoxide solution in methanol are added dropwise, and the mixture is stirred at 60°C for 1 hour. After cooling to room temperature, the resultant precipitate is filtered off with suction, and the residue is suspended in 1 l of water and stirred at room temperature for 30 min. The precipitate is filtered off with suction and dried at 80°C in a vacuum drying cabinet; yield: 68.5 g; HPLC: Rt = 2.03 min (method C); LC-MS: 285 (M+H).

10.2 g (35.9 mmol) of methyl 3-[5-(dimethylaminomethyleneamino)pyrimidin-2-yl]benzoate are suspended in 1 l of methanol. 5.3 ml (107.3 mmol) of fuming sulfuric acid are added dropwise with gentle cooling (about 5-10°C) (note, highly exothermic reaction). When the addition is complete, the mixture is stirred firstly at RT for 30 min and subsequently at an oil-bath temperature of 88°. The reaction is monitored by means of HPLC. After 20 h, the clear, dark-yellow solution is evaporated to dryness. The residue is dissolved in 600 ml of ethyl acetate and washed with 2 x 150 ml of 1 N

NaOH and 2 x 1 N HCl, dried over sodium sulfate and evaporated; yield: 3g; HPLC: Rt = 2.17 min (method C); LC-MS: 300 (M+H).

50.2 Preparation of {3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]-phenyl}methanol



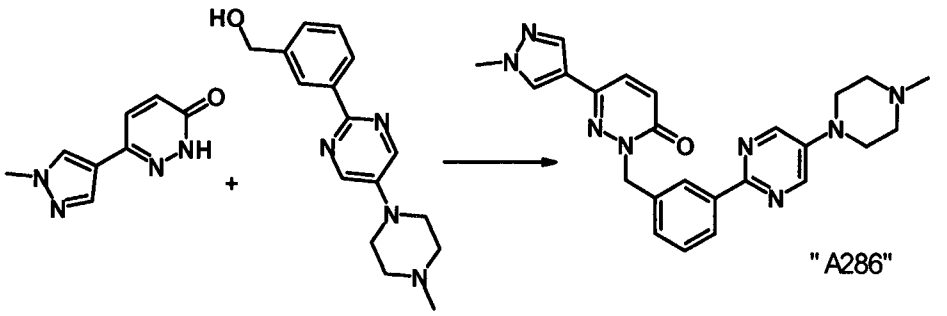
2.5 g (10.9 mmol) of methyl 3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzoate are dissolved in 10 ml of NMP, and 2.59 g (18.5 mmol) of potassium carbonate and 3.6 g (18.5 mmol) of bis(2-chloroethyl)ethylamine hydrochloride are added. The suspension is stirred at 120°C for 15 h under an argon atmosphere. The mixture is subsequently stirred at 140°C for a further 12 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture is stirred into 150 ml of water. The resultant precipitate is filtered off through kieselguhr with suction and discarded. The filtrate is adjusted to pH=14 using 32% NaOH. The slightly cloudy solution is extracted with 2 x 200 ml of ethyl acetate. The combined organic phases are washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness and dried in vacuo. The product is reacted further without further purification; yield: 860 mg; HPLC: Rt = 2.11 min (method C); LC-MS: 313 (M+H).

860 mg (2.75 mmol) of methyl 3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]-benzoate are dissolved in 16 ml of THF, and 13.8 ml (13.8 mmol) of 1 M diisobutylaluminium hydride in THF are added dropwise at room temperature, and the reaction mixture is stirred at room temperature for 1 h. A fur-

ther 13.8 ml (13.8 mmol) of 1 M diisobutylaluminium hydride in THF are added dropwise, and the reaction mixture is stirred at room temperature for 1 h. 3 ml of saturated sodium sulfate solution are added to the reaction mixture with ice cooling. Dichloromethane is added to the gelatinous mixture, which is then stirred for 30 min and filtered. The filtrate is dried over sodium sulfate and evaporated.

Yield: 300 mg, yellow solid. The product is reacted further without further purification; HPLC: 1.68 min (method C); LC-MS: 285 (M+H).

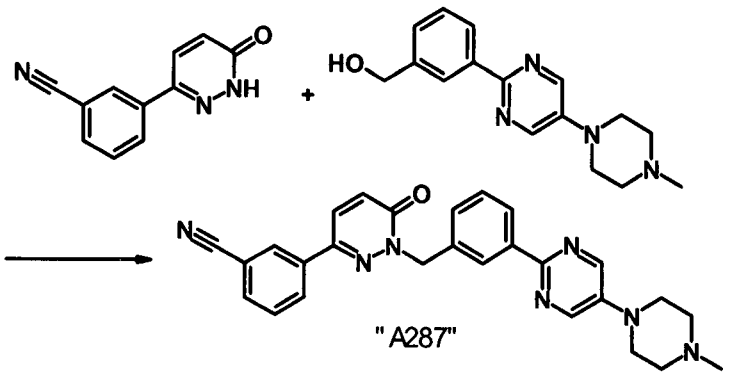
50.3



71 mg (0.40 mmol) of 6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one and 163 mg (0.40 mmol) of {3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl}-methanol are suspended in 3 ml of THF and 1 ml of DMF with 200 mg (0.60 mmol) of polymer-bound triphenylphosphine (about 3 mmol of triphenylphosphine per g) and shaken at room temperature for 30 min. 139 mg (0.60 mmol) of di-*tert*-butyl azodicarboxylate are added. The reaction mixture is shaken at room temperature for 1 h. A further 200 mg (0.6 mmol) of polymer-bound triphenylphosphine (about 3 mmol of triphenylphosphine per g) and 139 mg (0.60 mmol) of di-*tert*-butyl azodicarboxylate are added, and the reaction mixture is shaken at room temperature for 2 h. The reaction mixture is filtered, the residue is evaporated, and the residue is purified by means of preparative HPLC; yield: 18 mg of "A286"; HPLC: Rt = 2.08 min (method C); LC-MS: 443 (M+H).

Example 51

Preparation of 3-(1-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile ("A287")



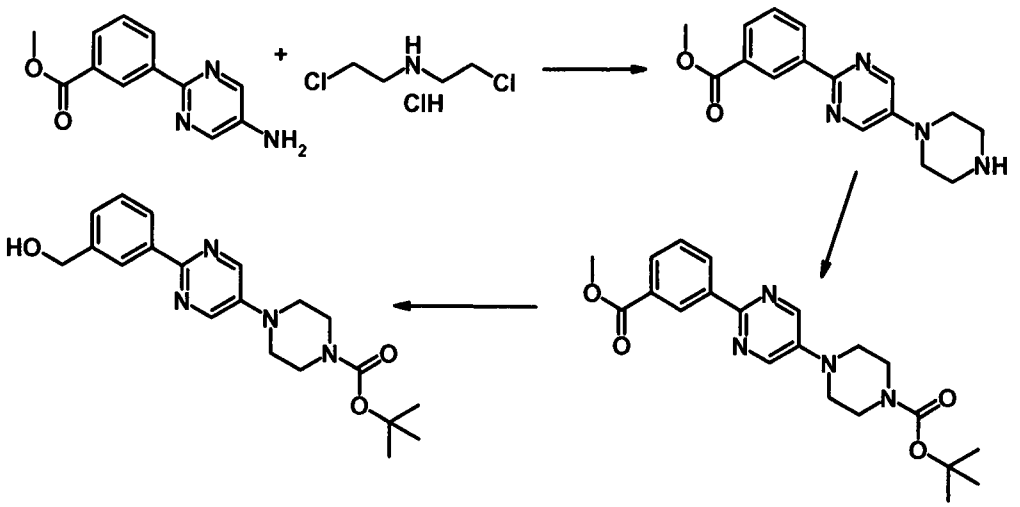
149 mg (0.76 mmol) of 3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile and 256 mg (0.76 mmol) of {3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl}-methanol are suspended in 5 ml of DMF with 378 mg (1.13 mmol) of polymer-bound triphenylphosphine (about 3 mmol of triphenylphosphine per g) and shaken at room temperature for 30 min. 266 mg (1.134 mmol) of di-*tert*-butyl azodicarboxylate are added. The reaction mixture is shaken at room temperature for 2 h. A further 378 mg (1.13 mmol) of polymer-bound triphenylphosphine (about 3 mmol of triphenylphosphine per g) and 266 mg (1.134 mmol) of di-*tert*-butyl azodicarboxylate are added, and the reaction mixture is shaken at room temperature for 2 h. The reaction mixture is filtered, the filtrate is evaporated, and the residue is purified by means of column chromatography on silica gel; yield: 59 mg of "A287"; HPLC: Rt = 2.38 min (method C); LC-MS: 464 (M+H).

Example 52

Preparation of 3-{6-oxo-1-[3-(5-piperazin-1-ylpyrimidin-2-yl)benzyl]-1,6-

dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile ("A288")

52.1 Preparation of *tert*-butyl 4-[2-(3-hydroxymethylphenyl)pyrimidin-5-yl]piperazine-1-carboxylate



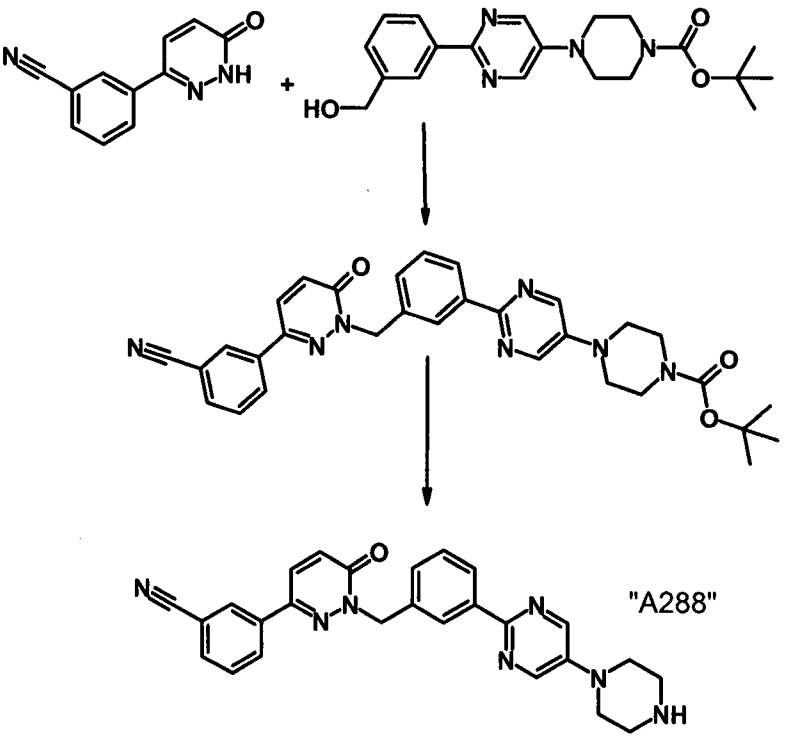
3.2 g (13.95 mmol) of methyl 3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzoate are dissolved in 80 ml of NMP, and 4.73 g (25.96 mmol) of bis(2-chloroethyl)ammonium chloride and 3.13 g (23.73 mmol) of potassium carbonate are added. The suspension is stirred at 130°C for 7 days under an argon atmosphere. The reaction mixture is filtered, and the filtrate is stirred into 1 l of diethyl ether. An oily residue deposits in the process. The organic phase is separated off and discarded. 500 ml of ethyl acetate and 200 ml of saturated sodium hydrogencarbonate solution are added to the residue, the organic phase is separated off, and the aqueous phase is extracted again with 500 ml of ethyl acetate. The organic phases are combined, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is reacted further without further work-up; yield: 2.4 g; HPLC: Rt = 2.07 min (method C); LC-MS: 299 (M+H).

2.4 g (5.4 mmol) of methyl 3-(5-piperazin-1-ylpyrimidin-2-yl)benzoate is dissolved in 15 ml of DMF, 2.98 g (21.6 mmol) of potassium carbonate and

1.5 ml (7.0 mmol) of di-*tert*-butyl dicarbonate are added, and the mixture is stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture is filtered, and the filtrate is evaporated. The residue is taken up in 200 ml of ethyl acetate and 50 ml of saturated sodium hydrogencarbonate solution. The organic phase is separated off and washed with 50 ml of 1 N HCl, dried over sodium sulfate and evaporated. The product is reacted further without further purification; yield: 1.1 g; HPLC: 3.18 min (method C); LC-MS: 399 (M+H).

862 mg (2.16 mmol) of *tert*-butyl 4-[2-(3-methoxycarbonylphenyl)pyrimidin-5-yl]piperazine-1-carboxylate are dissolved in 15 ml of THF, and 10.8 ml (10.8 mmol) of 1 M diisobutylaluminium hydride in THF are added at room temperature. The reaction mixture is stirred at room temperature for 1 h. 3 ml of sat. sodium sulfate solution are added to the reaction mixture with ice cooling. 30 ml of dichloromethane and 5 ml of methanol are added to the gelatinous mixture, which is then stirred for 10 min and filtered through kieselguhr with suction. The filtrate is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is dissolved in dichloromethane and filtered, and the filtrate is evaporated. The product is reacted further without further purification; yield: 677 mg; HPLC: 2.66 min (method C); LC-MS: 371 (M+H).

52.2

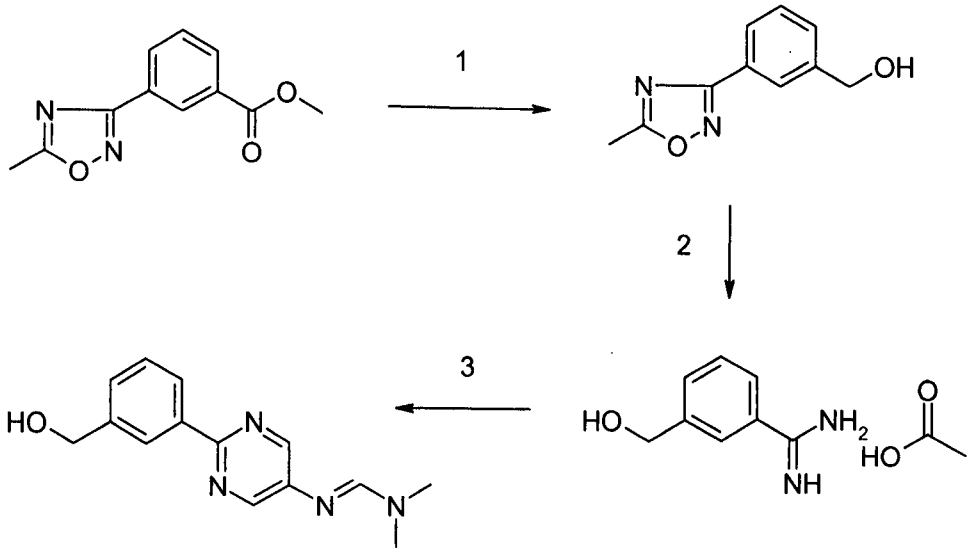


94 mg (0.48 mmol) of 3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile and 177 mg (0.48 mmol) of *tert*-butyl 4-[2-(3-hydroxymethylphenyl)pyrimidin-5-yl]piperazine-1-carboxylate are suspended in 4 ml of THF and 1 ml of DMF with 240 mg (0.72 mmol) of polymer-bound triphenylphosphine (about 3 mmol of triphenylphosphine per g) and shaken at room temperature for 30 min. 168 mg (0.72 mmol) of di-*tert*-butyl azodicarboxylate are added. The reaction mixture is filtered, the filtrate is evaporated, and the residue is purified by means of column chromatography on silica gel; yield: 143 mg; HPLC: Rt = 3.24 min (method C); LC-MS: 550 (M+H).

143 mg (0.26 mmol of *tert*-butyl 4-(2-{3-[3-(3-cyanophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)piperazine-1-carbamate are dissolved in 6 ml of acetonitrile, and 6 ml of 4 M HCl in dioxane are added. The reaction mixture is stirred at room temperature for 1 h and evaporated. The residue is taken up in water and ethyl acetate, and the water phase is adjusted to pH 12 using NaOH and extracted with ethyl acetate and

dichloromethane. The organic phases are combined, dried over sodium sulfate and purified by means of column chromatography.
Yield: 117 mg of "A288" HPLC: Rt = 2.36 min (method C); LC-MS: 450 (M+H).

Preparation of a precursor for the preparation of "A289" and "A290"



1. Preparation of [3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]methanol

3.46 g of methyl 3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoate (15.86 mmol) are dissolved in 50 ml of abs. THF in a 250 ml three-necked flask, and 0.691 g of LiBH4 (31.71 mmol) is subsequently introduced in portions with stirring at 0°C under a nitrogen atmosphere, and the mixture is stirred without cooling for a further 20 h. For work-up, the reaction mixture is adjusted to pH 7 by slow dropwise addition of 1 N HCl with stirring, diluted with 100 ml of water and extracted 3x with 50 ml of dichloromethane. The combined organic phases are washed 1x 100 ml of water, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness in a rotary evaporator. The purification is carried out by chromatography (50 g of silica gel / DCM + 0-1%

of MeOH). The product is crystallised from diethyl ether/petroleum ether; m.p. 57-58°C.

2. Preparation of 3-hydroxymethylbenzamidinium acetate

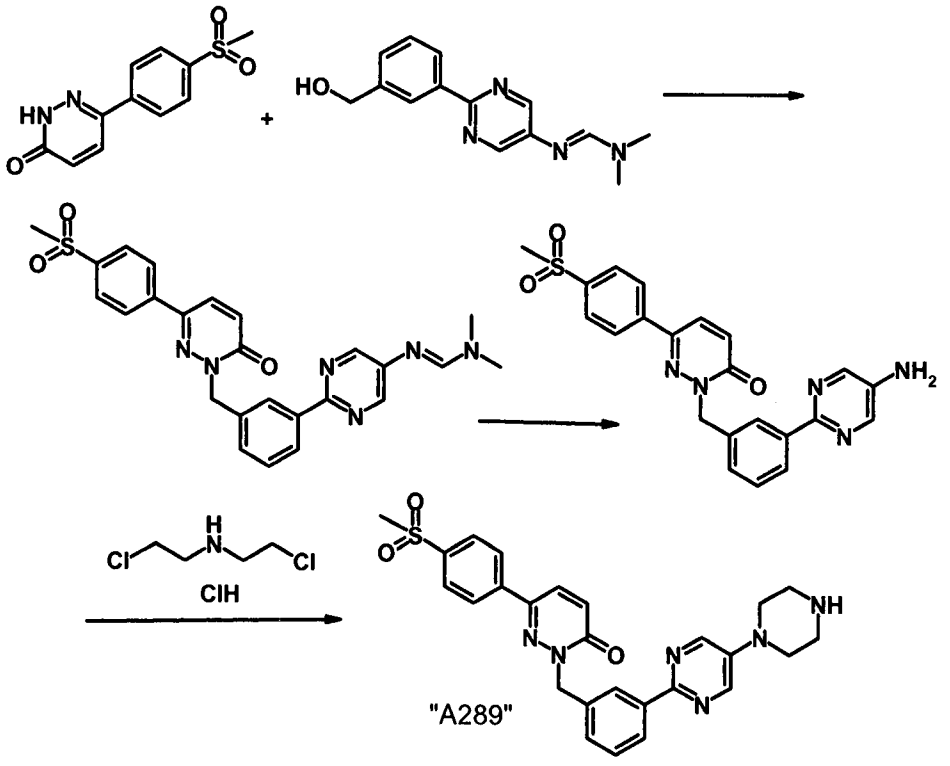
40 g of Raney nickel (water-wet) are added to 124.84 g of [3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]methanol (569.39 mmol) in a mixture of 1300 ml of methanol, 100 ml of glacial acetic acid and 100 ml of water, and the mixture is hydrogenated at room temperature and atmospheric pressure until 14.7 l of hydrogen have been taken up (45 h). For work-up, the catalyst is filtered off, and the solution which remains is evaporated to dryness, and the residue is boiled up in methyl tert-butyl ether and filtered off. The crystals are dried overnight in vacuo.

3. Preparation of N'-[2-(3-hydroxymethylphenyl)pyrimidin-5-yl]-N,N-dimethylformamidine

716 mg of 3-hydroxymethylbenzamidinium acetate (3.41 mmol) and 1.66 g of ({2-dimethylamino-1-[dimethylimmoniomethyl]vinylamino}methylene)-dimethylammonium dihexafluorophosphate (amino-reduction precursor) (3.41 mmol) were suspended in 15 ml of abs. methanol in an N_2-flushed 100 ml three-necked flask with $CaCl_2$ protection, and a freshly prepared solution of 0.235 g of Na in 5 ml of abs. methanol is added dropwise with stirring. The reaction mixture is stirred at 60°C for 30 min, during which a clear solution forms. For work-up, the reaction batch is diluted with 50 ml of dichloromethane, washed 2x with 20 ml of water, evaporated to dryness and purified by chromatography (silica gel DCM + 0-5% of MeOH); m.p. 105-6°C.

Example 53

Preparation of 6-(4-methanesulfonylphenyl)-2-[3-(5-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A289")



53.1 1.95 g (7.8 mmol) of 6-(4-methanesulfonylphenyl)-2H-pyridazin-3-one and 2 g (7.8 mmol) of *N'*-[2-(3-hydroxymethylphenyl)pyrimidin-5-yl]-*N,N*-dimethylformamidine are suspended in 50 ml of THF and 15 ml of DMF with 3.9 g (11.7 mmol) of polymer-bound triphenylphosphine (about 3 mmol of triphenylphosphine per g) and shaken at room temperature for 30 min. 2.75 g (11.7 mmol) of di-*tert*-butyl azodicarboxylate are added. The reaction mixture is shaken at room temperature for 15 h. A further 2.6 g (7.8 mmol) of polymer-bound triphenylphosphine (about 3 mmol of triphenylphosphine per g) and 1.80 g (7.8 mmol) of di-*tert*-butyl azodicarboxylate are added. The reaction mixture is shaken at room temperature for 15 h. The reaction mixture is filtered, and the filtrate is evaporated. 1 N HCl (100 ml) is added to the oily residue, which is then extracted with ethyl acetate (100 ml). The acidic water phase is washed again with ethyl ace-

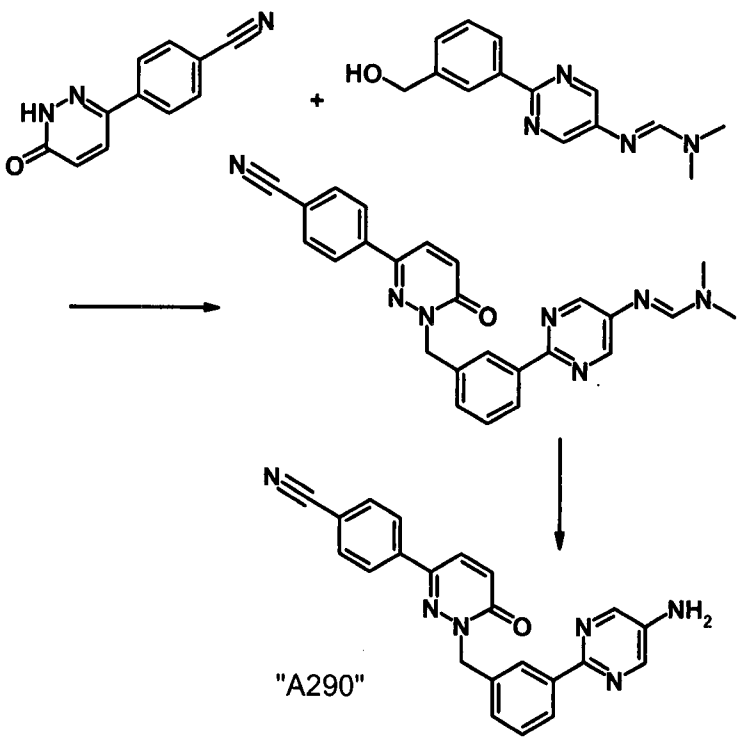
tate and then adjusted to pH7 using solid sodium hydrogencarbonate. The mixture is extracted 2 x with ethyl acetate. The organic phase is evaporated, and the residue is dried in vacuo; yield: 1 g; HPLC: Rt = 2.19 min (method C); LC-MS: 489 (M+H).

53.2 1.7 g (3.48 mmol) of *N'*-(2-{3-[3-(4-methanesulfonylphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)-*N*,*N*-dimethylformamidine are dissolved in 30 ml of dioxane and 30 ml of water, and 1.68 g (12.2 mmol) of potassium carbonate are added. The reaction mixture is refluxed for 15 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture is concentrated to about 30 ml, and the resultant precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo.
Yield: 1.5 g HPLC: 2.30 min (method C); LC-MS: 434 (M+H).

53.3 1.4 g (3.23 mmol) of 2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(4-methanesulfonylphenyl)-2H-pyridazin-3-one are dissolved in 30 ml of NMP, and 1.59 g (8.72 mmol) of bis(2-chloroethyl)ethylamine hydrochloride and 1.22 g (8.72 mmol) of potassium carbonate are added. The suspension is stirred at 130°C for 5 days under an argon atmosphere. The reaction mixture is filtered, and the filtrate is stirred into 200 ml of diethyl ether. An oily residue deposits in the process. The residue is purified by means of column chromatography on silica gel. The resultant product is purified by means of preparative HPLC; yield: 41 mg of "A289" trifluoroacetate; HPLC: Rt = 2.19 min (method C); LC-MS: 503 (M+H).

Example 54

Preparation of 4-{1-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile ("A290")



"A290"

54.1 1.5 g (7.8 mmol) of 6-(4-cyanophenyl)-2H-pyridazin-3-one and 2 g (7.8 mmol) of *N'*-[2-(3-hydroxymethylphenyl)pyrimidin-5-yl]-*N,N*-dimethylformamidine are suspended in 50 ml of THF and 15 ml of DMF with 3.9 g (11.7 mmol) of polymer-bound triphenylphosphine (about 3 mmol of triphenylphosphine per g) and shaken at room temperature for 30 min. 2.75 g (11.7 mmol) of di-*tert*-butyl azodicarboxylate are added. The reaction mixture is shaken at room temperature for 15 h. A further 2.6 g (7.8 mmol) of polymer-bound triphenylphosphine (about 3 mmol of triphenylphosphine per g) and 1.80 g (7.8 mmol) of di-*tert*-butyl azodicarboxylate are added. The reaction mixture is shaken at room temperature for 15 h. The reaction mixture is filtered, and the filtrate is evaporated. 1 N HCl (100 ml) is added to the oily residue, which is then extracted with ethyl acetate (100 ml). The acidic water phase is washed again with ethyl acetate and then adjusted to pH7 using solid sodium hydrogencarbonate. The mixture is extracted 2 x with ethyl acetate. The organic phase is evaporated, and the residue is dried in vacuo; yield: 1.2 g; HPLC: Rt = 1.59 min (method C); LC-MS: 436 (M+H).

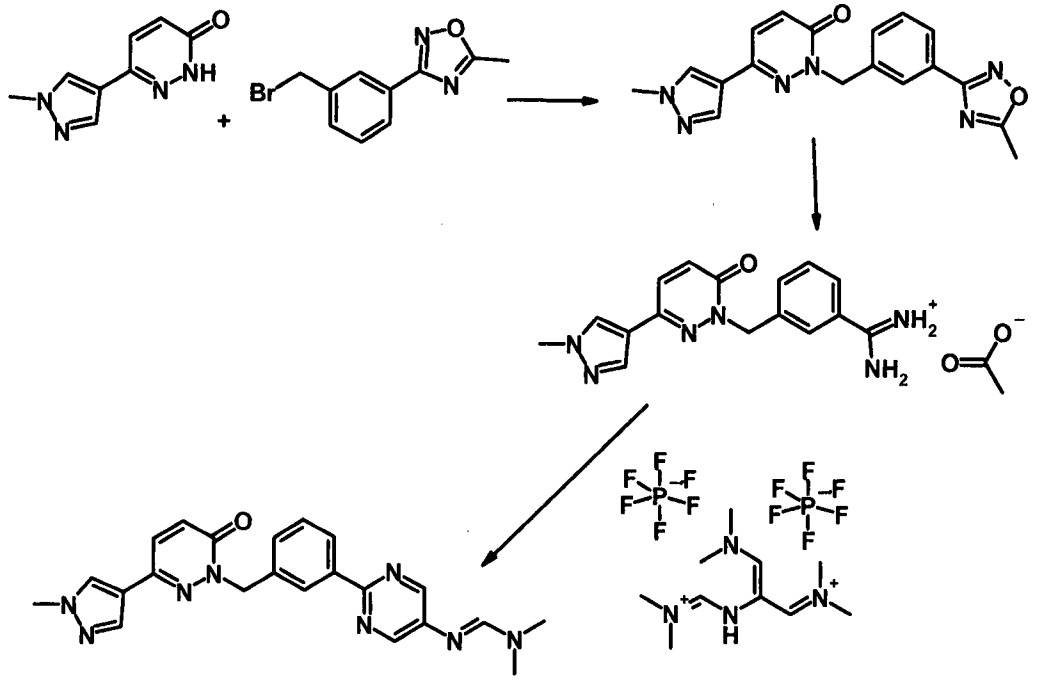
54.2 1.2 g (3.48 mmol) of *N'*-(2-{3-[3-(4-cyanophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)-*N,N*-dimethylformamidine are dissolved in 50 ml of dioxane and 50 ml of water, and 1.2 g (8.7 mmol) of potassium carbonate are added. The reaction mixture is refluxed for 15 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture is concentrated to about 30 ml, and the resultant precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo. The residue is purified by means of column chromatography on silica gel; yield: 145 mg of "A290"; HPLC: 2.49 min (method C); LC-MS: 381 (M+H).

The compound 3-{1-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile ("A291"); ESI 381, is obtained analogously.

Example 55

Preparation of
6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[3-(5-piperazin-1-ylpyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A292") and
2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one ("A293")

55.1 Preparation of *N,N*-dimethyl-*N'*-(2-{3-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)formamidine



3.33 g (24.1 mmol) of potassium carbonate are added to a solution of 1.7 g (4.8 mmol) of 6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one and 1.22 g (4.8 mmol) of 3-(3-bromomethylphenyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazole (prepared by the method of W. W. K. R. Mederski et al, Tetrahedron 55, 1999, 12757-12770) in 50 ml of DMF, and the resultant suspension is stirred at room temperature for 5 days. Water is added to the reaction mixture, which is then extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with water, dried over sodium sulfate and evaporated. Isopropanol is added to the residue, and the mixture is stirred for 15 min and filtered, and the residue is rinsed with isopropanol and diethyl ether and dried in vacuo.

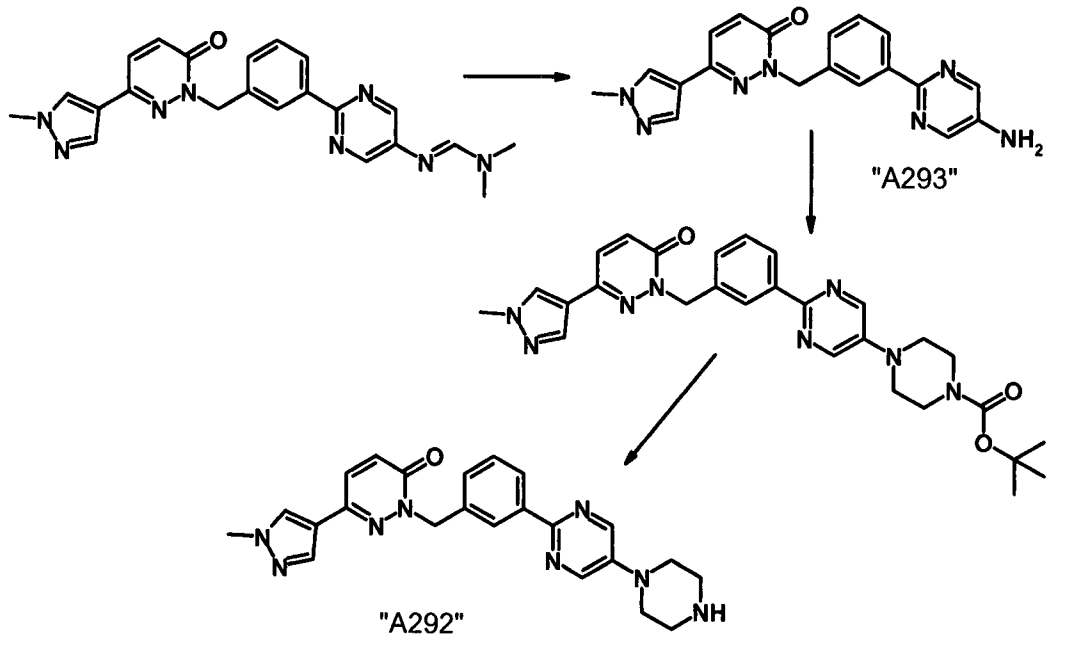
Yield: 740 mg; HPLC: Rt = 2.42 min (method C); LC-MS: 349 (M+H).

2 ml of acetic acid, 2 ml of water and 6 g of Raney nickel are added to a solution of 6.77 g (19.4 mmol) of 6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one in 300 ml of methanol, and the mixture is hydrogenated at room temperature and under a hydrogen atmosphere for 2 days. The reaction mixture is filtered, and the

filtrate is evaporated and dried in vacuo. The product was reacted further without further purification; yield: 6 g; HPLC: 1.74 min (method C); LC-MS: 309 (M+H).

A suspension of 7.5 g (20.4 mmol) of 3-[6-oxo-3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]benzamidinium acetate and 9.94 g (20.4 mmol) of ({2-dimethylamino-1-[dimethylimmoniomethyl]vinylamino}methylene)dimethylammonium dihexafluorophosphate are dissolved in 70 ml of methanol, and 7.6 ml (40.7 mmol) of 30% sodium methoxide solution in methanol are added dropwise. The reaction mixture is slowly warmed to 60°C and stirred at this temperature for 60 minutes. After the mixture has been cooled to room temperature, a further 5.6 ml (30.0 mmol) of 30% sodium methoxide solution in methanol are added dropwise, and the mixture is stirred at 60°C for 2 h. After cooling, the solvent is removed by distillation, and water is added to the residue. The aqueous phase is decanted off, ethyl acetate is added to the residue, and the mixture is stirred at room temperature for 15 min. The precipitate is filtered off with suction, washed with ethyl acetate and dried in vacuo; yield: 6.8 g of beige solid; HPLC: 2.05 min (method C); LC-MS: 415 (M+H).

55.2



130 ml of dioxane and 5 g (11.4 mmol) of *N,N*-dimethyl-*N'*-(2-{3-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)formamidine are added to a solution of 5.5 g (40 mmol) of potassium carbonate in 130 ml of water. The reaction mixture is heated at the boil for 15 h and subsequently cooled to room temperature. The dioxane is removed by distillation, and the resultant precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo; yield: 3.6 g of "A293"; HPLC: 2.11 min (method C); LC-MS: 360 (M+H).

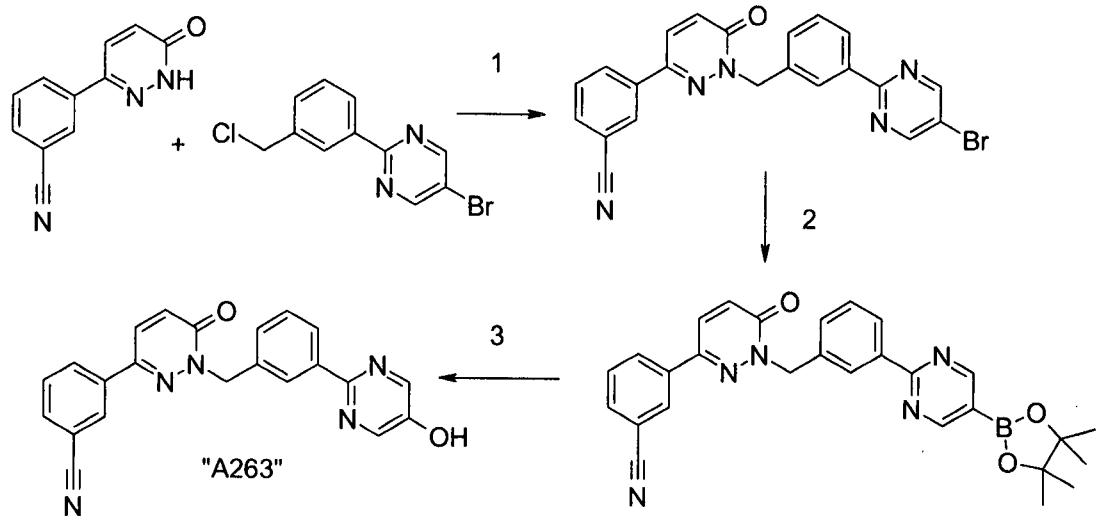
1.4 g (7.5 mmol) of bis(2-chloroethyl)methylammonium chloride are added to a solution, kept under nitrogen, of 1 g (2.78 mmol) of 2-[3-(5-amino-pyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one ("A293") in 25 ml of 1-methylpyrrolidone, and the reaction mixture is heated at 130°C for 5 days. The reaction mixture is cooled and filtered, and the filtrate is added to 200 ml of diethyl ether. An oily residue deposits, to which 100 ml of saturated sodium hydrogencarbonate solution are

added, and the mixture is extracted with 3 x 150 ml of dichloromethane. The organic phases are dried over sodium sulfate and evaporated. 300 mg of this residue are dissolved in 5 ml of DMF, and 387 mg of potassium carbonate and 195 µl (0.91 mmol) of di-*tert*-butyl dicarbonate are added, and the mixture is stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture is filtered, and the filtrate is evaporated. The residue is suspended in dichloromethane and washed with saturated sodium hydrogencarbonate. The organic phase is dried over sodium sulfate and subsequently evaporated. The residue is purified by means of column chromatography on silica gel; yield: 36 mg; HPLC: 2.89 min (method C); LC-MS: 529 (M+H).

90 mg (0.17 mmol) of *tert*-butyl 4-(2-{3-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)piperazine-1-carboxylate are dissolved in 10 ml of dioxane, and 1 ml of 4 N HCl in dioxane is added. The reaction mixture is stirred at room temperature for 15 h and subsequently evaporated to dryness; yield: 80 mg of "A292" hydrochloride; HPLC: 2.05 min (method C); LC-MS: 429 (M+H).

Example 56

Alternative preparation of 3-{1-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile ("A263")



1. Preparation of 3-{1-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile

61.13 g of 3-cyanophenylpyridazinone (0.31 mol) and 87.9 g of 5-bromo-2-(3-chloromethylphenyl)pyrimidine (0.31 mol) are dissolved in 610 ml of DMF under an inert-gas atmosphere in a 1000 ml one-necked flask, and 111.11 g of caesium carbonate (0.34 mol) are subsequently added. The reaction mixture is stirred at 40°C for 72 h. For work-up, the mixture is diluted with 600 ml of water with stirring, and the resultant precipitate is washed with copious water and a little methanol and chromatographed over 1 kg of silica gel. The product fractions are combined and evaporated to dryness in a rotary evaporator, and the product is slurried with a little methanol, filtered off with suction and dried at 70°C in vacuo; m.p. 178-9°C.

2. Preparation of 3-(6-oxo-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile

35.57 g of 3-{1-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile (0.08 mol), 26.43 g of bis(pinacolato)diboron (0.104

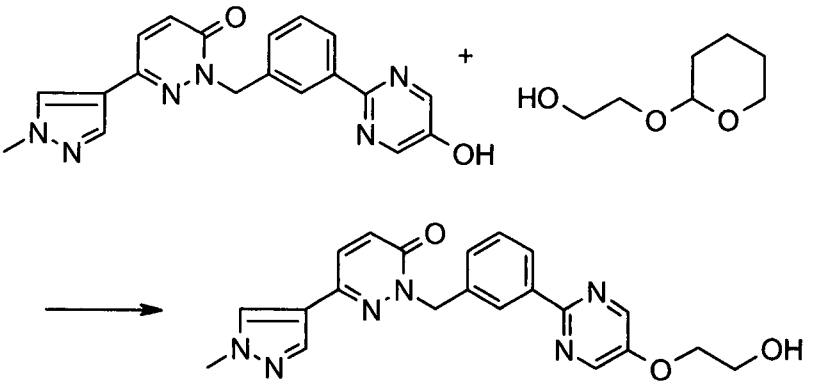
mol) and 23.75 g of potassium acetate (0.240 mol) are suspended in 165 ml of abs. DMF under an N_2 atmosphere in a 500 ml three-necked flask and heated at 70°C with stirring, 1.686 g of $(PPh_3)_2PdCl_2$ (2.4 mmol) are subsequently added, and the reaction batch is stirred at 70°C for 6 h, during which a dark-brown solution forms. For work-up, the reaction mixture is diluted with 600 ml of water with stirring at RT, and the resultant precipitate is filtered off with suction. The resultant precipitate is taken up in 500 ml of dichloromethane, shaken 2x with 200 ml of water, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue is slurried in 200 ml of acetone, filtered off with suction and washed with a little acetone, m.p. 203-5°C.

3. Preparation of 3-{1-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile ("A263")

50.46 g of 3-(6-oxo-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile (102.7 mmol) and 33.81 g of sodium perborate tetrahydrate (339 mmol) are mixed in a mixture of 220 ml of THF and 220 ml of water in a 1000 ml one-necked flask and stirred at room temperature for 2 h, during which a pale precipitate deposits. The reaction mixture is diluted with 800 ml of dichloromethane, shaken with 500 ml of saturated aqueous ammonium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness in a rotary evaporator. The residue is slurried in methanol, filtered off with suction and washed with diethyl ether, m.p. 245-8°C.

Example 57

Preparation of 2-{3-[5-(2-hydroxyethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one ("A294")



"A294"

252 mg of 2-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one (0.7 mmol) are suspended in abs. THF under a protective-gas atmosphere in a 25 ml three-necked flask, 0.19 ml of 2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethanol (1.4 mmol) and 367 mg of triphenylphosphine (1.4 mmol) are added, and the mixture is stirred at RT for 30 min. 275 µl of diisopropyl azodicarboxylate (1.4 mmol) are subsequently added dropwise, and the reaction mixture is stirred at RT for a further 2 h. For work-up, the reaction mixture is diluted with 20 ml of dichloromethane, washed with 10 ml of water, dried over sodium sulfate, evaporated to dryness and purified by chromatography. (silica gel: MTB ether -> DCM -> DCM : 30% of MeOH). The THP-protected product is stirred at RT for 20 h in 5 ml of 4 N HCl in dioxane. The reaction solution is evaporated to dryness and crystallised from methanol/diethyl ether, giving "A294"; ESI 405; m.p. 182-3°C.

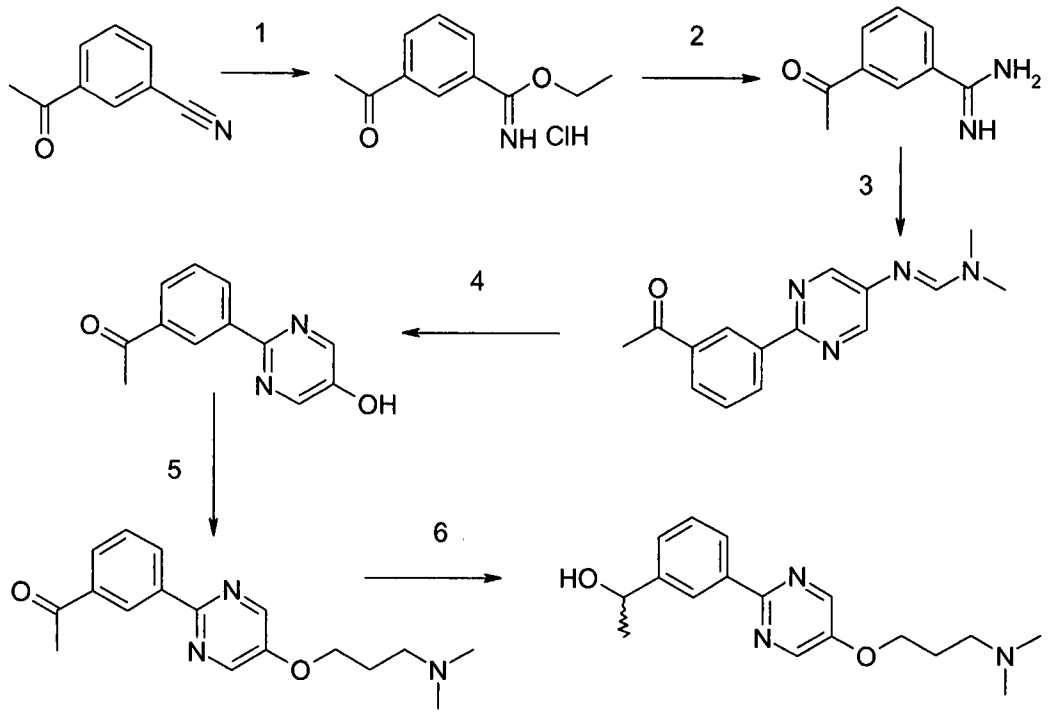
The following compounds are obtained analogously

Compound No.	Name and/or structure	ESI $[M+H]^+$
"A295"	3-(1-{3-[5-(3-hydroxypropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile	440

"A296"	3-(1-{3-[5-(2-hydroxyethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile	426
"A297"	2-{3-[5-(3-hydroxypropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one	419

Example 58

Preparation of 1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]phenyl}-ethanol (precursor of "A298")



1. Preparation of ethyl 3-acetylbenzimidinate

30 g of 3-cyanacetophenone (207 mmol) are suspended in 170 ml of a 10% solution of HCl in diethyl ether in a 500 ml one-necked flask and cooled to 0°C, and 18.68 ml of abs. ethanol are added. The reaction mix-

ture is stirred at RT for 14 days. For work-up, the reaction mixture is diluted with 500 ml of diethyl ether, the precipitate is filtered off with suction and rinsed with copious diethyl ether, and the residue is dried at 50°C in a vacuum drying cabinet; m.p. 122-4°C.

2. Preparation of 3-acetylbenzamidine

17.453 g of ethyl 3-acetylbenzimidinate are suspended in 190 ml of abs. ethanol in a 1000 ml one-necked flask, and 190 ml of a 10% solution of ammonia in ethanol are subsequently added, and the reaction batch is refluxed for 3 h. The reaction batch is evaporated to dryness in a rotary evaporator and employed in crude form in the next step; LC-MS: 0.886 min / $M+H^+$: 163.2 g/mol.

3. Preparation of N'-[2-(3-acetylphenyl)pyrimidin-5-yl]-N,N-dimethylformamidine

16.18 g of 3-acetylbenzamidine (content 77%) (76.62 mmol) and 37.41 g of ({2-dimethylamino-1-[dimethylimmoniomethyl]vinylamino}methylene)dimethylammonium dihexafluorophosphate (amino-reduction precursor) (76.62 mmol) are suspended in 200 ml of abs. methanol in an N_2-flushed 1000 ml three-necked flask with $CaCl_2$ protection, and a freshly prepared 1.5 M sodium methoxide solution in methanol is added dropwise with stirring. The reaction mixture is stirred at 60°C for 30 min, during which a clear solution forms. For work-up, about 90% of the methanol are removed in a rotary evaporator, and the remaining residue is diluted with 300 ml of dichloromethane, washed 2x with 100 ml of water, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The purification is carried out by chromatography (silica gel DCM + 1-5% of MeOH). The product fractions are combined, evaporated to dryness and stirred with i-PrOH; m.p. 146-8°C.

4. Preparation of 1-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)phenyl]ethanone

5.10 g of N'-[2-(3-acetylphenyl)pyrimidin-5-yl]-N,N-dimethylformamidine (19 mmol) are suspended in 65 ml of water in a 250 ml one-necked flask provided with magnetic stirrer and condenser, 8.44 ml of 95-97% sulfuric acid (152 mmol) are added, and the mixture is stirred at a bath temperature of 130°C for 2 h. The mixture is diluted with ice-water, during which a dark-brown resin deposits. The aqueous solution is decanted off and extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases are dried, filtered and evaporated to dryness, and the residue is triturated with ether, filtered off with suction and dried (=K1). The deposited dark-brown resin is extracted by stirring with tetrahydrofuran, filtered off with suction, the crystals are discarded, and the mother liquor is evaporated to dryness (= R1). The aqueous phase from the dichloromethane extraction is evaporated to dryness, the residue is extracted by stirring 2 x with tetrahydrofuran, and the combined decanted-off solutions are diluted with dichloromethane, dried, filtered and evaporated to dryness (= R2). R1 and R2 are combined, adsorbed on silica gel and purified by chromatography (silica gel / dichloromethane + 0-5% of methanol). The chromatography residue is triturated with ether, filtered off with suction, washed with ether and dried (= K2).
K1 and K2 are combined; m.p. 199-200°C.

5. Preparation of 1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-phenyl}ethanone

2.4 g of 1-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)phenyl]ethanone (11.2 mmol) are suspended in 40 ml of abs. THF in an N_2-flushed apparatus with $CaCl_2$ protection, 1.576 ml of 3-(dimethylamino)-1-propanol (13.44 mmol) and 5.602 g of polymer-bound triphenylphosphine (16.81 mmol) are added, and the mixture is stirred at RT for 30 min. 3.87 g of di-tert-butyl azodicar-

boxylate (16.81 mmol) are added with ice/H_2O cooling and stirring, and the mixture is stirred at RT for a further 2 h. For work-up, the polymer is removed by filtration and rinsed with copious dichloromethane, and the filtrate is extracted 1 x with water and 2 x with aqueous 1 N HCl. The combined HCl extracts are rendered alkaline using NaOH and extracted 3 x with 50 ml of dichloromethane. The dichloromethane extracts are combined, dried over sodium sulfate, evaporated to dryness and crystallised from petroleum ether 40-60; m.p. 61-2°C.

6. Preparation of 1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-phenyl}ethanol

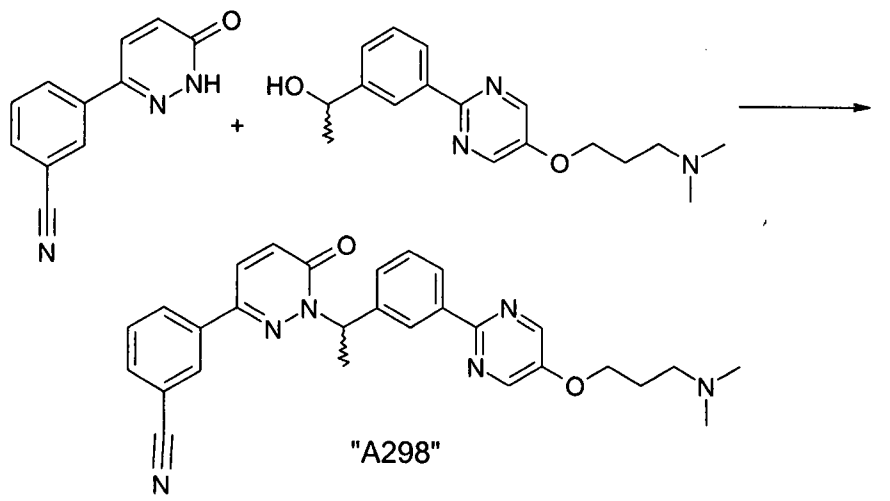
3.114 g of 1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]phenyl}ethanone (10.4 mmol) are dissolved in 30 ml of abs. ethanol in a 100 ml one-necked flask, and 0.394 g of sodium borohydride (10.4 mmol) is subsequently added in portions with ice/water cooling and stirring, and the reaction batch is stirred at RT for a further 20 h. For work-up, the reaction mixture is diluted with 50 ml of dichloromethane and shaken 2 x against water, and the dichloromethane phase is evaporated to dryness and purified by chromatography (silica gel / DCM/MeOH 9:1);

HPLC : RT: 2.40 min;

LC-MS: 1.330 min / $M+H^+$: 302.2 g/mol.

Example 59

Preparation of 3-[1-(1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-phenyl}ethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzonitrile ("A298")



"A298"

197 mg of 3-cyanophenylpyridazinone (1.00 mmol) is suspended in a mixture of 5 ml of abs. THF and 1 ml of abs. DMF in an N_2-flushed apparatus with $CaCl_2$ protection, 301 mg of 1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]phenyl}ethanol (1.00 mmol) and 500 mg of polymer-bound triphenylphosphine (1.5 mmol) are added, the mixture is stirred at RT for 30 min, 345 mg of di-tert-butyl azodicarboxylate (1.5 mmol) are subsequently added with ice/H_2O cooling and stirring, and the mixture is stirred at RT for a further 2 h. For work-up, the reaction mixture is diluted with 10 ml of methanol, and the polymer is removed by filtration. The residue is washed with dichloromethane, and the combined filtrate is evaporated to dryness in a rotary evaporator and purified by chromatography (silica gel: DCM + 0-30% of MeOHF), giving "A298", m.p. 105-7°C.

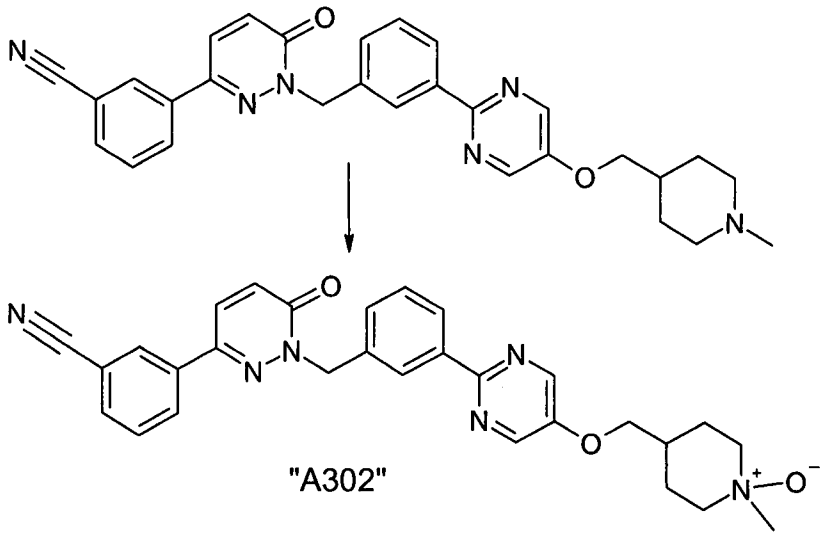
The following compounds are obtained analogously

Compound No.	Name and/or structure	ESI $[M+H]^+$
"A299"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-(1-{3-[5-(3-dimethylamino-propoxy)pyrimidin-2-yl]phenyl}ethyl)-2H-pyridazin-3-one	492

"A300"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-((R)-1-{3-[5-(3-dimethylamino-propoxy)pyrimidin-2-yl]phenyl}ethyl)-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	492
"A301"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-((S)-1-{3-[5-(3-dimethylamino-propoxy)pyrimidin-2-yl]phenyl}ethyl)-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride	492

Example 60

Preparation of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-1-oxypiperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile ("A302")



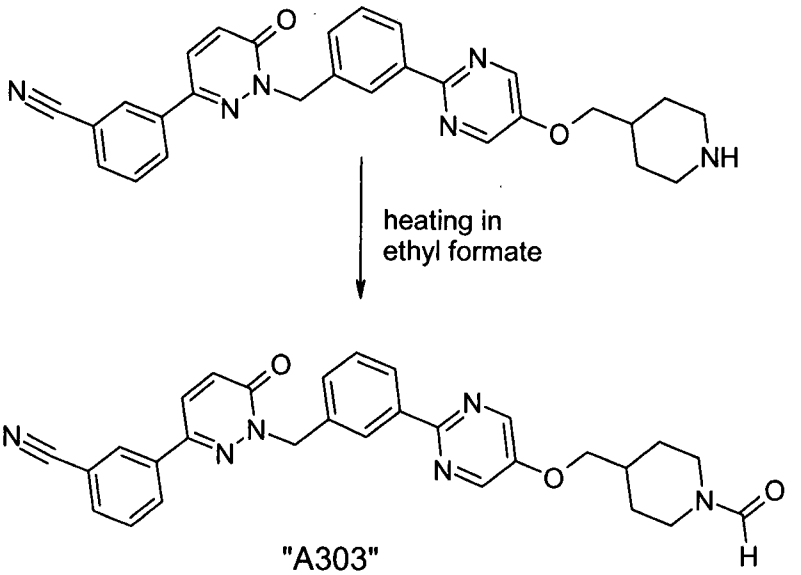
"A302"

100 mg of 3-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile (0.203 mmol) are suspended in 5 ml of water and 5 ml of acetonitrile in a reaction vial provided with a magnetic stirrer, 100 µl of perhydrol (0.979 mmol) are added, and the mixture is stirred at RT for 24 h. The mixture is then poured into water and extracted with dichloromethane, and the combined dichloromethane

phases are dried, filtered and evaporated to dryness. The residue is adsorbed on silica gel and chromatographed (dichloromethane + 0-50% of methanol). The chromatography residue is freeze-dried; ESI 509; m.p. 85°C (decomposition).

Example 61

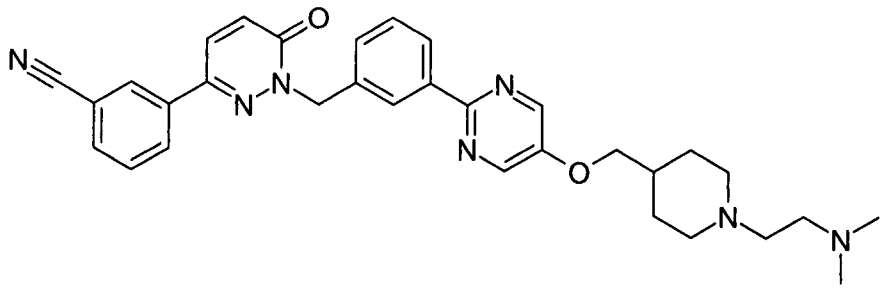
Preparation of 3-(1-{3-[5-(1-formylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile, ESI 409:



"A303"

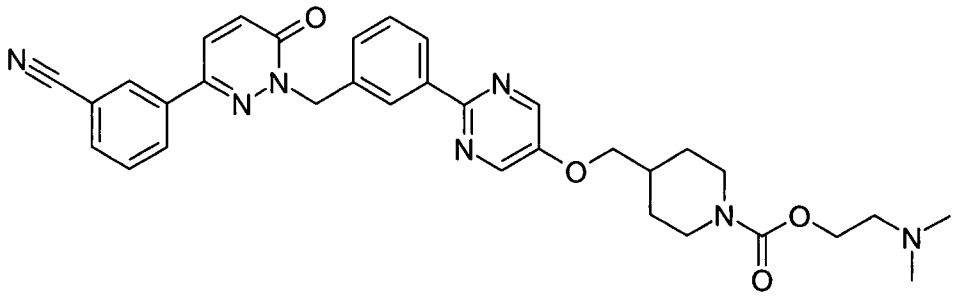
Example 62

Reaction of 3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile with dimethylaminoethyl chloride hydrochloride and caesium carbonate in DMF followed by chromatographic separation gives



("A308"), ESI 550;

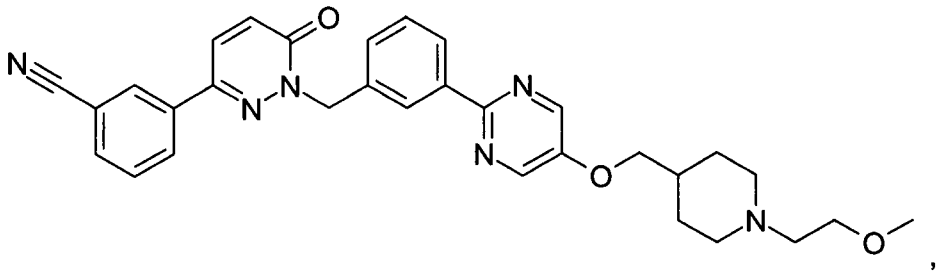
and



trifluoroacetate ("A 309"), ESI 594.

Example 63

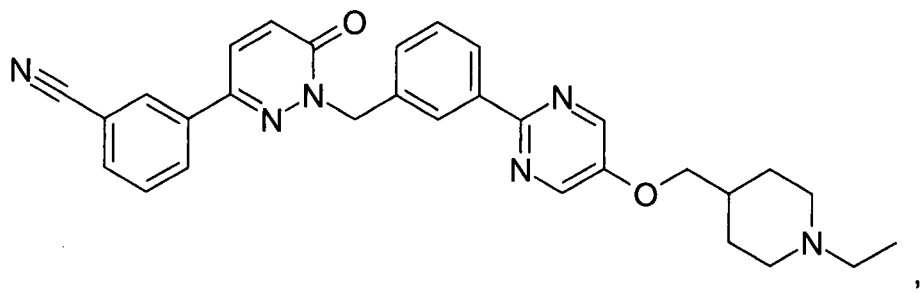
Reaction of 3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile with beta-bromoethyl methyl ether and caesium carbonate in DMF gives the compound



trifluoroacetate ("A311"), ESI 537.

Example 64

Reaction of 3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile with bromoethane and caesium carbonate in DMF gives the compound



trifluoroacetate ("A313"), ESI 507.

Pharmacological data

Table 1 Met kinase inhibition of some representative compounds of the formula I

Compound No.	IC_{50} (cell assay)	IC_{50} (enzyme assay)
"A1"	A	A
"A2"	A	A
"A6"		A
"A8"		A
"A9"	A	
"A13"	B	
"A14"	A	
"A15"	A	
"A16"	A	
"A17"	A	
"A18"	A	
"A19"	A	

"A20"	A	
"A22"	A	
"A23"	A	
"A25"	A	
"A26"	A	
"A35"	A	
"A57"	A	
"A63"	A	
"A64"	A	
"A66"	A	
"A79"	A	
"A102"	A	
"A168"	A	
"A169"	A	
"A189"	A	
"A209"	A	
"A226"	A	
"A229"	A	
"A237"	A	
"A257"	A	
"A287"	A	
"A288"	A	

IC_{50}: 1 nM - 1 μM = A 1 μM - 10 μM = B > 10 μM = C

The compounds shown in Table I are particularly preferred compounds according to the invention.

The following examples relate to medicaments:

Example A: Injection vials

A solution of 100 g of an active ingredient of the formula I and 5 g of disodium 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. 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 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 $NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$, 28.48 g of $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$ 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 solution can be used in the form of eye drops.

Example D: Ointment

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

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 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.

Example G: Capsules

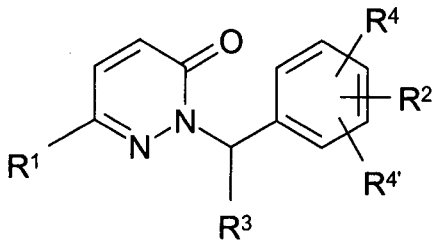
2 kg of active ingredient of the formula I are introduced into hard gelatine capsules in a conventional manner in such a way that each capsule contains 20 mg of the active ingredient.

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.

Patent Claims

1. Compounds of the formula I



I

in which

R^1 denotes Ar or Het,

R^2 denotes an unsaturated, saturated or aromatic 6-membered heterocycle having 1 to 4 N, O and/or S atoms, which may be unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_pOR^3$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nC\equiv C[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN^+O^-(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $S[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $S[C(R^3)_2]_nHet$, $NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_n$-Het, $CON(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nNR^3COOA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$, COHet, COA, $CH=CH\text{-}COOR^3$, $CH=CH\text{-}N(R^3)_2$ and/or =O (carbonyl oxygen),

R^3 denotes H or A,

R4, R4' each, independently of one another, denote H, Hal, A, OR^3, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$ or $S(O)_mA$,

Ar denotes phenyl, naphthyl or biphenyl, each of which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het, Het, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$ and/or COA,

Het denotes a mono-, bi- or tricyclic saturated, unsaturated or aromatic heterocycle having 1 to 4 N, O and/or S atoms, which may be unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $CO\text{-}Het^1$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $CO\text{-}Het^1$, CHO, COA, =S, =NH, =NA and/or =O (carbonyl oxygen), and where a ring nitrogen may be oxidised,

Het^1 denotes a monocyclic saturated heterocycle having 1 to 2 N and/or O atoms, which may be mono- or disubstituted by A, OA, OH, Hal and/or =O (carbonyl oxygen),

A denotes unbranched or branched alkyl having 1-10 C atoms, in which 1-7 H atoms may be replaced by F and/or in which one or two non-adjacent CH_2 groups may be replaced by O, NH, S, SO, SO_2 and/or by CH=CH groups,

or

cyclic alkyl having 3-7 C atoms,

Hal denotes F, Cl, Br or I,

m denotes 0, 1 or 2,

n denotes 0, 1, 2, 3 or 4,

p denotes 1, 2, 3 or 4,

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

2. Compounds according to Claim 1 in which

R^2 denotes an unsaturated, saturated or aromatic 6-membered heterocycle having 1 to 4 N and/or O atoms, which may be unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, 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-$COOR^3$, CH=CH-$N(R^3)_2$ and/or =O (carbonyl oxygen),

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

3. Compounds according to Claim 1 or 2 in which

Ar denotes phenyl, naphthyl or biphenyl, each of which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by A, Hal, CN, $S(O)_mA$, NR^3COA, $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ and/or $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$,

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

4. Compounds according to one or more of Claims 1-3 in which

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

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

5. Compounds according to one or more of Claims 1-4 in which

Het denotes a mono-, bi- or tricyclic saturated, unsaturated or aromatic heterocycle having 1 to 4 N, O and/or S atoms, which may be unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by A, CHO, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ and/or =O (carbonyl oxygen), and where a ring nitrogen may be oxidised,

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

6. Compounds according to one or more of Claims 1-5 in which

Het^1 denotes a monocyclic saturated heterocycle having 1 to 2 N and/or O atoms, which may be mono- or disubstituted by A and/or =O (carbonyl oxygen),

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

7. Compounds according to one or more of Claims 1-6 in which

A denotes unbranched or branched alkyl having 1-8 C atoms, in which 1-7 H atoms may be replaced by F and/or Cl,

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

8. Compounds according to one or more of Claims 1-7 in which

R^1 denotes Ar or benzo-2,1,3-thiadiazolyl,

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

9. Compounds according to one or more of Claims 1-8 in which

R^3 denotes H, methyl, ethyl or propyl,

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

10. Compounds according to one or more of Claims 1-9 in which

R^2 denotes pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridinyl, 1,3-oxazinanyl, morpholinyl, piperidinyl or piperazinyl, each of which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, 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-$COOR^3$, CH=CH-$N(R^3)_2$ and/or =O (carbonyl oxygen),

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

11. Compounds according to one or more of Claims 1-10 in which

Het denotes piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indolyl, benzo-1,3-dioxolyl, indazolyl, azabicyclo[3.2.1]octyl, aza-

bicyclo[2.2.2]octyl, imidazolidinyl, azepanyl or benzo-2,1,3-thiadiazolyl, each of which is unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by A, CHO, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ and/or =O (carbonyl oxygen),
and where a ring nitrogen may be oxidised,

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

12. Compounds according to one or more of Claims 1-11 in which

Het^1 denotes pyrrolidine, piperidine, piperazine or morpholine, each of which is unsubstituted or mono- or disubstituted by A and/or =O (carbonyl oxygen),

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

13. Compounds according to one or more of Claims 1-12 in which

R^1 denotes Ar or Het,

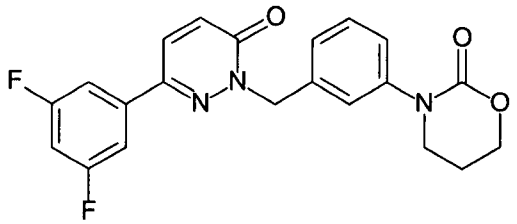
R^2 denotes pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridinyl, 1,3-oxazinanyl, morpholinyl, piperidinyl or piperazinyl, each of which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, CN, $COOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_pOR^3$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nC\equiv C[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN^+O^-(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nHet$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nNR^3COOA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$, COHet, CH=CH-$COOR^3$, CH=CH-$N(R^3)_2$ and/or =O (carbonyl oxygen),

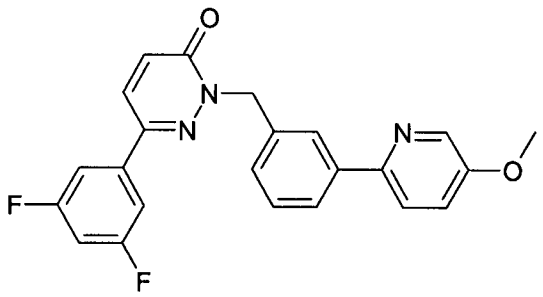
R^3 denotes H, methyl, ethyl or propyl,

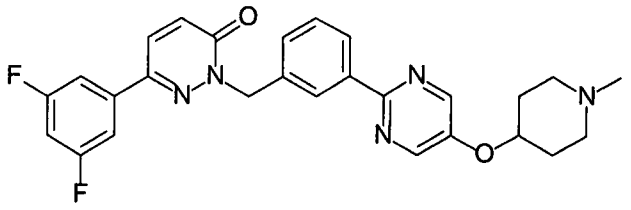
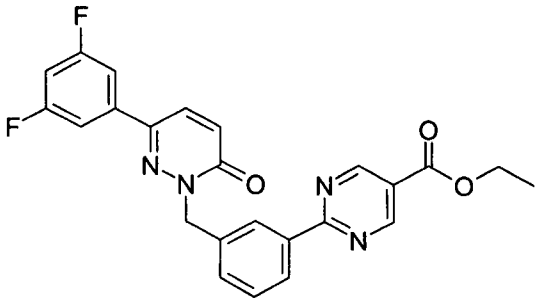
R^4, $R^{4'}$	denote H,
Ar	denotes phenyl, naphthyl or biphenyl, each of which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by A, Hal, CN, $S(O)_mA$, NR^3COA, $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ and/or $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$,
Het	denotes piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indolyl, benzo-1,3-dioxolyl, indazolyl, azabicyclo[3.2.1]octyl, azabicyclo[2.2.2]octyl, imidazolidinyl, azepanyl or benzo-2,1,3-thiadiazolyl, each of which is unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by A, CHO, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ and/or =O (carbonyl oxygen), and where a ring nitrogen may be oxidised,
Het^1	denotes pyrrolidine, piperidine, piperazine or morpholine, each of which is unsubstituted or mono- or disubstituted by A and/or =O (carbonyl oxygen),
A	denotes unbranched or branched alkyl having 1-8 C atoms, in which 1-7 H atoms may be replaced by F and/or Cl,
Hal	denotes F, Cl, Br or I,
m	denotes 0, 1 or 2,
n	denotes 0, 1, 2, 3 or 4,
p	denotes 1, 2, 3 or 4,

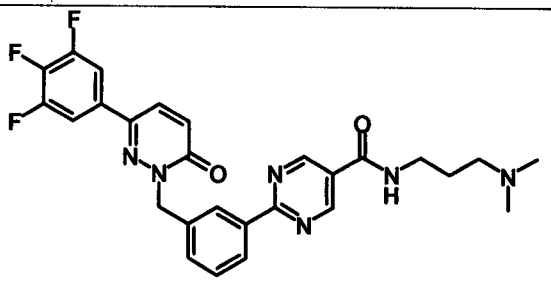
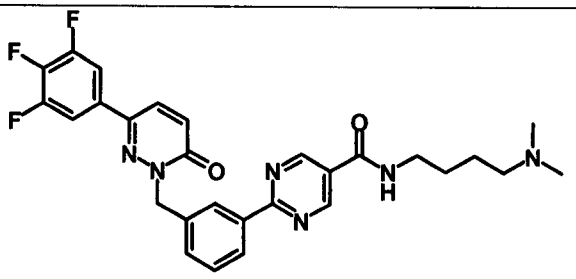
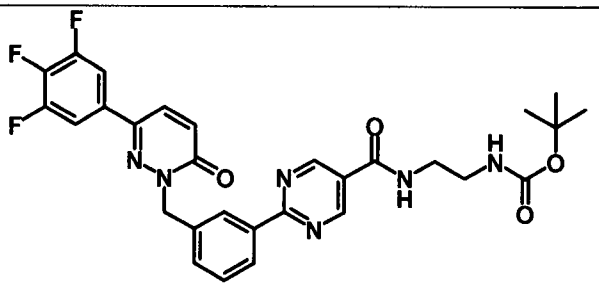
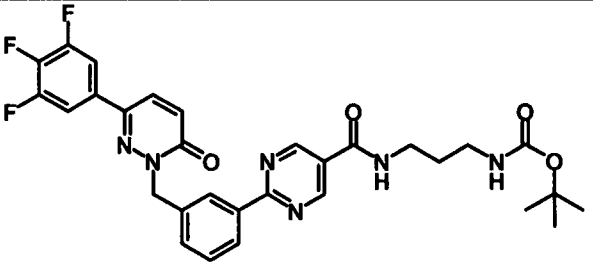
and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

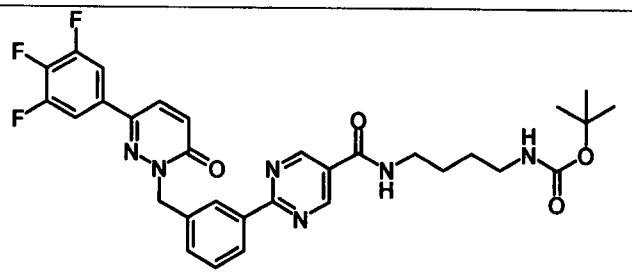
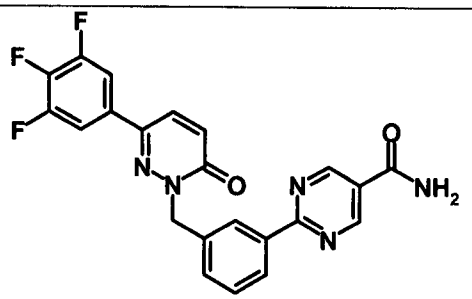
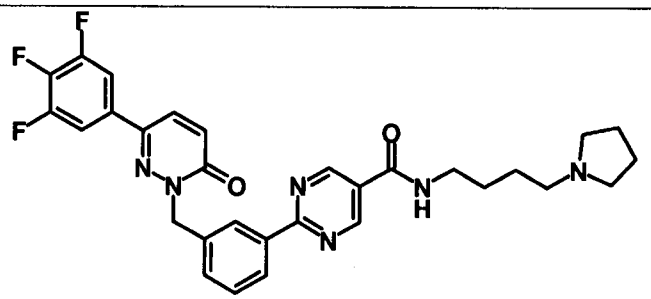
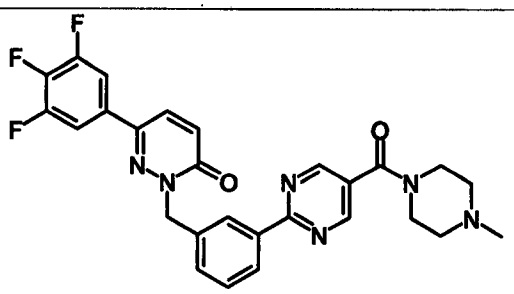
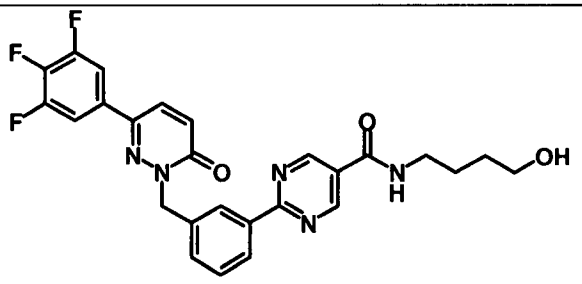
14. Compounds according to Claim 1, selected from the group

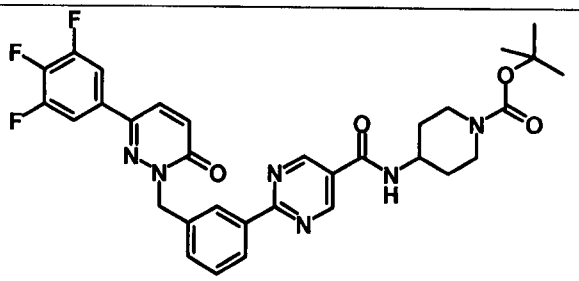
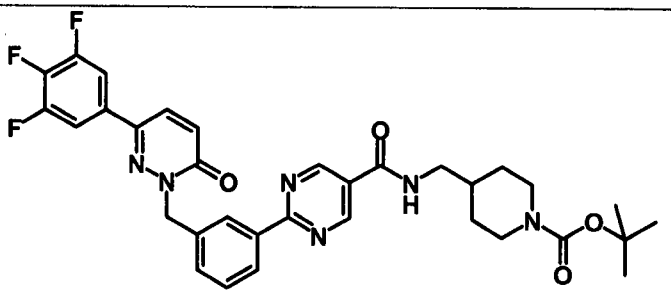
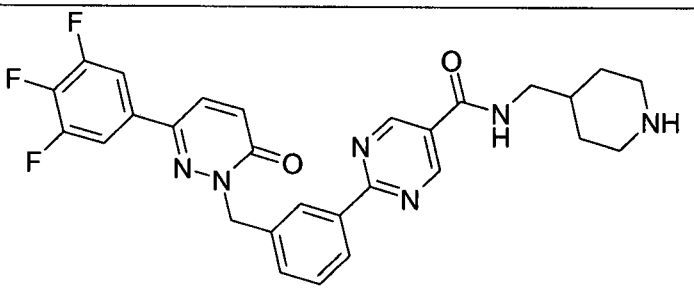
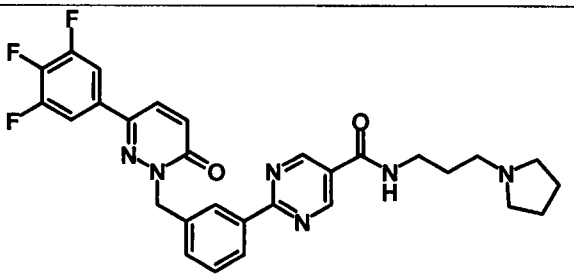
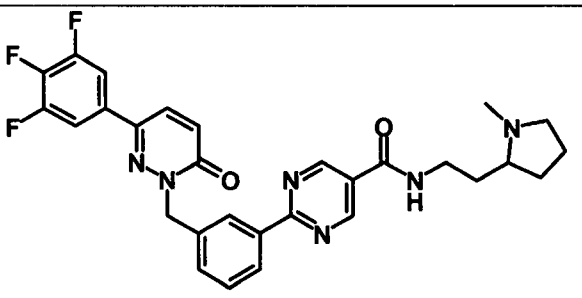
No.	Name and/or structure
"A1"	2-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A2"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one
"A3"	2-[3-(4-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A4"	2-(3-pyrimidin-2-ylbenzyl)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A5"	4-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}morpholin-3-one
"A6"	3-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-1,3-oxazinan-2-one 
"A7"	3-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-yl-methyl]phenyl}-1,3-oxazinan-2-one
"A8"	1-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-methyl-6H-pyridazin-6-one
"A9"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-methylpyridin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one

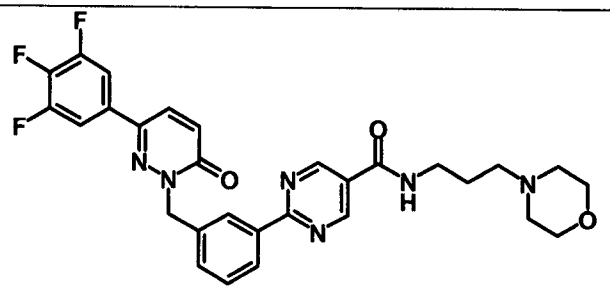
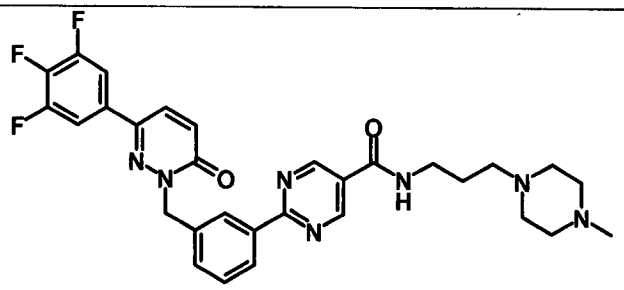
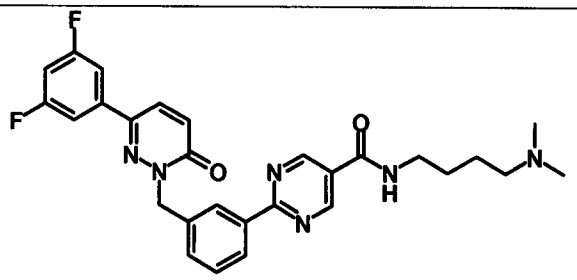
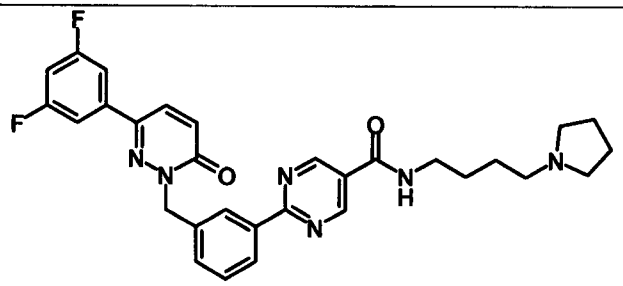
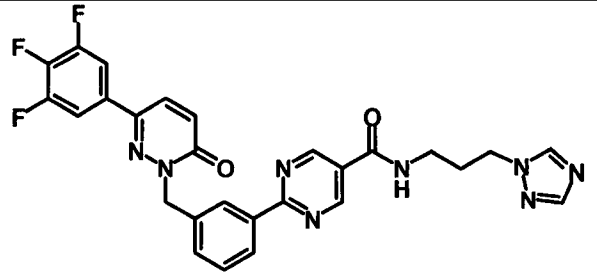
"A10"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-methoxypyridin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one 
"A11"	2-[3-(5-aminopyridin-2-yl)benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A12"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A13"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(4-piperazin-1-ylpyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-one
"A14"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl-methyl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A15"	3-{1-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}benzonitrile
"A16"	N'-(2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-yl-methyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)-N,N-dimethylformamidine
"A17"	2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A18"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A19"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-piperazin-1-ylpyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-one
"A20"	2-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A21"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one

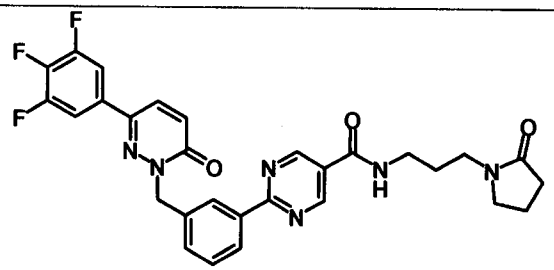
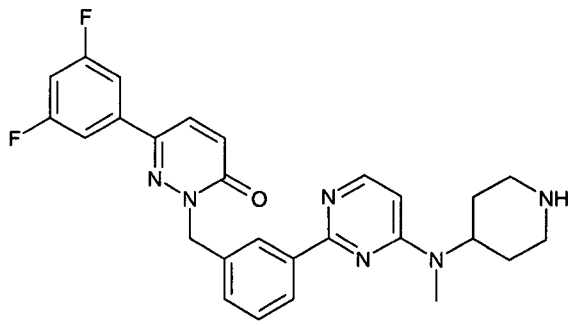
"A22"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A23"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one 
"A24"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-pyridin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A25"	2-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A26"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A27"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyridazin-3-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A28"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-pyridazin-3-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A29"	ethyl 2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidine-5-carboxylate
"A30"	ethyl 2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-yl-methyl]phenyl}pyrimidine-5-carboxylate 
"A31"	2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-yl-methyl]phenyl}pyrimidine-5-carboxylic acid

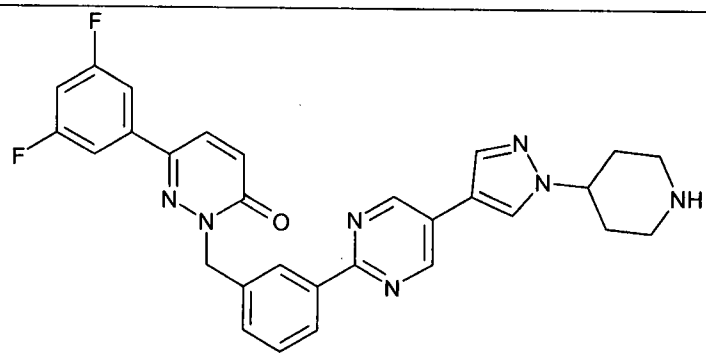
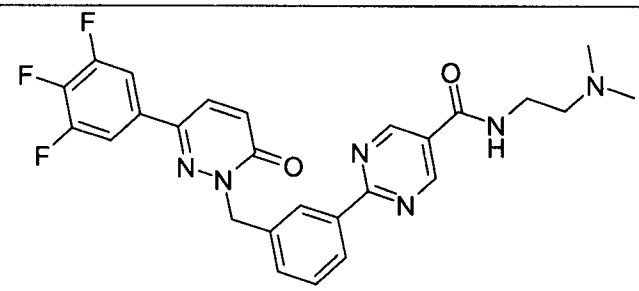
"A32"	2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}pyrimidine-5-carboxylic acid
"A33"	N-(2-dimethylaminoethyl)-2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidine-5-carboxamide
"A34"	
"A35"	
"A36"	
"A37"	

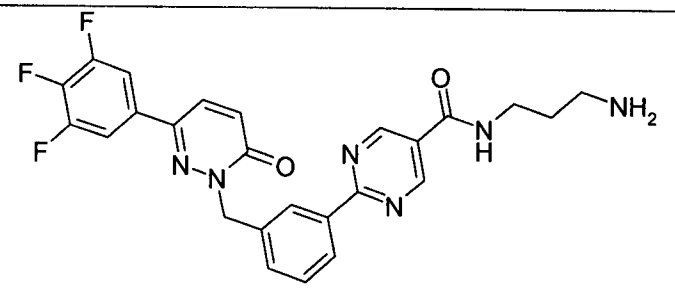
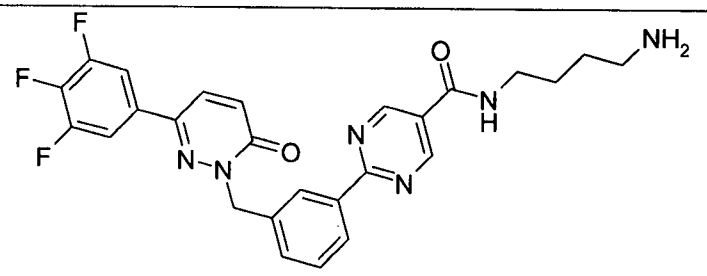
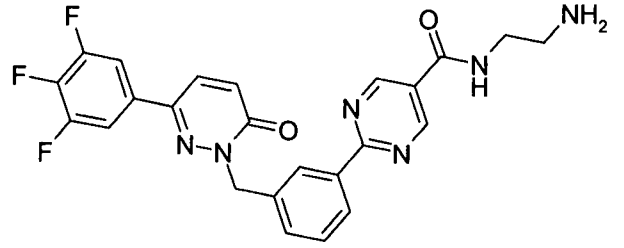
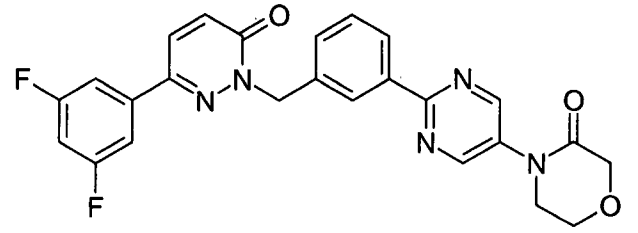
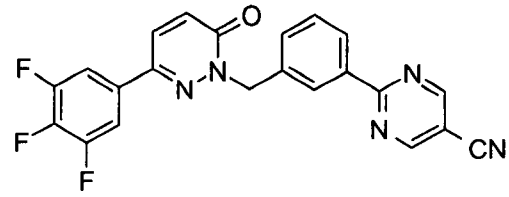
"A38"	
"A39"	
"A40"	
"A41"	
"A42"	

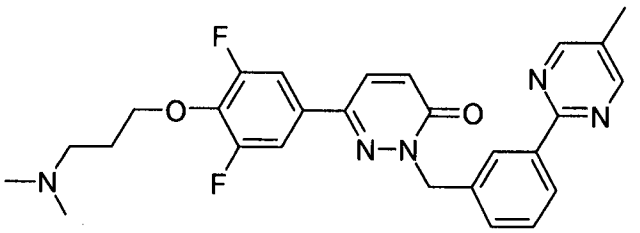
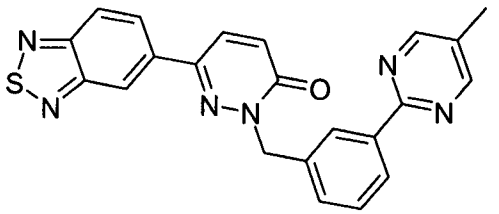
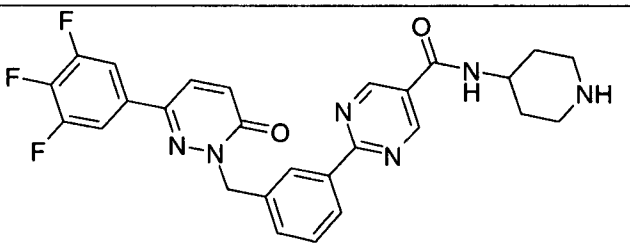
"A43"	
"A44"	
"A44a"	
"A45"	
"A46"	

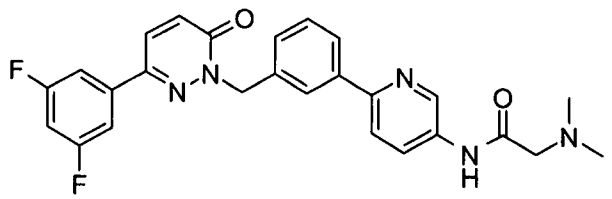
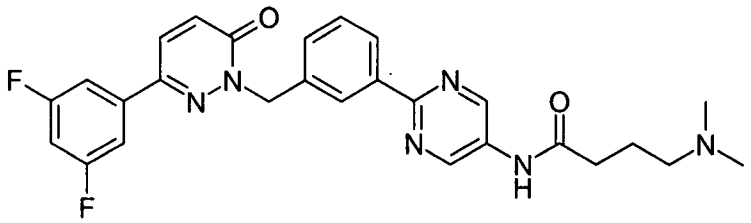
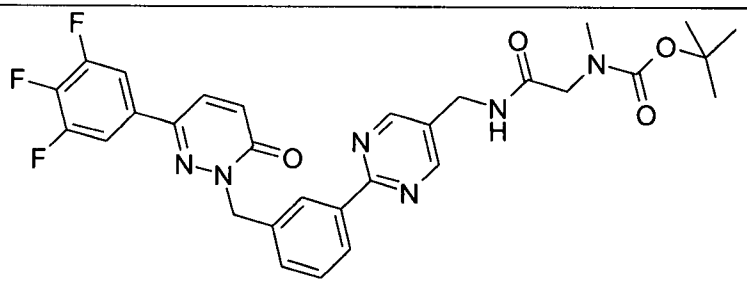
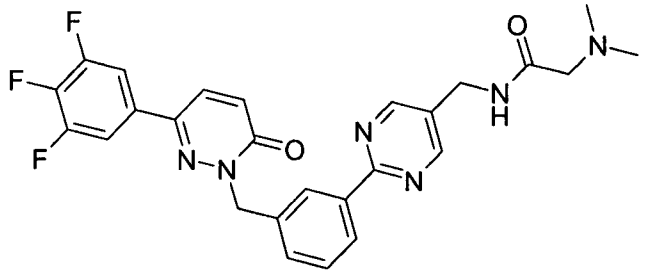
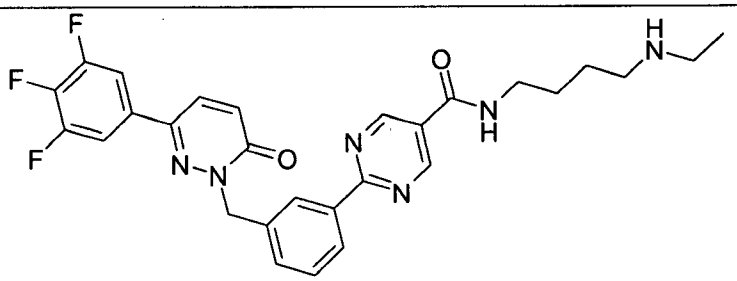
"A47"	
"A48"	
"A49"	
"A50"	
"A51"	N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidine-5-carboxamide
"A52"	

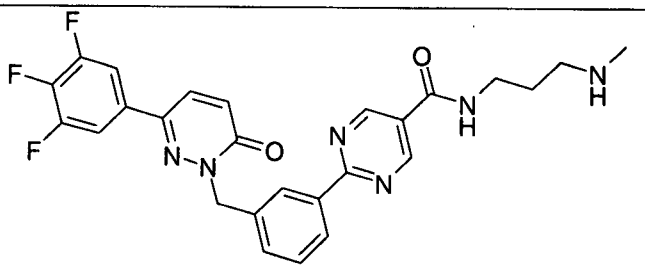
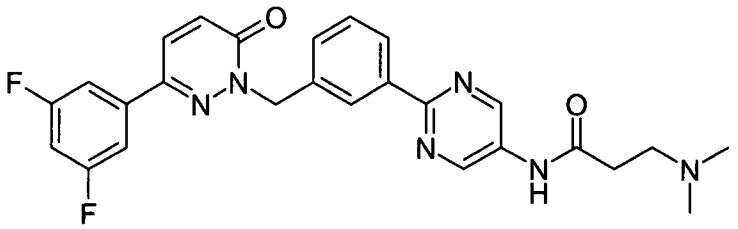
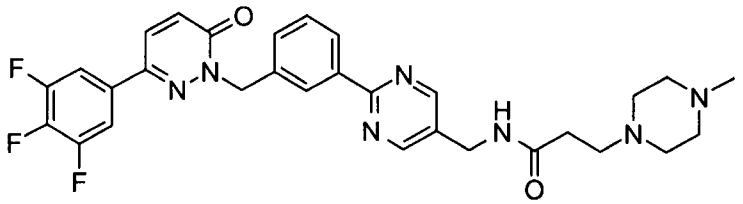
"A53"	
"A54"	2-[3-(5-chloropyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A55"	4-{1-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-N-(3-piperidin-1-ylpropyl)benzamide
"A56"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A57"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-{5-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-ethoxy]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one
"A58"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-dimethylaminomethyl-pyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one
"A59"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[4-(methylpiperidin-4-yl-amino)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one 
"A60"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one

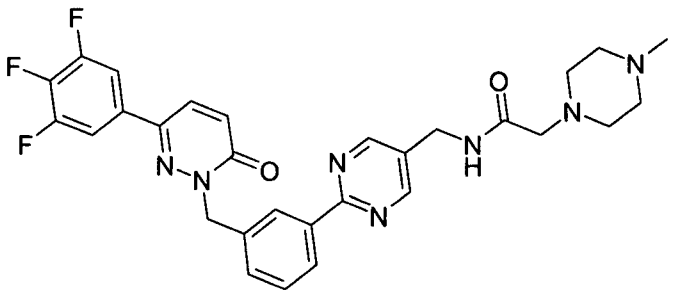
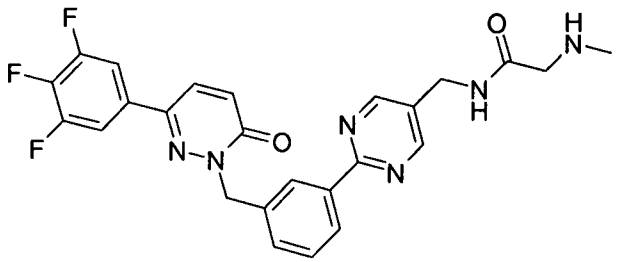
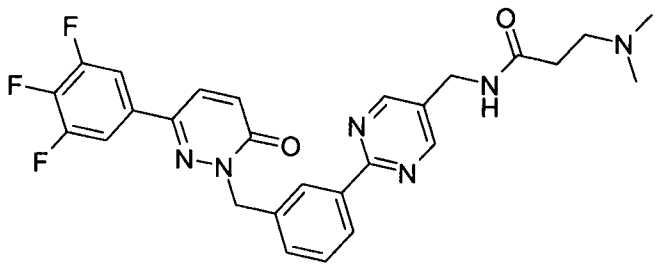
"A63"	
"A64"	2-{3-[5-(2-dimethylaminoethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A65"	2-{3-[5-(piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A66"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yl-methoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A67"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[6-(3-dimethylaminopropyl-amino)pyridazin-3-yl]benzyl}pyridazin-3-one
"A68"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[6-(2-dimethylaminoethylamino)-pyridazin-3-yl]benzyl}pyridazin-3-one
"A69"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[6-(4-dimethylaminobutylamino)-pyridazin-3-yl]benzyl}pyridazin-3-one
"A70"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[6-(1-methylpiperidin-4-ylamino)-pyridazin-3-yl]benzyl}pyridazin-3-one
"A71"	

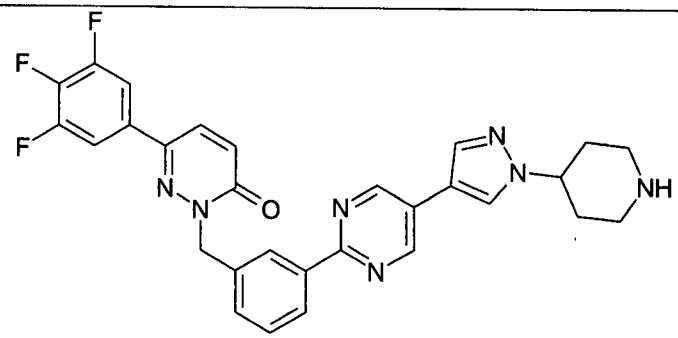
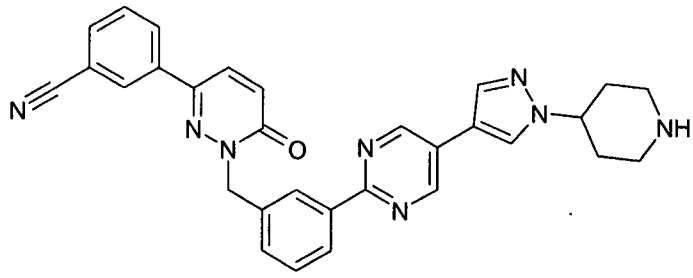
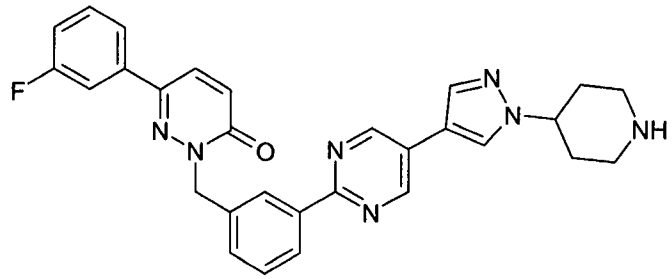
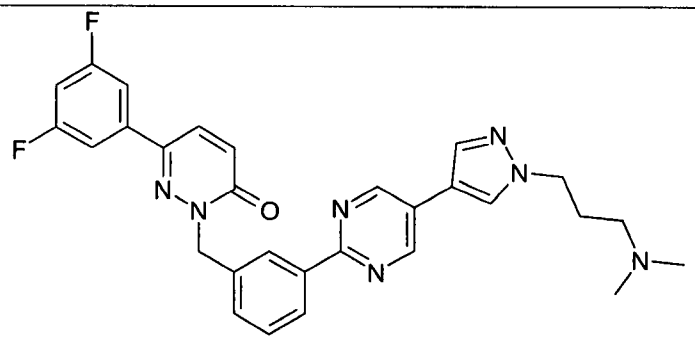
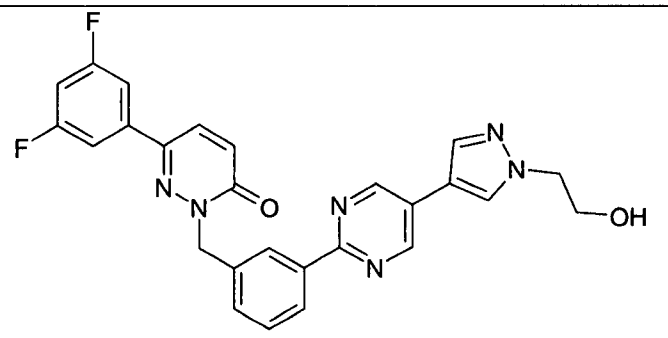
"A72"	
"A73"	
"A74"	
"A75"	4-(2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-yl-methyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)morpholin-3-one 
"A76"	N'-(2-{3-[3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-yl-methyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)-N,N-dimethylformamidine
"A77"	2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-yl-methyl]phenyl}pyrimidine-5-carbonitrile 

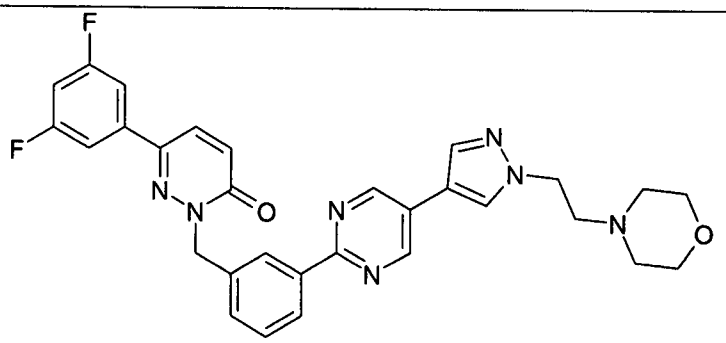
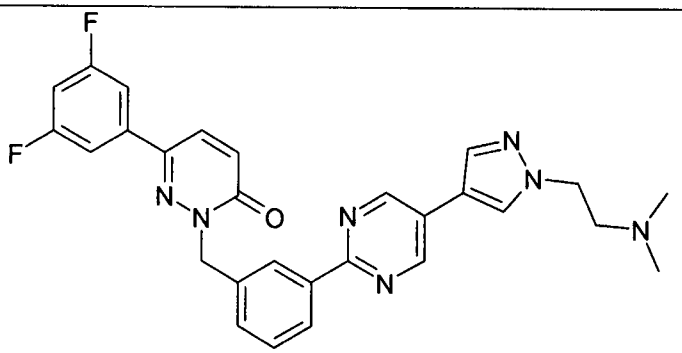
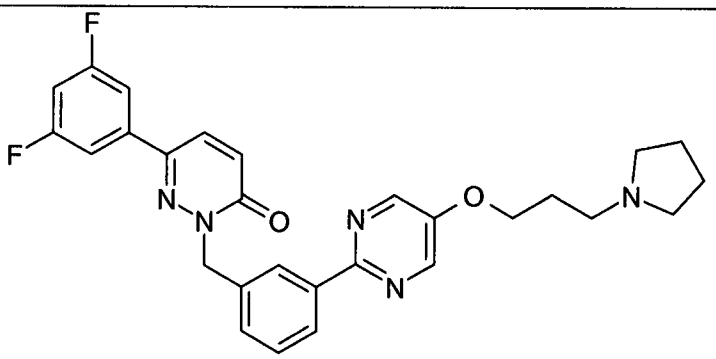
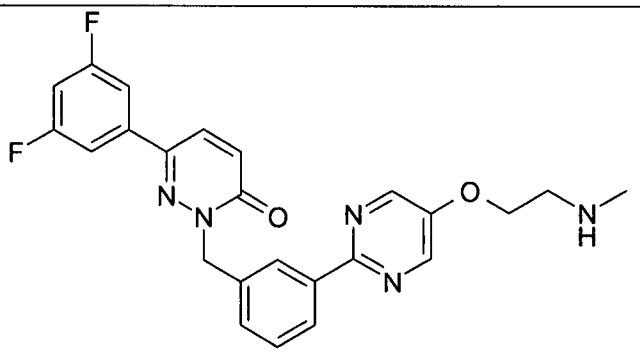
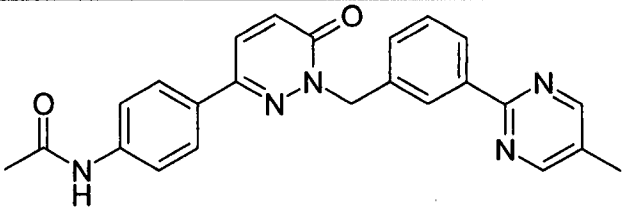
"A78"	6-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3,5-difluorophenyl]-2-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one 
"A79"	6-benzo-1,2,5-thiadiazol-5-yl-2-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-one 
"A80"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-one
"A81"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A82"	2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A83"	2-(3-pyrimidin-5-ylbenzyl)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A84"	

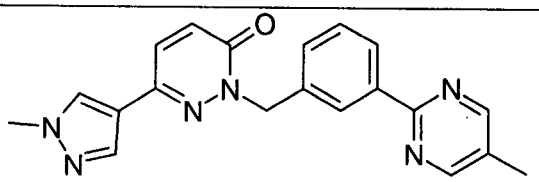
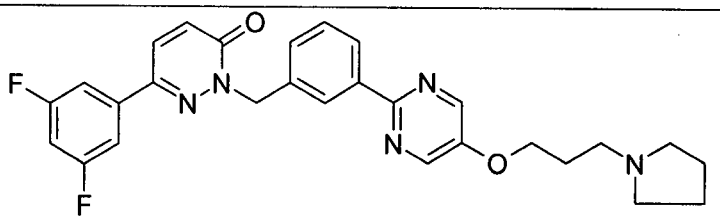
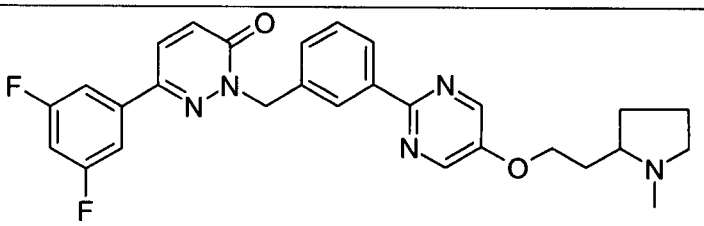
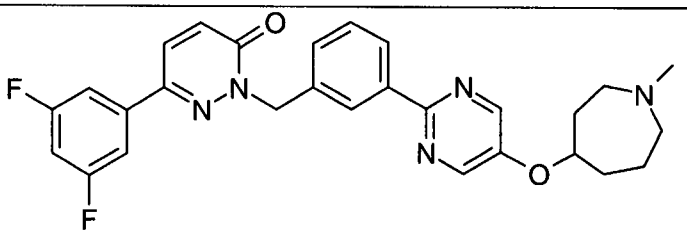
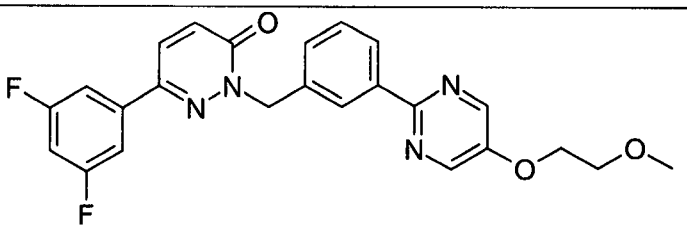
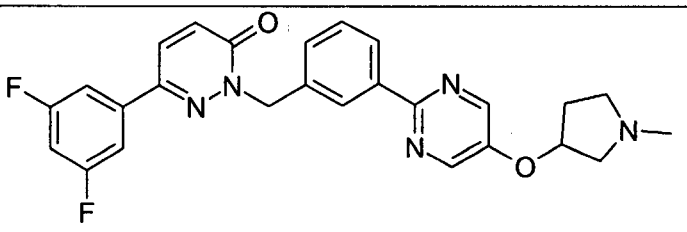
"A85"	N-(2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-yl-methyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)-2-dimethylaminoacetamide 
"A86"	2-[3-(6-methylpyridin-3-yl)benzyl]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A87"	N-(2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-yl-methyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)-4-dimethylaminobutyramide 
"A88"	
"A89"	
"A90"	

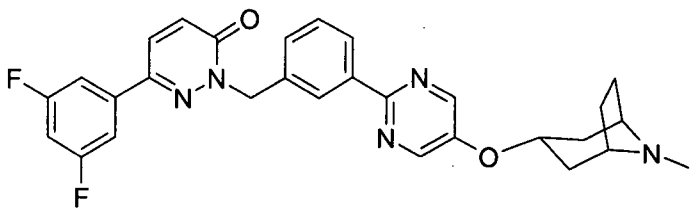
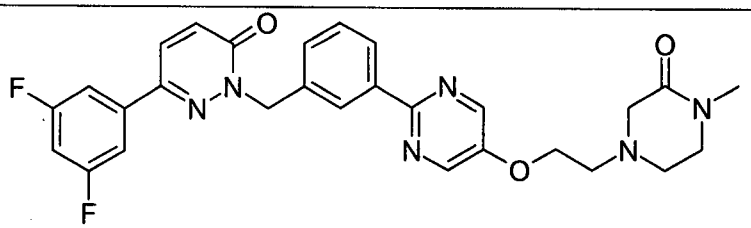
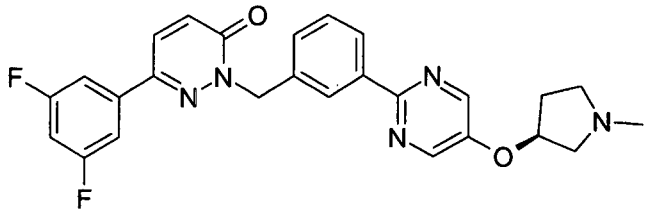
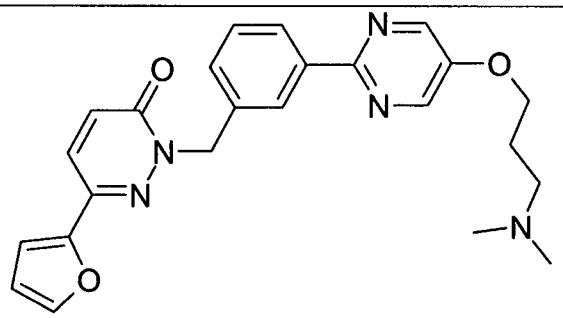
"A92"	
"A93"	2-[3-(5-aminomethylpyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A94"	2-(3-pyridin-4-ylbenzyl)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A95"	N-(2-{3-[3-(3,5-difluorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-yl-methyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)-3-dimethylaminopropion-amide 
"A96"	3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yl-methyl)propionamide 

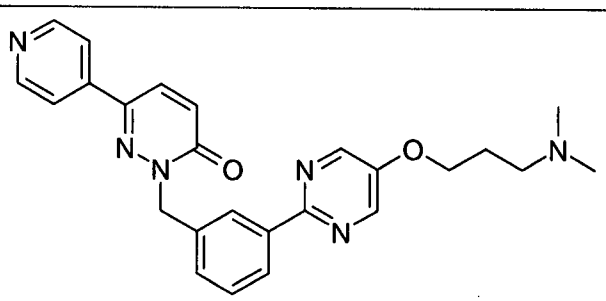
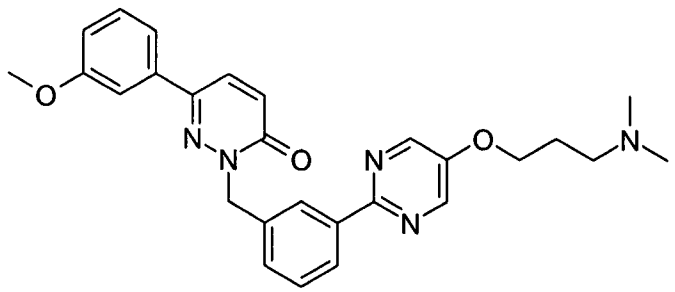
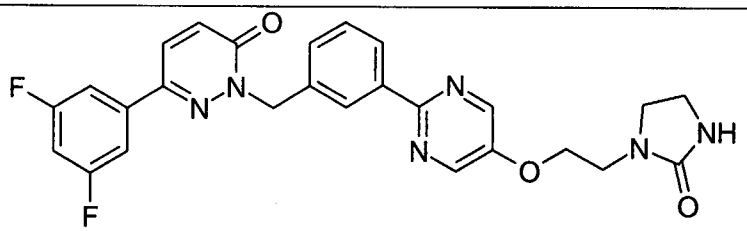
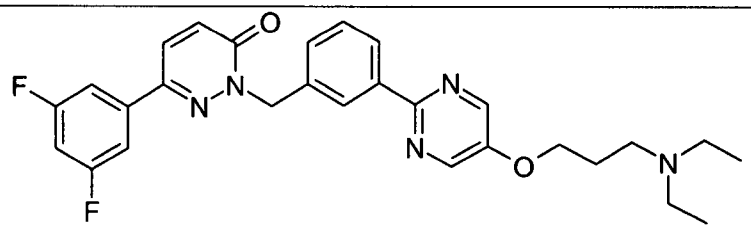
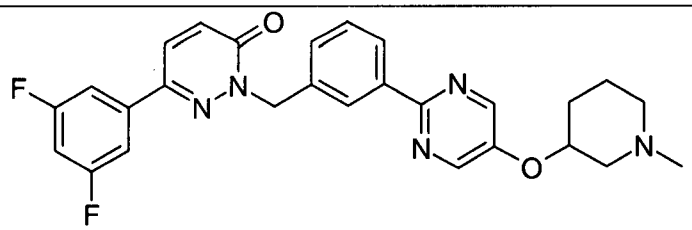
"A97"	2-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yl-methyl)acetamide 
"A98"	2-methylamino-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-ylmethyl)acetamide 
"A99"	3-dimethylamino-N-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-ylmethyl)propion-amide 
"A100"	2-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(2H-pyrazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A101"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(5-hydroxymethylpyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-one
"A102"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one

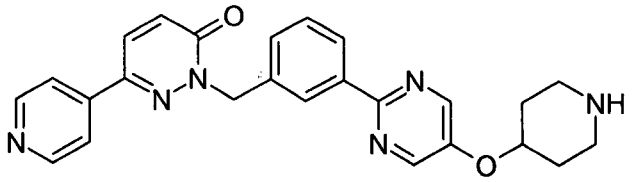
"A103"	
"A104"	
"A105"	
"A106"	
"A107"	

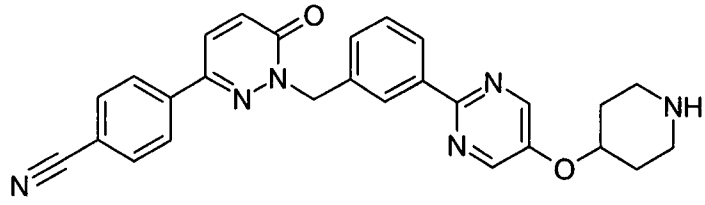
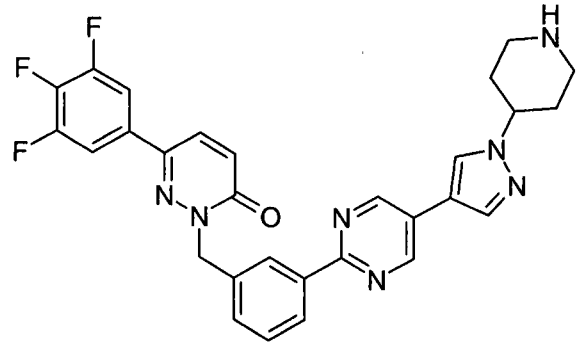
"A108"	
"A109"	
"A110"	
"A111"	
"A112"	

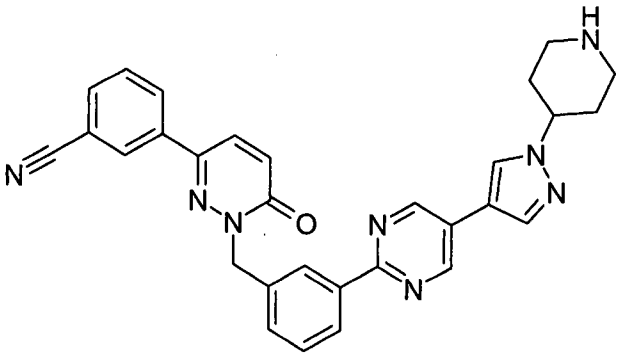
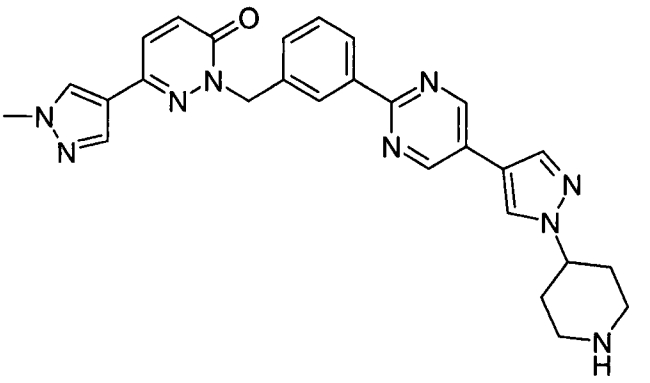
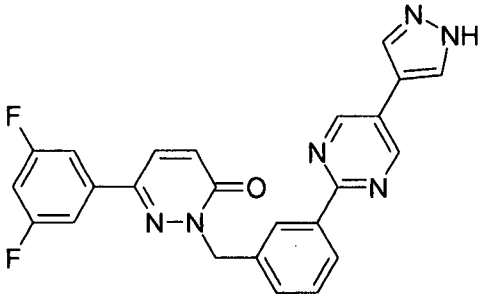
"A113"	
"A114"	
"A115"	
"A116"	
"A117"	
"A118"	

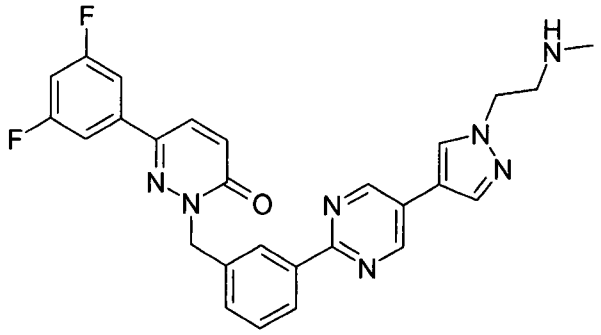
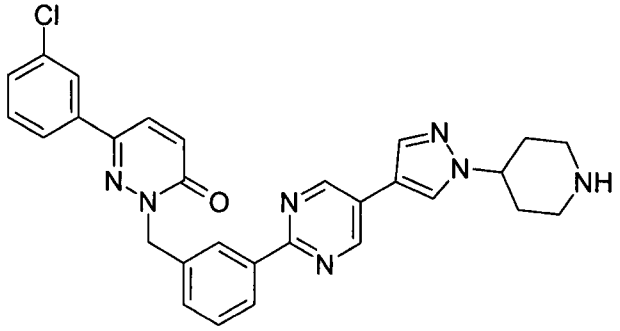
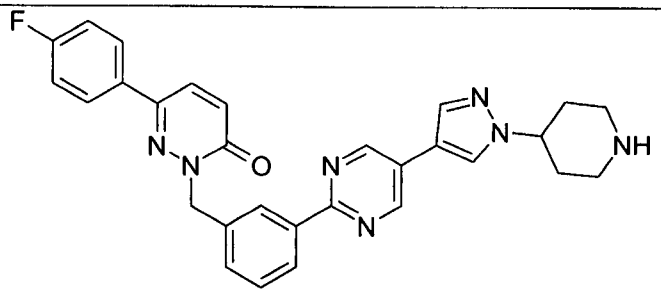
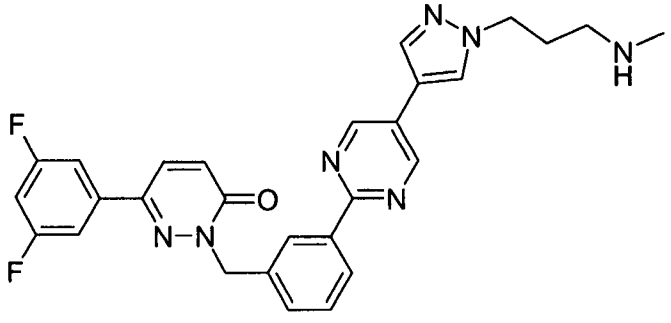
"A119"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one 
"A120"	
"A121"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-((S)-1-methylpyrrolidin-3-yl-oxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, 
"A122"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-((R)-1-methylpyrrolidin-3-yl-oxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one,
"A123"	

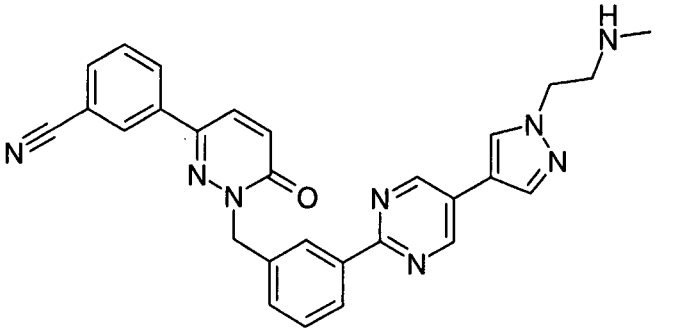
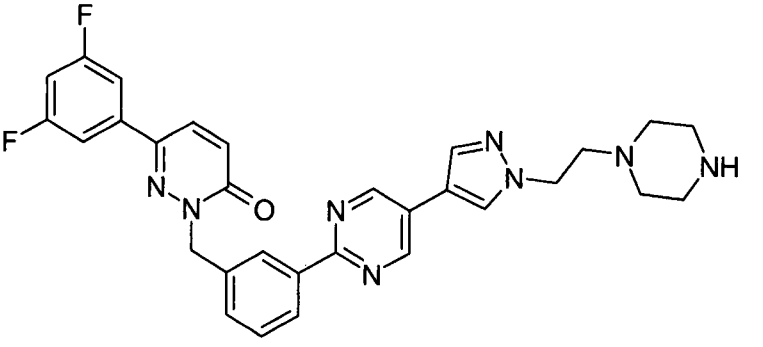
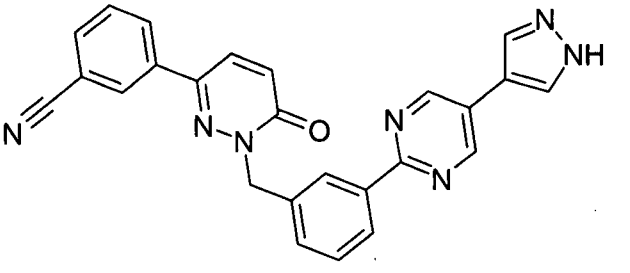
"A124"	
"A125"	
"A126"	
"A127"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A128"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A129"	
"A130"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one, hydrochloride
"A131"	

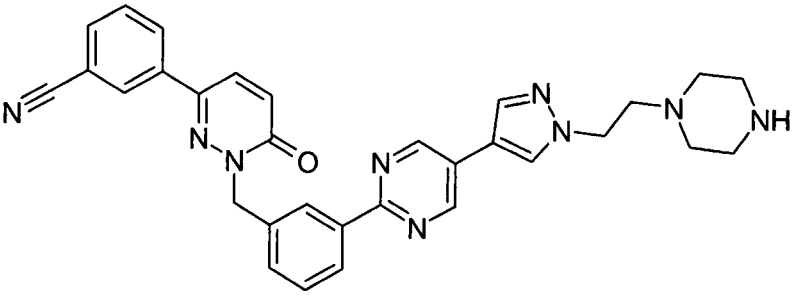
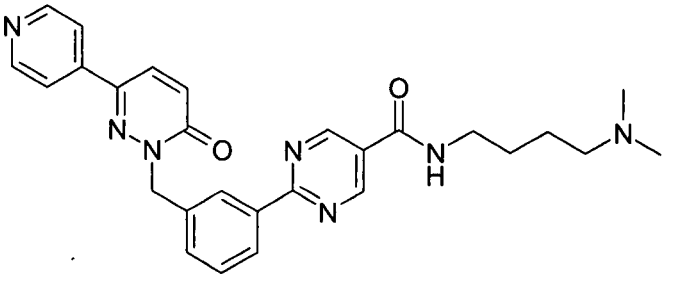
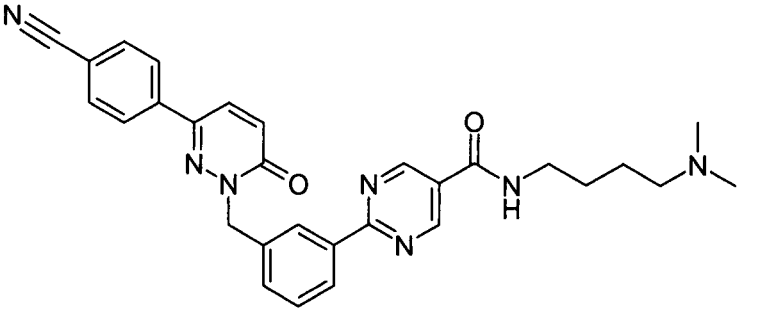
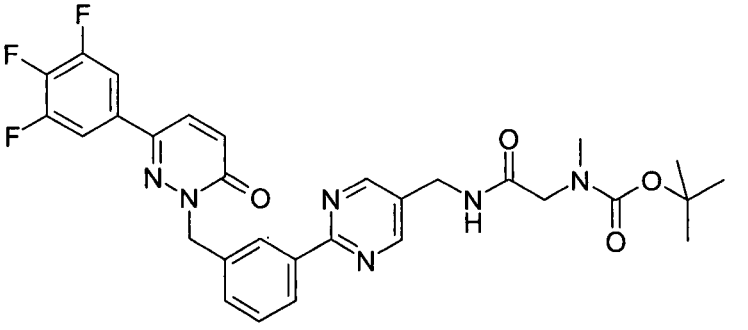
"A132"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(4-methylaminobutoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A133"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(3-methylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A134"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A135"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(3-ethylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A136"	2-{3-[5-(2-aminoethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3,5-difluoro-phenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A137"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(piperidin-3-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A138"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A139"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(pyrrolidin-3-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A140"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A141"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-((R)-pyrrolidin-3-yloxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A142"	2-{3-[5-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-one 

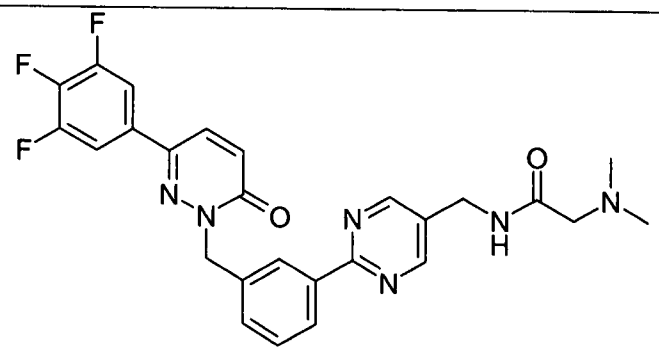
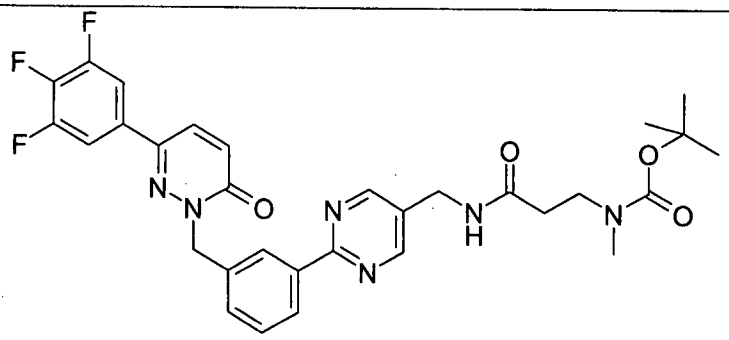
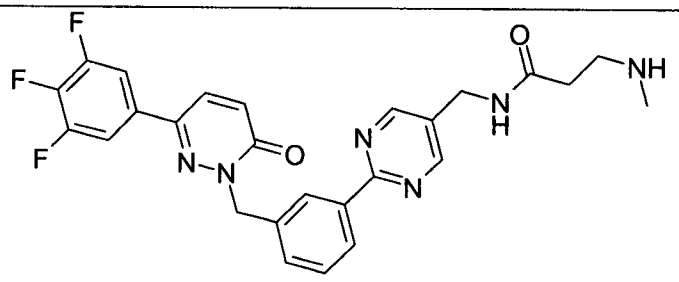
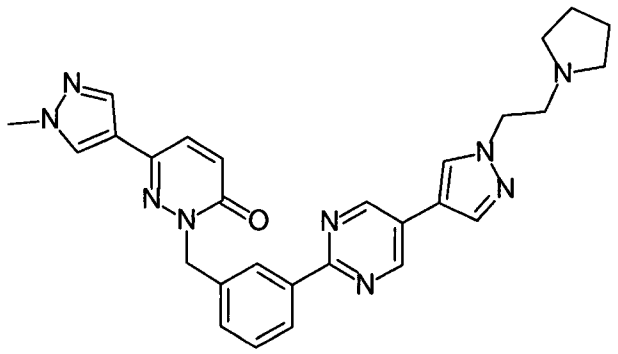
"A143"	4-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile 
"A144"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile
"A145"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(2-piperazin-1-ylethoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A146"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A147"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(2-piperazin-1-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile
"A148"	6-(3-fluorophenyl)-2-{3-[5-(piperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A149"	2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one 

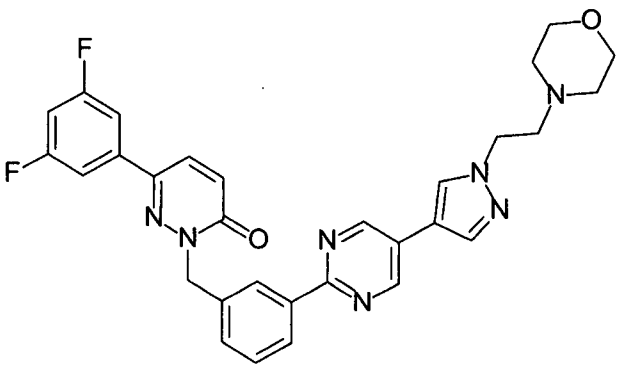
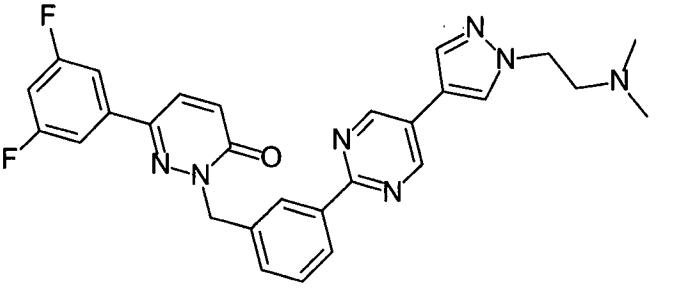
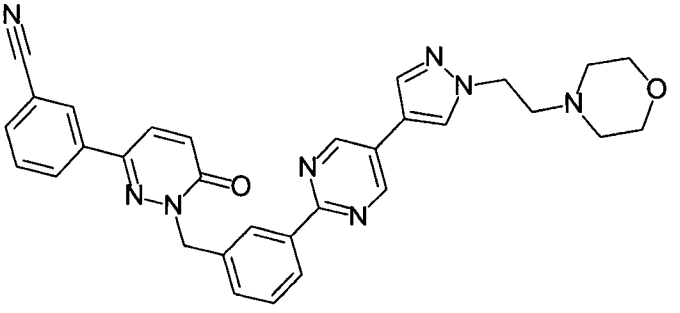
"A150"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile 
"A151"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one 
"A152"	6-(3-methoxyphenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A153"	6-(3-fluorophenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A154"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one 

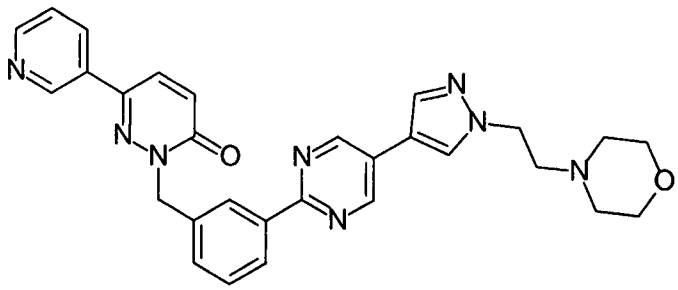
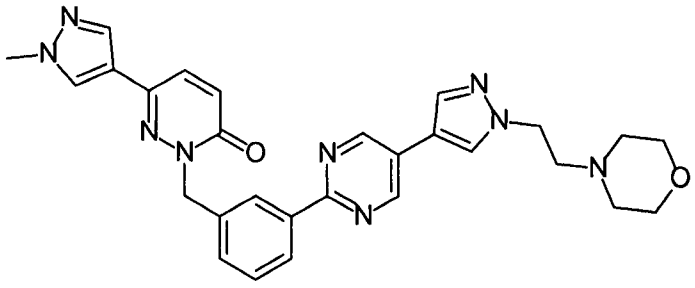
"A155"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-{5-[1-(2-methylaminoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one, 
"A156"	6-(3-chlorophenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one 
"A157"	
"A158"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-{5-[1-(3-methylaminopropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one 

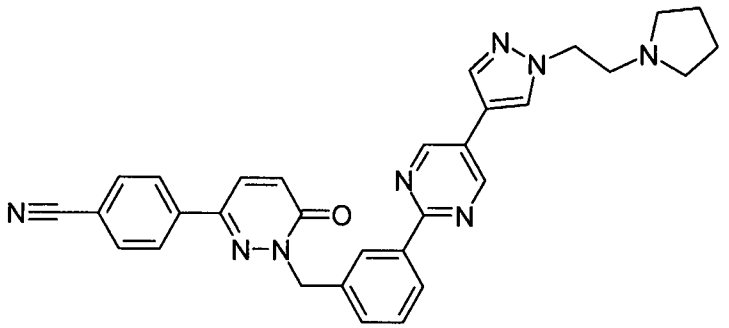
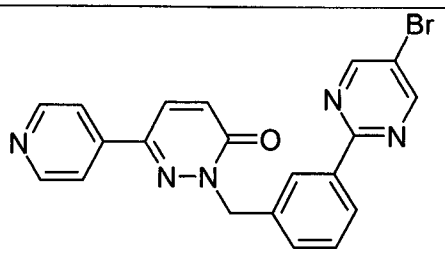
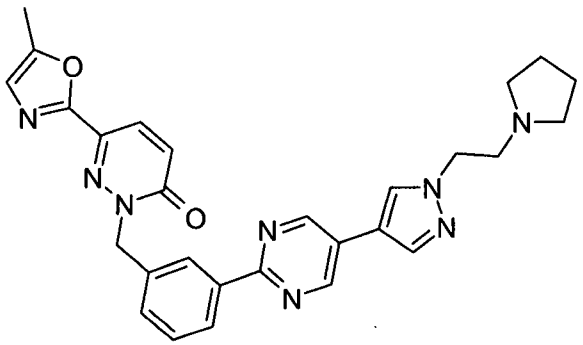
"A159"	3-[1-(3-{5-[1-(2-methylaminoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzonitrile 
"A160"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one 
"A161"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile 

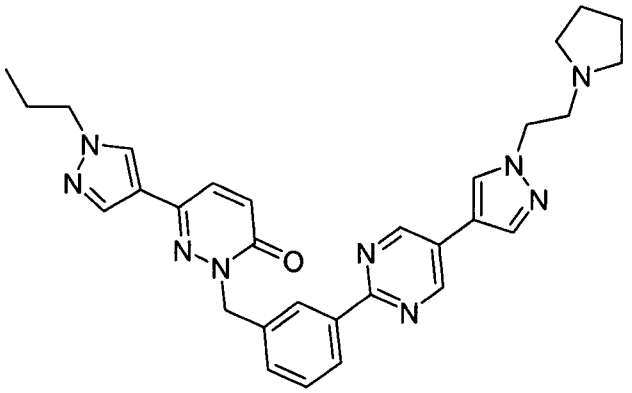
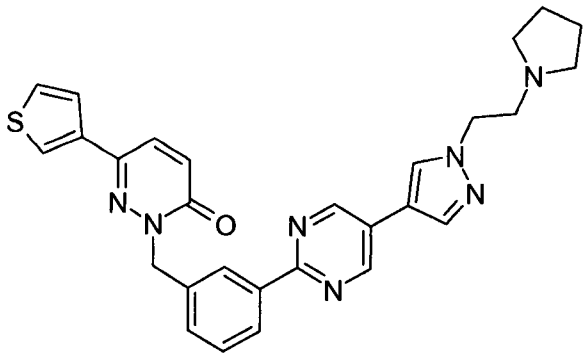
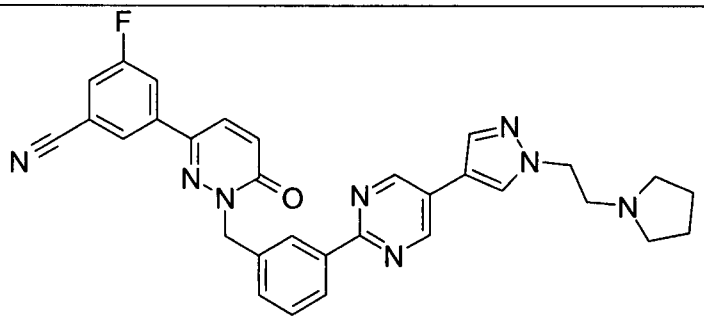
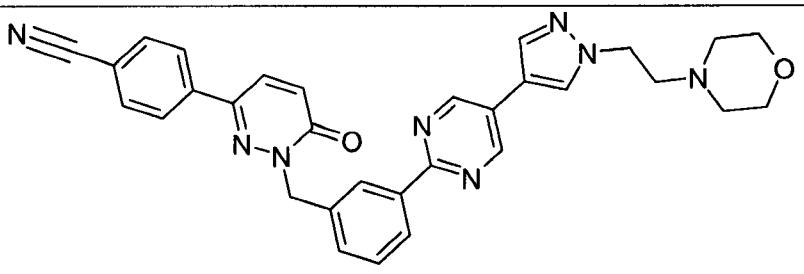
"A162"	3-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}benzyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzonitrile 
"A163"	N-(4-dimethylaminobutyl)-2-[3-(6-oxo-3-pyridin-4-yl-6H-pyridazin-1-ylmethyl)phenyl]pyrimidine-5-carboxamide 
"A164"	N-(4-dimethylaminobutyl)-2-{3-[3-(4-cyanophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidine-5-carboxamide 
"A165"	

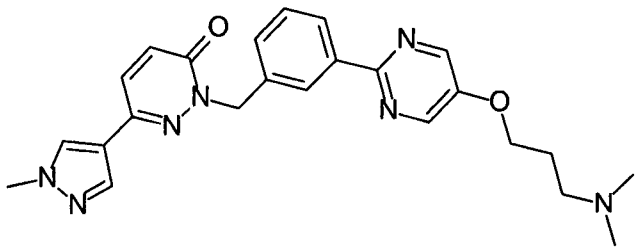
"A166"	
"A167"	
"A168"	
"A169"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one 

"A170"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one 
"A171"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-{5-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one 
"A172"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-{5-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one
"A173"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one
"A174"	3-[1-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]-benzonitrile 

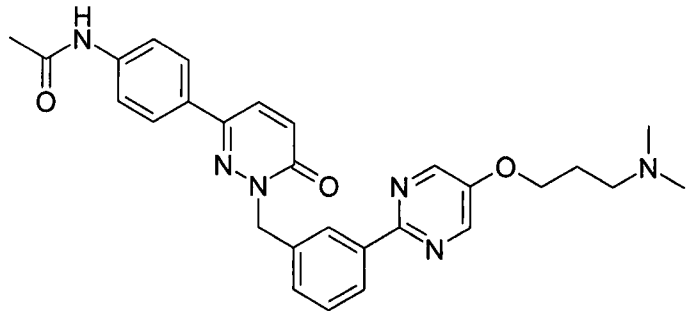
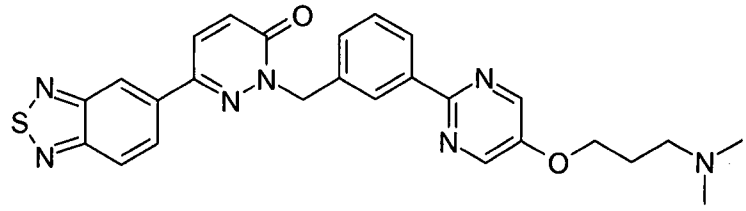
"A175"	2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-pyridin-3-yl-2H-pyridazin-3-one 
"A176"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one 
"A177"	2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-one
"A178"	6-(4-methanesulfonylphenyl)-2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one
"A179"	6-pyridin-4-yl-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one

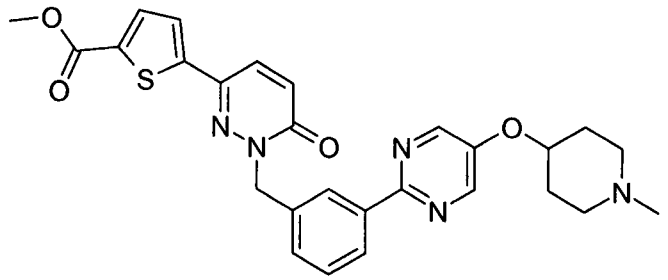
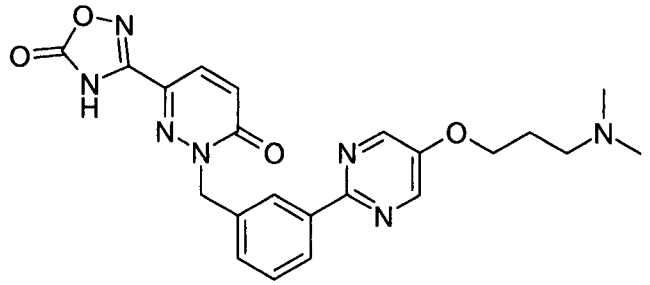
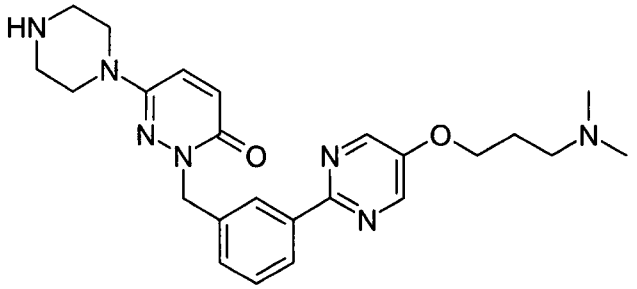
"A180"	4-[6-oxo-1-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}benzyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzonitrile 
"A181"	2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-one
"A182"	
"A183"	6-(4-methanesulfonylphenyl)-2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one
"A184"	6-(5-methyloxazol-2-yl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one 
"A185"	6-(3-fluorophenyl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one

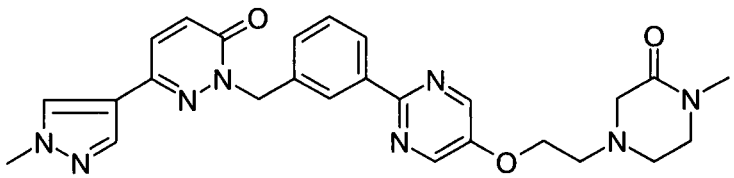
"A186"	6-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one 
"A187"	2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-thiophen-3-yl-2H-pyridazin-3-one 
"A188"	
"A188a"	

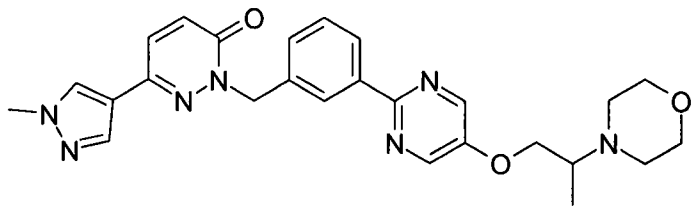
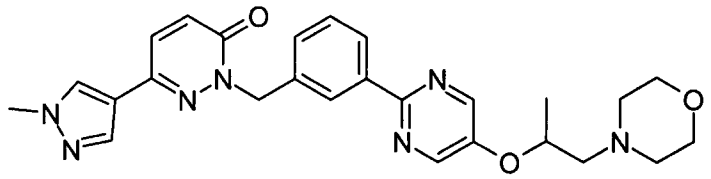
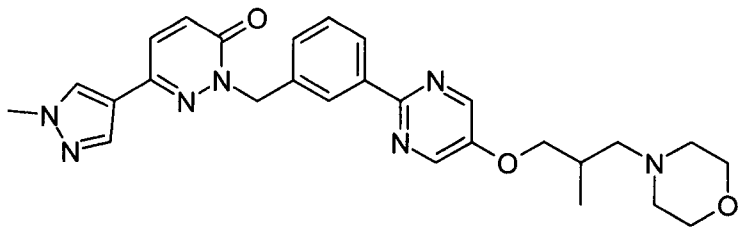
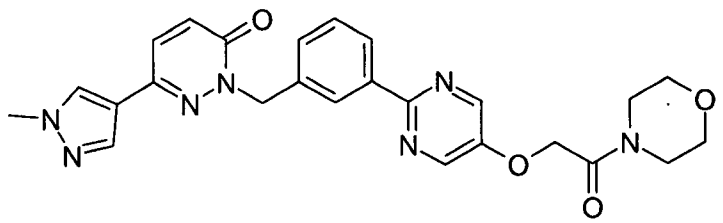
"A189"	3-(1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile
"A190"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one 
"A191"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3-fluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A192"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-thiazol-2-yl-2H-pyridazin-3-one
"A193"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-phenyl-2H-pyridazin-3-one
"A194"	4-(1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile
"A195"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-p-tolyl-2H-pyridazin-3-one
"A196"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(2H-pyrazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A197"	6-(3,4-difluorophenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A198"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(4-methanesulfonylphenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A199"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-2H-pyridazin-3-one
"A200"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-one
"A201"	6-(3-bromophenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one

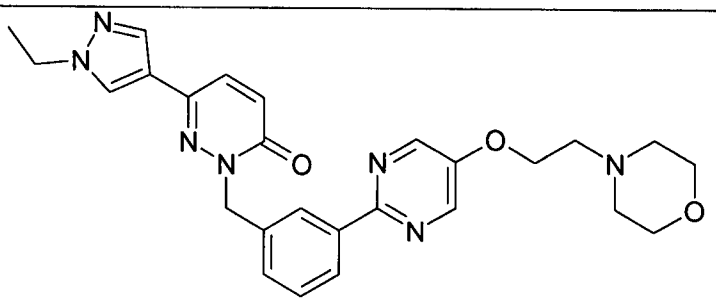
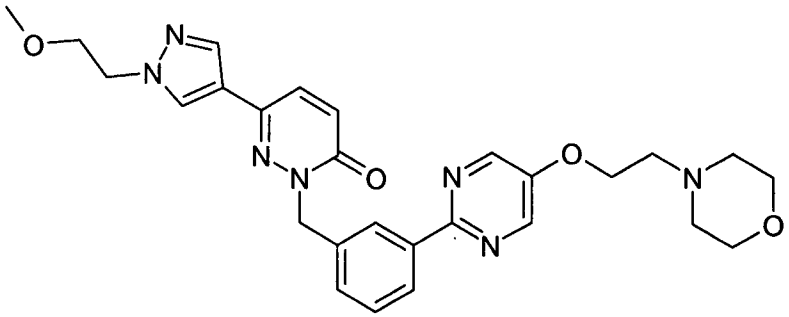
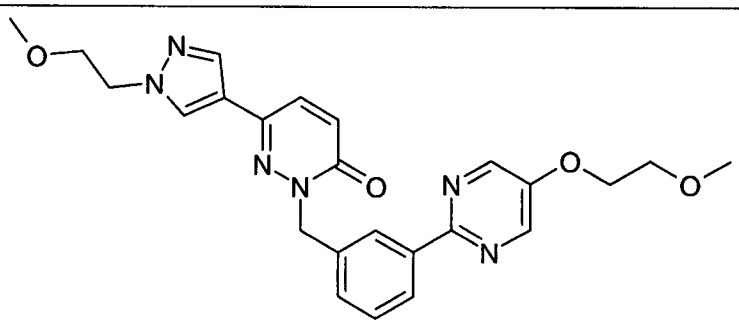
"A202"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A203"	6-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A204"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A205"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(4-methoxyphenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A206"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3-trifluoromethylphenyl)-2H-pyridazin-3-one,
"A207"	6-(3-chlorophenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A208"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-pyridin-3-yl-2H-pyridazin-3-one
"A209"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A210"	6-(3-chloro-5-fluorophenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylamino-propoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A211"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A212"	6-(4-chlorophenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A213"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(4-fluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A214"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-thiophen-2-yl-2H-pyridazin-3-one

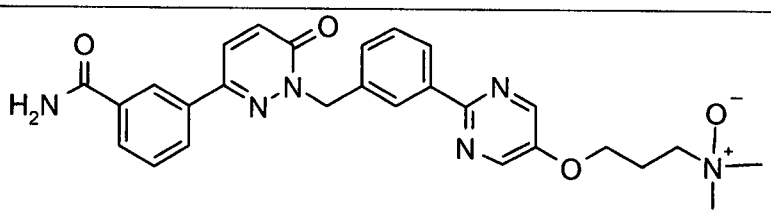
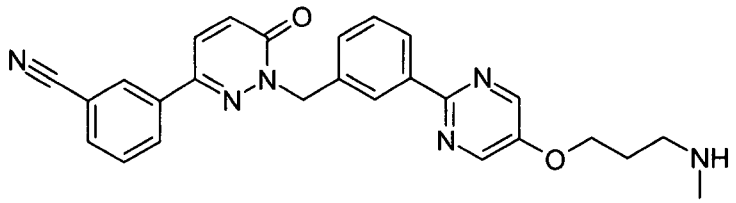
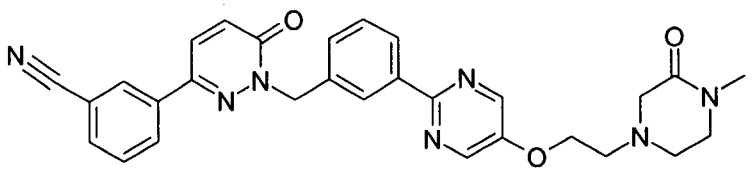
"A215"	N-[4-(1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)phenyl]acetamide 
"A216"	6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A217"	6-benzo-1,2,5-thiadiazol-5-yl-2-{3-[5-(3-dimethylamino-propoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one 
"A218"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-furan-3-yl-2H-pyridazin-3-one
"A219"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A220"	4-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile
"A221"	3-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile
"A222"	3-(1-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile
"A223"	2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-one
"A224"	6-(4-methanesulfonylphenyl)-2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one

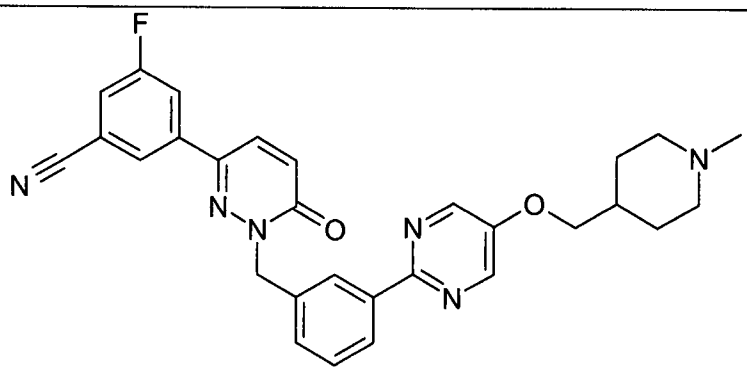
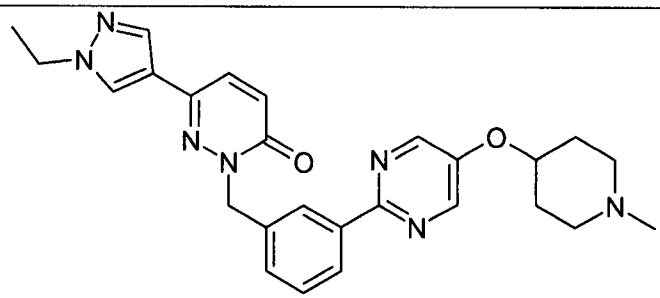
"A225"	methyl 5-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)thiophene-2-carboxylate 
"A226"	2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A227"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-one 
"A228"	2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-piperazin-1-yl-2H-pyridazin-3-one 
"A229"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A230"	2-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one

"A231"	2-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A235"	6-(3-fluorophenyl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A237"	2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A238"	2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A239"	2-[3-(5-methoxypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A240"	2-{3-[5-(3-methoxypropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A241"	2-{3-[5-(2-methoxyethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A242"	2-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A243"	2-(3-{5-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A244"	2-(3-{5-[2-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)ethoxy]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one 
"A245"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(3-morpholin-4-yl-propoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one

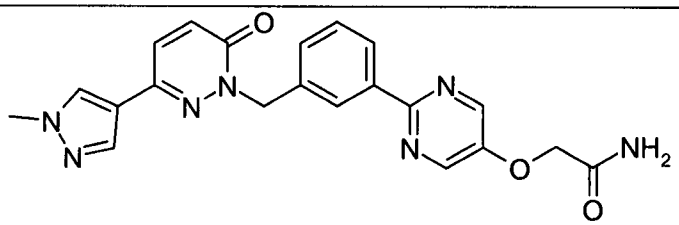
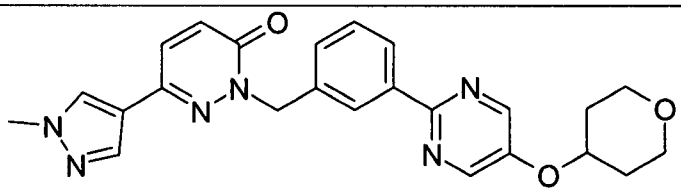
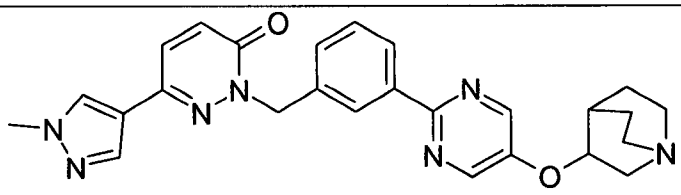
"A246"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-yl-propoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one 
"A247"	2-{3-[5-(1-methyl-2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one 
"A248"	2-{3-[5-(2-dimethylaminoethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A249"	2-{3-[5-(2-methyl-3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one 
"A250"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A251"	2-[3-(5-ethoxypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A252"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one 

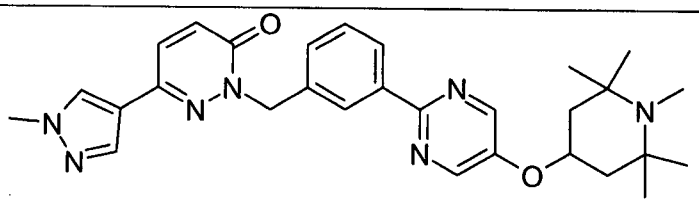
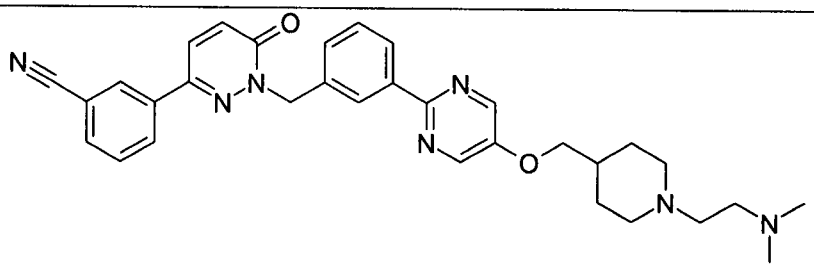
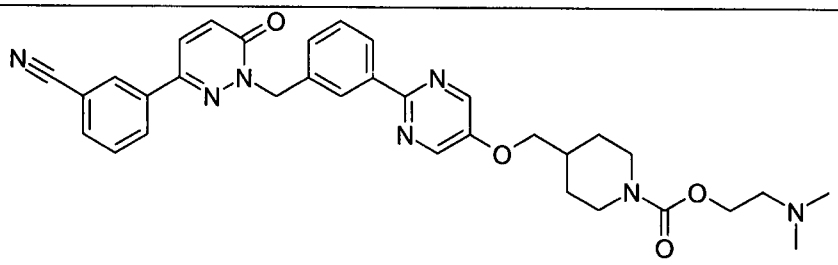
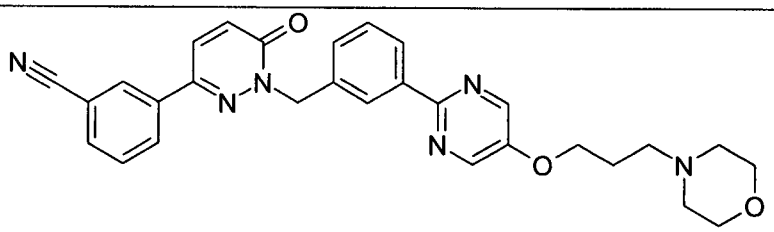
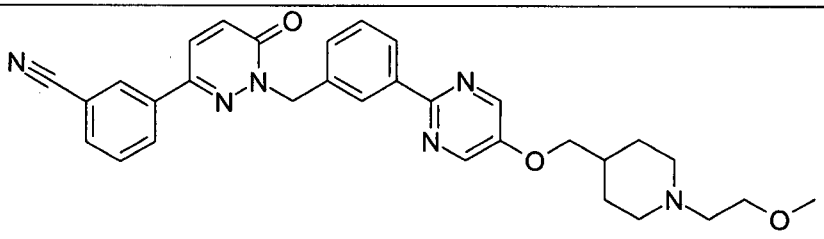
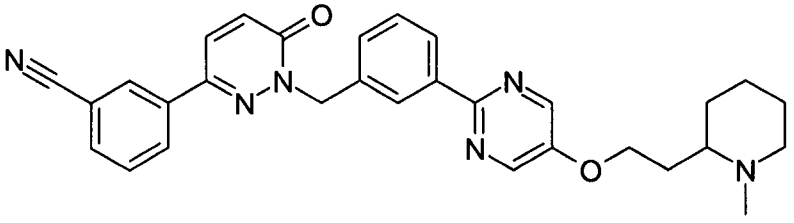
"A253"	6-(3-chlorophenyl)-2-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A254"	
"A255"	
"A256"	
"A257"	3-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile
"A258"	2-[3-(5-bromopyridin-2-yl)benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A259"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A260"	3-(1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzamide

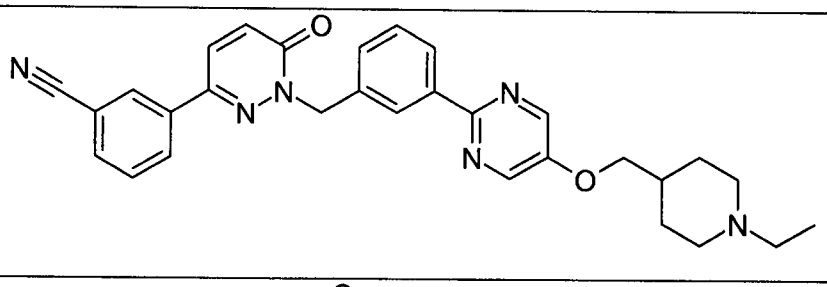
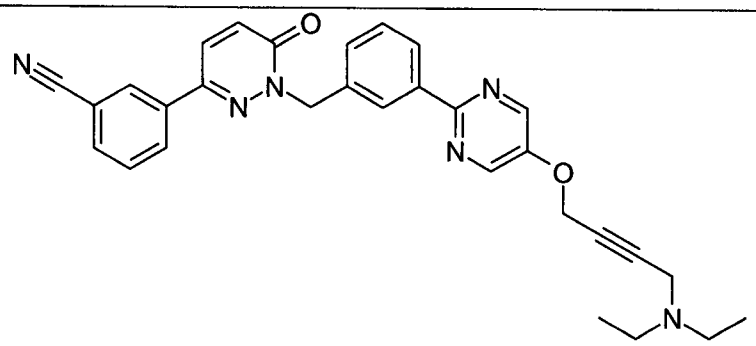
"A261"	
"A262"	3-{1-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}benzonitrile
"A263"	3-{1-[3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}benzonitrile
"A264"	3-(6-oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile
"A265"	tert-butyl 4-(2-{3-[3-(3-cyanophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yloxymethyl)piperidine-1-carboxylate
"A266"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(piperidin-4-yloxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A267"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A268"	3-(1-{3-[5-(3-methylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile 
"A269"	3-[1-(3-{5-[2-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)ethoxy]pyrimidin-2-yl}benzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzonitrile 
"A270"	3-[1-(3-{5-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzonitrile

"A271"	3-(1-{3-[5-(2-methoxyethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile
"A272"	3-(1-{3-[5-(3-methoxypropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile
"A273"	6-(3-fluorophenyl)-2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A274"	2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A275"	6-(3-chlorophenyl)-2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A276"	
"A276a"	
"A277"	5-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)thiophene-2-carboxylic acid
"A278"	5-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)thiophene-2-carboxamide
"A279"	N-methyl-5-(1-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)thiophene-2-carboxamide

"A280"	2-[3-(5-aminopyrazin-2-yl)benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A281"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-[3-(6-methylpyridazin-3-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one
"A282"	2-[3-(6-aminopyridazin-3-yl)benzyl]-6-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A283"	methyl (E)-3-(2-{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]phenyl}pyrimidin-5-yl)acrylate
"A284"	2-{3-[5-((E)-3-aminopropenyl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A285"	2-{3-[5-(3-aminopropyl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-one
"A286"	2-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A287"	3-(1-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile
"A288"	3-{6-oxo-1-[3-(5-piperazin-1-ylpyrimidin-2-yl)benzyl]-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile
"A289"	6-(4-methanesulfonylphenyl)-2-[3-(5-piperazin-1-ylpyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one
"A290"	4-{1-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}benzonitrile
"A291"	3-{1-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}benzonitrile
"A292"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[3-(5-piperazin-1-ylpyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one
"A293"	2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A294"	2-{3-[5-(2-hydroxyethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one

"A295"	3-(1-{3-[5-(3-hydroxypropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile
"A296"	3-(1-{3-[5-(2-hydroxyethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile
"A297"	2-{3-[5-(3-hydroxypropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-one
"A298"	3-[1-(1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]-phenyl}ethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzonitrile
"A299"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-(1-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-pyrimidin-2-yl]phenyl}ethyl)-2H-pyridazin-3-one
"A300"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-((R)-1-{3-[5-(3-dimethylamino-propoxy)pyrimidin-2-yl]phenyl}ethyl)-2H-pyridazin-3-one
"A301"	6-(3,5-difluorophenyl)-2-((S)-1-{3-[5-(3-dimethylamino-propoxy)pyrimidin-2-yl]phenyl}ethyl)-2H-pyridazin-3-one
"A302"	3-(1-{3-[5-(1-methyl-1-oxypiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile
"A303"	3-(1-{3-[5-(1-formylpiperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzonitrile
"A304"	
"A305"	
"A306"	

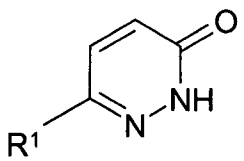
"A307"	
"A308"	
"A309"	
"A310"	
"A311"	
"A312"	

"A313"	
"A314"	

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

15. Process for the preparation of compounds of the formula I according to Claims 1-14 and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates, tautomers and stereoisomers thereof, characterised in that

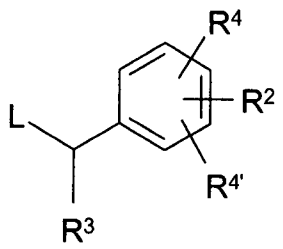
a) a compound of the formula II



II

in which R^1 has the meaning indicated in Claim 1,

is reacted with a compound of the formula III



III

in which R^2, R^3, R^4 and $R^{4'}$ have the meanings indicated in Claim 1 and

L denotes Cl, Br, I or a free or reactively functionally modified OH group,

or

b) a radical R^2 is converted into another radical R^2 by

i) converting an oxadiazole radical into a pyrimidinyl radical,

ii) acylating or alkylating an amino group,

iii) etherifying a hydroxyl group,

or

c) that it is liberated from one of its functional derivatives by treatment with a solvolysing or hydrogenolysing agent,

and/or

a base or acid of the formula I is converted into one of its salts.

16. Medicaments comprising at least one compound of the formula I according to Claim 1-14 and/or pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and optionally excipients and/or adjuvants.

17. Use of compounds according to Claim 1-14

and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof 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.

18. Use according to Claim 17 of compounds according to Claim 1-14 and pharmaceutically usable derivatives, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios,
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 1-14.

19. Use according to Claim 17 for the preparation of a medicament for the treatment of diseases which are influenced by inhibition of Met kinase by the compounds according to Claim 1-10.

20. Use according to Claim 18 or 19, where the disease to be treated is a solid tumour.

21. Use according to Claim 20, where the solid tumour originates from the group of tumours of the 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, the larynx and/or the lung.

22. Use according to Claim 20, where the solid tumour originates from the group monocytic leukaemia, lung adenocarcinoma, small-cell lung carcinomas, pancreatic cancer, glioblastomas and breast carcinoma.

23. Use according to Claim 21, where the solid tumour originates from the group of lung adenocarcinoma, small-cell lung carcinomas, pancreatic cancer, glioblastomas, colon carcinoma and breast carcinoma.

24. Use according to Claim 18 or 19, where the disease to be treated is a tumour of the blood and immune system.

25. Use according to Claim 24, where the tumour originates from the group of acute myeloid leukaemia, chronic myeloid leukaemia, acute lymphatic leukaemia and/or chronic lymphatic leukaemia.

26. Medicaments comprising at least one compound of the formula I according to one or more of Claims 1 to 14 and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and at least one further medicament active ingredient.

27. Set (kit) consisting of separate packs of

(a) an effective amount of a compound of the formula I according to one or more of Claims 1 to 14 and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios,

and

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

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

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 2008 / 003473

Internationales Anmeldedatum 29 APR 2008 (29. 04. 08)

RO/EP

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts *(falls gewünscht)* *(max. 12 Zeichen)* P07/070-ve/gs

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Pyridazinonderivate

Feld Nr. II ANMELDER ☐ 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.)*

Merck Patent GmbH
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
DE

Telefonnr.: 0 61 51/72-26 83

Telefaxnr.: 0 61 51/72-71 91

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

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

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

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

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: ☐ Anwalt ☒ 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.)*

Merck Patent GmbH
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
DE

Telefonnr.: 0 61 51/72-26 83

Telefaxnr.: 0 61 51/72-71 91

Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☐ **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 beigefügt 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.)*

DORSCH, Dieter
Koenigsberger Strasse 17A
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.)*

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.)*

BLAUKAT, Andree
Am Klingenteich 17a
64367 Muehltal
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**

(Obenstehende 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 der früheren Anmeldung *(Tag/Monat/Jahr)*	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat oder Mitglied der WTO	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 12. Juli 2007 (12.07.2007)	10 2007 032 507.1	DE		
Zeile (2)				
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

Diese internationale Anmeldung **enthält**:

(a) **auf Papier**, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive Erklärungs- und Zusatzblätter)	:	4
Beschreibung (ohne Sequenzprotokoll und/oder diesbezügliche Tabellen)	:	213
Ansprüche	:	53
Zusammenfassung	:	1
Zeichnungen	:	
Teilanzahl	:	271
Sequenzprotokoll	:	
diesbezügliche Tabellen	:	
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in elektronischer Form eingereicht wird; siehe unter (c))		
Gesamtanzahl	:	271

(b) ☐ **ausschließlich in elektronischer Form** (Abschnitt 801(a)(i))

(i) ☐ Sequenzprotokoll

(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

(c) ☐ **auch in elektronischer Form** (Abschnitt 801(a)(ii))

(i) ☐ Sequenzprotokoll

(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden

(i) ☐ Sequenzprotokoll: .....

(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen: .....

(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)

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)* — Anzahl

1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung :
2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht :
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht :
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): ..... :
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift :
6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: ..... :
7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: ..... :
8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material :
9. ☐ Sequenzprotokoll in elektronischer Form *(Art und Anzahl der Datenträger)*
   (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13*ter* (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :
   (ii) ☐ *(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 13*ter* :
   (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokoll identisch ist :
10. ☐ Tabellen in elektronischer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokoll *(Art und Anzahl der Datenträger)*
    (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-*quater*) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :
    (ii) ☐ *(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*) :
    (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind) :
11. ☒ Sonstige *(einzeln aufführen)*: Form 1031 .....

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS

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.

Merck Patent GmbH

i.V. T. Rupp

i.V. Dr. Eiermann

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: (29. 04. 08) 29 APR 2008

2. Zeichnungen:
   ☐ eingegangen:
   ☐ nicht eingegangen:

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. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

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 P07/070-ve/gs	**WEITERES VORGEHEN**	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2008/003473	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 29/04/2008	(Frühestes) Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 12/07/2007
Anmelder MERCK PATENT GMBH		

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.

[X] 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
      [X] 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 43.6*bis*. (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 Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld Nr. III).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**
   [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
   [ ] wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**
   [X] 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/EP2008/003473

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

Recherchierter 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

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) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,15-27

☐ 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
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
28. Juli 2008	06/08/2008

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bader, Karl Günther

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/003473

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-138245- -00000-0000

Fecha: 2009-12-03 14:44:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~367~~ 567

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐ Incompleta ☐