



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT



CSA125568

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



10-73802

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO**

DERIVADOS DE PIRIDAZINONA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE**

MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO

DARMSTADT, ALEMANIA

74. **APODERADO**

LUZ CLEMENCIA DEPAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-073802- -00000-0000

Fecha: 2010-06-18 17:01:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 237

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: MERCK PATENT GMBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Frankfurte Strasse 250, 64293 Darmstadt, Alemania Domicilio: Darmstadt, Alemania		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 35.456.344 T.P 23.555
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Dieter DORSCH Koenigsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstad, Alemania 3. Frank STIEBER Max-Reger-Strasse 16, 69121 Heidelberg, Alemania 2. Oliver SCHADT Forststrasse 4, 63517 Rodenbach, Alemania 4. Andree BLAUKAT Branichstrasse 9, 69198 Schriesheim, Alemania		
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2008/009970</u> Fecha: <u>25 de noviembre de 2008</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/083076 A1</u> Fecha: <u>9 de julio de 2009</u>		
6 Título (54)	<u>DERIVADOS DE PIRIDAZINONA</u>		
7 Clasificación Internacional (51)	<u>C07D 401/014</u>		
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>DE</u>	<u>21 de diciembre de 2007</u>	<u>10 2007 061 963.6</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>10-37,648</u> Fecha: <u>10 de mayo de 2010</u> Comprobante de pago No.: <u>10-40,433</u> Fecha: <u>19 de mayo de 2010</u> Comprobante de pago No.: <u>10-48,335</u> Fecha: <u>15 de junio de 2010</u> Comprobante de pago No.: <u>10-48,396</u> Fecha: <u>15 de junio de 2010</u> Comprobante de pago No.: <u>10-48,397</u> Fecha: <u>15 de junio de 2010</u>		

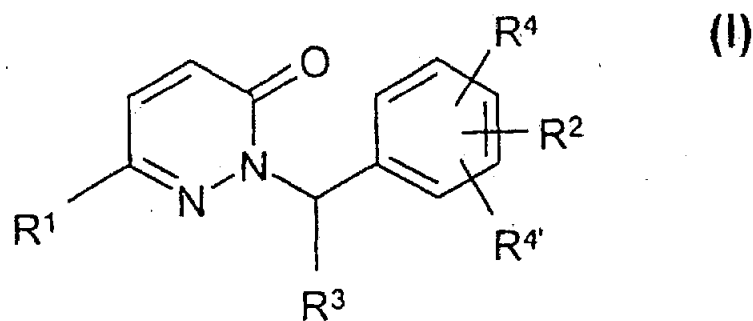
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 16 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$416.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso:
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZFIRMA: *Luz Clemencia de Paez*
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/083076 A1

Descripción:

Páginas 80 en el idioma original

Páginas 103 en español

Reivindicaciones: Número (s) 26

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

MERCK PATENT GMBHdomiciliado (s) en/of Frankfurter Strasse 250, 64293Darmstadt, República Federal de Alemania

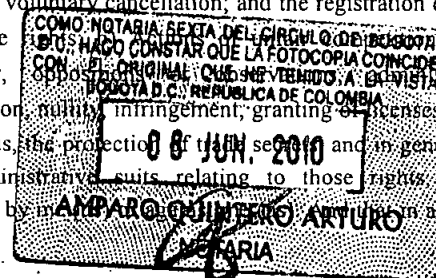
Hereby ratify the patent applications numbers 05.099.907 and 05.105.366 filed by Emilio Ferrero on October 3 and 14, 2005, respectively, and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above. b) The actions of unfair competition and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights, actions and suits instituted by me (us) in all the above matters.



6.

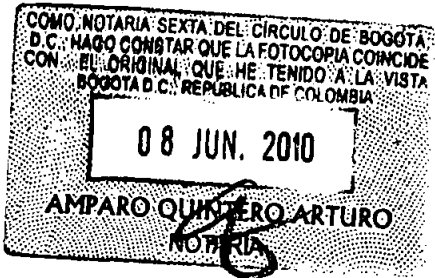
estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____
por/by _____

Firma	Signature
Merck Patent GmbH	
i.V.	i.V.

	
Dr. Eiermann	Dr. Lang



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de
Dr. Volker Eiermann y Dr. Ulrich Lang
 es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo
 de Representantes
 de la compañía MERCK PATENT GMBH

compañía que actualmente existe y está organizada de acuerdo a
 las leyes de la República Federal de Alemania

que la dirección de dicha compañía es Frankfurter Strasse
250, 64293 Darmstadt, República Federal de Alemania

que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los
 documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Darmstadt

el 14 noviembre 2005

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of
Dr. Volker Eiermann and Dr. Ulrich Lang
 is authentic, that the signatory currently acts in the position of
Representatives
 of the company MERCK PATENT GMBH

a company currently existing and organized under the laws of
Germany

that the address is Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt,
Germany

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon
 examination of the corresponding documents.

Given and signed in Darmstadt

On 14 NOV. 2005

El Notario Público
 (Firma-sello)

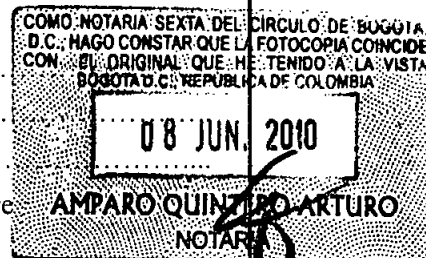
The Notary Public
 (Signature-seal)

APOSTILLE
 (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
 This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature



penales, administrativos o contencioso...administrativos relacionados con

instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters

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. Volker Eiermann
- 2) Mr. Dr. Ulrich Lang

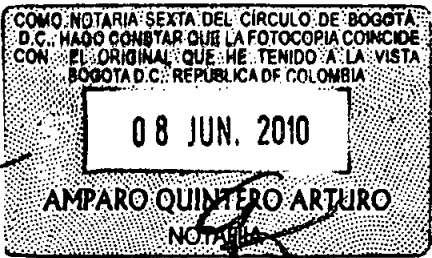
business address: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Straße 250,
both identified by German identity card.

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

Darmstadt, the 14th day of November 2005



Alexander Pfeiffer
Pfeiffer -
notary Public



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 ~~Stempel~~ Stempel des Notars
Alexander Pfeiffer in Darmstadt

Bestätigt

5. in Darmstadt am *19. 6. Nov. 2005*

7. durch den Präsidenten des Landgerichtes

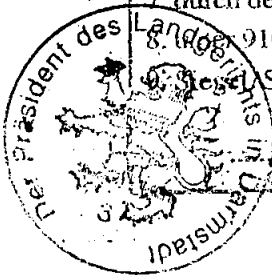
8. *1906 910 E 2/1 - 1930/05*

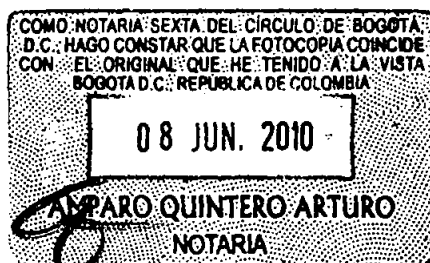
9. Stempel

10. Unterschrift

In Vertretung

Schichor
Vizepräsidentin





7

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 03.12/05 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante resolución 2879 de 1999 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Representación y Poder escrito en inglés y español, por el cual **MERCK PATENT GMBH**, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstadt, República Federal de Alemania, ratifica las solicitudes de patente números 05.099.907 y 05.105.366 presentadas por Emilio FERRERO los días 3 y 14 de octubre, respectivamente, de 2005, y otorga poder a **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ y GERMÁN CAVELIER**.

Merck Patent GmbH

i.V.
(Firma ilegible)
Dr. Eiermann

i.V.
(Firma ilegible)
Dr. Lang

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) otorgada en inglés y español con respecto a autenticidad de las firmas del Dr. Volker Eiermann y del Dr. Ulrich Lang y la existencia legal de MERCK PATENT GMBH.

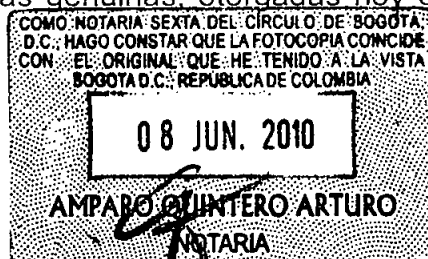
Dado en Darmstadt el 14 de noviembre de 2005

Expediente No. 580/2005

Por el presente certifico que las anteriores son las firmas genuinas, otorgadas hoy en Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, en presencia por

1. Sr. Dr. Volker Eiermann
2. Sr. Dr. Ulrich Lang

Dirección comercial: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Strasse 250, ambos identificados con tarjeta de identidad de Alemania.



81

El notario público preguntó a cada uno de los comparecientes si él o algún miembro de su firma había actuado en el asunto objeto de este instrumento de alguna forma diferente a un asunto notarial. Los comparecientes respondieron que no.

Darmstadt, 14 de noviembre de 2005

(Firma ilegible)

(Sello del Sr. ALEXANDER PFEIFFER, Pfeiffer

NOTARIO DE DARMSTADT

Notario público

Apostilla otorgada en la República Federal de Alemania el 16 de noviembre de 2005 bajo el No. 910 E 2/1 – 1930/05.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 09266-841-011-8

WPCL 9266 - ID 405

DIC 07/05

Maria E. Martelo
TRADUCCION No.: 03
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAY CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 JUN. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Maria Elvira Martelo
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 12 DIC 2005

COVENIO CIVIL
PABLO MENDEZ
BARAJAS
Notario Sexto Encargado

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DIC 12 P 2:45

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

396378
Marta Martelo
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 JUN. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCION OFICIAL No. 11059

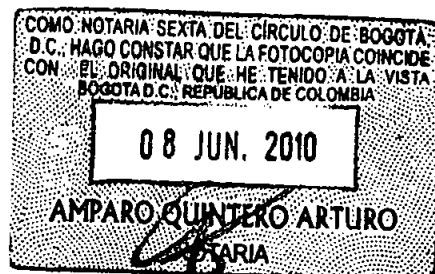
de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de la legalización y apostilla en alemán que se encuentran a continuación de un documento de ratificación, representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstad, República Federal de Alemania, ratifica las solicitudes de patentes No. 05.099.907 y 05.105.366 presentadas por Emilio Ferrero el 3 y 14 de octubre 2005, respectivamente, y nombra como sus representantes a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Dado y firmado por los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, representantes legales de dicha firma. Hay dos firmas ilegible de los mencionados señores.

Sigue certificación notarial en español e inglés de las firmas de los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, como representantes legales de MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstad, y de la existencia de la sociedad, por el notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer, el 14 de noviembre de 2005.- Fdo.: firma ilegible.- (sello redondo en tinta) Alexander Pfeiffer – notario de Darmstadt.

Sigue certificación solamente en inglés de las firmas de los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, como representantes legales de MERCK PATENT GMBH, por el notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer, el 14 de noviembre de 2005.- Fdo.: firma ilegible.- (sello redondo en tinta) Alexander Pfeiffer – notario de Darmstadt, bajo el No. 580/2005, del 14 de noviembre de 2005.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 599 Minjusticia



APOSTILLE
(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por Alexander Pfeiffer
3. Actuando en calidad de notario
4. Lleva el sello oficial del notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer

Certificado

5. en Darmstadt
6. el 16 de noviembre de 2005
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No 910 E 2/1 1930/05
9. Sello
(sello redondo No.3, en tinta –
El Presidente del Tribunal Regional
de Darmstadt)
10. Firma
Fdo.: ilegible
Schichor
Vicepresidente

RECEIVED
16 NOV 2005
1002 DEC 13 10 50 AM
JUN 24 2010
10:01 AM
1002 DEC 13 10 50 AM

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 9 de diciembre de 2005
C. 2013

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 599 Mijusticia
JUN 24 2010
10:01 AM
1002 DEC 13 10 50 AM

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 JUN. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE Herz Priaga de Herber COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA. 13 DIC 2005

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DEC 13 P 2:00

Jefe de Legalizaciones SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ
BARAJAS
Eduardo Sando Enríquez

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

320633

Cuya firma aparece en el documento desempeña las funciones indicadas

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA 08 JUN. 2010 AMPARO QUINTERO ARTURO NOTARIA

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **MERCK PATENT GMBH**

Poder conferido el : 14/11/2005

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

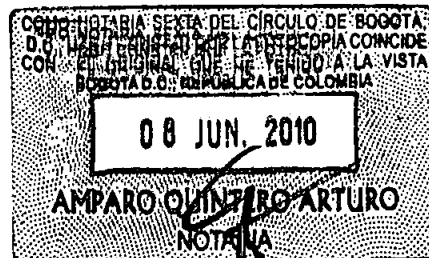
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

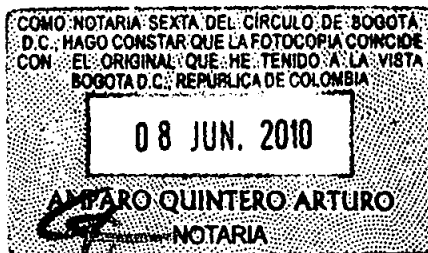
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparecieron: *Emilio Ferrero*
Williamson
Luz Clemencia Suarez
de paez
 Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
CCF 438.019 TP 31.929
CCF 35.456.244 TP 23.555
 Y declaró(aron) que la(s) firme(s) que en esta(s) (n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Ferrero
Luz Clemencia Suarez



14510-P
me 1.04
12

DECLARATION OF INVENTORSHIP

WITH ASSIGNMENT

DECLARACION DE INVENTORES

CON TRANSFERENCIA

We, the undersigned

Dieter Dorsch
Oliver Schadt
Frank Stieber
Andree Blaukat

citizens of

Germany

residing at

Frankfurter Str. 250
64293 Darmstadt

by these presents declare under oath to be the
sole and true inventors of the invention titled:

Pyridazinderivatives

and to transfer in full property without reservation
or limitation whatsoever all our rights on same to

Merck Patent GmbH
Darmstadt

residing at

Darmstadt

who may apply for and obtain its own name the
registration of the corresponding patent in the
Republic of Columbia, holding all the corres-
ponding rights.

Granted and signed at

on

INVENTORS:

Dieter Dorsch

Dieter Dorsch

O. Schadt

Oliver Schadt

Frank Stieber

Frank Stieber

Andree Blaukat

Andree Blaukat

Nosotros,

de nacionalidad

domiciliados en

por el presente documento declaramos bajo jura-
mento ser los únicos y verdaderos inventores de la
invención titulada:

y que cedemos en plena propiedad y sin reserva ni
limitación alguna todos nuestros derechos sobre la
misma a

domiciliada en

quien podrá solicitar y obtener a su nombre el re-
gistro de la patente correspondiente en la Repúbli-
ca de Columbia ejerciendo todos los derechos
que a ello corresponde.

Dado y firmado en

a los días del mes de de 20

INVENTORES:

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. Dieter Dorsch**
born on 14 February 1957
- 2) **Mr. Dr. Oliver Schadt**
born on 03 March 1969
- 3) **Mr. Dr. Frank Stieber**
born on 28 February 1972
and
- 4) **Mr. Dr. Andree Blaukat**
born on 30 January 1968

business address:

Frankfurter Straße 250 in 64293 Darmstadt / Germany

- who are personally known to me -.

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

Darmstadt, this 22 September 2008


- Alexander Pfeiffer -
Notary



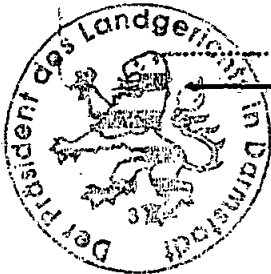
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Bestätigt

5. in **Darmstadt**
6. am **23. Sep. 2006**
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter 910 E 2/1 - **2192108**
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift



Im Auftrag
Wellenreuther
Vorsitzender Richter

La presente traducción oficial No. 0068/10 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una apostilla en alemán, que acompaña al Registro Notarial No. 1178/2008 en idioma inglés, en una DECLARACIÓN DE INVENTORES CON TRANSFERENCIA.

APOSTILLA
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

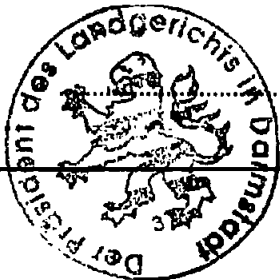
1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. está firmado por Alexander Pfeiffer en Darmstadt
3. en su calidad de notario
4. lleva el sello del notario
Alexander Pfeiffer en Darmstadt

Certificado

5. en Darmstadt
6. el 23 de septiembre de 2008
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No. 910 E 2/1 2192/08
9. Sello/timbre
10. Firma

.....Por encargo.....

W. Henneuther
Juez Presidente



BOGOTÁ, D.C. 9 DE JUNIO DE 2010
US: 11 A 11 JUL 0105
RECEIVED
SECRETARÍA DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

SELLO: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL EN DARMSTADT

Bogotá, D.C., 9 de junio de 2010


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUN 11 A 11:24

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

021699

Hermando Long

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

15

RADUCCIÓN OFICIAL No. 06.10/10b realizada por Diego Vargas, Traductor oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de cesión por medio del cual el Dieter Dorsch; Oliver Schadt; Frank Stieber y Andree Blaukat domiciliados en Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt, Alemania, declaran bajo juramento ser socios y verdaderos inventores de la invención "Derivados de iridazín" y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de la sociedad **Merck Patent GmbH**, domiciliada en Darmstadt, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que dicha Compañía queda facultada para solicitar a su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

Firmas de todos los inventores mencionados anteriormente.

Registro de escrituras No. 1178 para 2008

Por el presente certifico que las anteriores son las firmas auténticas, suscritas el día de hoy, en Frankfurter Straße 250 in Darmstadt en mi presencia, por parte de

1. **Sr. Dr. Dieter Dorsch**
nacido el 14 de febrero de 1957
2. **Sr. Dr. Oliver Schadt**
nacido el 3 de marzo de 1969
3. **Sr. Dr. Frank Stieber**
nacido el 28 de febrero de 1972

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

4. Sr. Dr. Andree Blaukat

nacido el 30 de enero de 1968

dirección comercial:

Frankfurter Straße 250 in 64293 Darmstadt / Alemania

- a quienes doy fe de conocer personalmente -.

El notario público inquirió a los comparecientes si él o algún otro miembro de su firma había actuado en el asunto que es objeto de este instrumento, exceptuando en asuntos notariales. Los comparecientes negaron que así fuera.

Darmstadt, 22 de septiembre de 2008

Firma Ilegible

Alexander Pfeiffer

Sello de oblea

Notario

Sello de Apostille expedido por la República Federal de Alemania y certificada en Darmstadt, el 23 de septiembre de 2008 con el N.º 910 E 2/1 2182108.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-172439\WPCL002H\COLO 09266-841-022-5

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUN 10 A 11:25

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

021700

Diego Xonson
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. Juli 2009 (09.07.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/083076 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

BLAUKAT, Andree [DE/DE]; Branichstrasse 9, 69198
Schriesheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/009970

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. November 2008 (25.11.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 061 963.6
21. Dezember 2007 (21.12.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DORSCH, Di-
eter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, 64372
Ober-Ramstadt (DE). SCHADT, Oliver [DE/DE];
Forststrasse 4, 63517 Rodenbach (DE). STIEBER, Frank
[DE/DE]; Max-Reger-Strasse 16, 69121 Heidelberg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

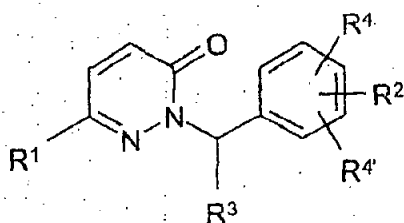
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, 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).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(54) Title: 2-BENZYLPIRIDAZINONE DERIVATIVES AS MET KINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: 2-BENZYLPIRIDAZINONDERIVATE ALS MET-KINASEHEMMER



(I)

(57) Abstract: Compounds of the formula (I), where R¹,
R², R³, R⁴ have the meanings given in claim (1), are
inhibitors of tyrosine kinases, in particular Met kinase, and
can be used, inter alia, for the treatment of tumours.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I)
worin R¹, R², R³, R⁴ die in Anspruch (1) angegebenen
Bedeutungen haben, sind Inhibitoren der Tyrosinkinasen,
insbesondere der Met-Kinase und können u.a. zur
Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

WO 2009/083076 A1

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.

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

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

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

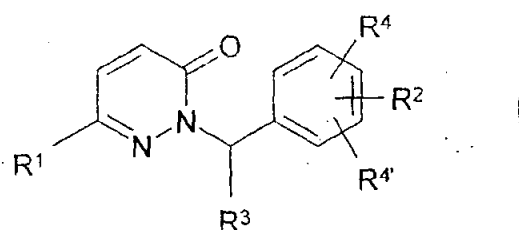
EP 0 738 716 A2 and EP 0 711 759 B1 describe other dihydropyridazinones and pyridazinones as fungicides and insecticides.

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

JP 57-95964 discloses other pyridazinones.

SUMMARY OF THE INVENTION

The invention relates to compounds of the formula I



in which

R^1 denotes H or A,

R^2 denotes an unsaturated, saturated or aromatic 5- or 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 , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $S[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $S[C(R^3)_2]_nHet$, $NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nHet$, $CON(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nNR^3COOA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $COHet$, COA 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 $S(O)_m A$,
5	Ar	denotes phenyl, naphthyl or biphenyl, each of which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_n OR^3$, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, CO-Het, Het, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n Het$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het$, $OCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_n Het$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n Het$ and/or COA,
15	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- or trisubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_n OR^3$, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, CO-Het ¹ , $[C(R^3)_2]_n Het^1$, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n Het^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_n Het^1$, CO-Het ¹ , CHO, COA, =S, =NH, =NA and/or =O (carbonyl oxygen),
25	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),
30	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
35		

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,

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

The compounds of the formula I are also taken to mean pharmaceutically
 usable derivatives and solvates thereof.

The invention also relates to the optically active forms (stereoisomers), the
 enantiomers, the racemates, the diastereomers and the hydrates and sol-
 vates 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 exam-
 ple, 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:

5 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.

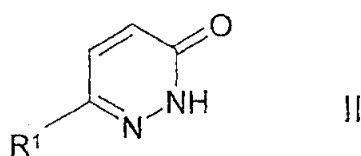
The expression "therapeutically effective amount" also encompasses the amounts which are effective for increasing normal physiological function.

10 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.

15 These are particularly preferably mixtures of stereoisomeric compounds.

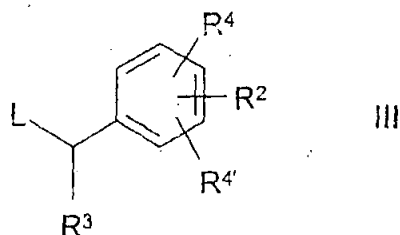
The invention relates to the compounds of the formula I and salts thereof and to a process for the preparation of compounds of the formula I according to Claims 1-10 and pharmaceutically usable salts, tautomers and stereoisomers thereof, characterised in that

a) a compound of the formula II



30 in which R¹ has the meaning indicated in Claim 1,

is reacted with a compound of the formula 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) arylating a heterocycle,
- ii) acylating or alkylating an amino group,
- iii) etherifying a hydroxyl group,

or

c) 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-dimethyl-
amino- 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,
5 2-hydroxy-3,5-dichlorophenyl, p-iodophenyl, 3,6-dichloro-4-aminophenyl,
4-fluoro-3-chlorophenyl, 2-fluoro-4-bromophenyl, 2,5-difluoro-4-bromo-
phenyl, 3-bromo-6-methoxyphenyl, 3-chloro-6-methoxyphenyl, 3-chloro-4-
acetamidophenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl, 3-amino-6-methylphenyl,
10 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 Hal, CN,
15 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 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,
20 3-, 4- or 5-isothiazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4-, 5- or 6-pyrimidinyl, further-
more 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,
25 3- or 4-pyridazinyl, pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-indolyl, 4- or 5-iso-
indolyl, indazolyl, 1-, 2-, 4- or 5-benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzo-
pyrazolyl, 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-,
30 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-cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- or
8-quinazolinyl, 5- or 6-quinoxalyl, 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 or dibenzo-
35 furanyl.

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-1H-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 a monocyclic saturated, unsaturated or aromatic heterocycle having 1 to 4 N, O and/or S atoms, which may be unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by A and/or $[C(R^3)_2]_n$ Het¹.

Het particularly preferably denotes piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridazinyl or pyrazinyl, each of which is monosubstituted by A or $[C(R^3)_2]_n$ Het¹.

Het¹ preferably 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).

Het¹ particularly preferably denotes pyrrolidine, piperidine, piperazine or morpholine, each of which is unsubstituted or mono- or disubstituted by A and/or =O (carbonyl oxygen).

R¹ preferably denotes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, methyl, ethyl, propyl or isopropyl, furthermore also H.

The unsaturated, saturated or aromatic 6-membered heterocycle having 1 to 4 N and/or O atoms in the meaning of R² has, for example, the following meanings: furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl or thiadiazolyl.

R² preferably denotes an unsaturated or aromatic 5- or 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(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂ and/or O[C(R³)₂]_nHet.

R² particularly preferably denotes furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl or thiadiazolyl, each of which is monosubstituted by Hal, A, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂ or O[C(R³)₂]_nHet.

R³ preferably denotes H, methyl, ethyl or propyl, very particularly preferably H.

R⁴, 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 Ik, 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 or aromatic 5- or 6-membered heterocycle having 1 to 4 N and/or O atoms, which may be unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n \text{Het}$, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ and/or $O[C(R^3)_2]_n \text{Het}$;

in Ib R^4, R^4' denote H;

in Ic Het denotes a monocyclic saturated, unsaturated or aromatic heterocycle having 1 to 4 N, O and/or S atoms, which may be unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by A and/or $[C(R^3)_2]_n \text{Het}^1$;

in Id 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, or cyclic alkyl having 3-7 C atoms;

	in le	R^3	denotes H, methyl, ethyl or propyl;
5	in lf	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);
10	in lg	R^2	denotes furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl or thiadiazolyl, each of which is monosubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ or $O[C(R^3)_2]_nHet$;
15	in lh	Het	denotes piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridazinyl or pyrazinyl, each of which is monosubstituted by A or $[C(R^3)_2]_nHet^1$;
20			
25	in li	Het ¹	denotes pyrrolidine, piperidine, piperazine or morpholine, each of which is unsubstituted or mono- or disubstituted by A and/or =O (carbonyl oxygen);
30	in lj	R^1 R^2	R^1 denotes H or A, R^2 denotes an unsaturated or aromatic 5- or 6-membered heterocycle having 1 to 4 N and/or O atoms, which may be unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ and/or $O[C(R^3)_2]_nHet$,
35		R^3 R^4, R^4	R^3 denotes H, methyl, ethyl or propyl, R^4, R^4 denote H,

	Het	denotes a monocyclic saturated, unsaturated or aromatic heterocycle having 1 to 4 N, O and/or S atoms, which may be unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by A and/or $[C(R^3)_2]_nHet^1$,
5	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),
10	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, or cyclic alkyl having 3-7 C atoms,
15	Hal	denotes F, Cl, Br or I,
	n	denotes 0, 1, 2, 3 or 4;
	in Ik	
20	R ¹	denotes H or A,
	R ²	denotes furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl or thiadiazolyl, each of which is monosubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ or $O[C(R^3)_2]_nHet$,
25	R ³	denotes H, methyl, ethyl or propyl,
	R ⁴ , R ^{4'}	denote H,
30	Het	denotes piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridazinyl or pyrazinyl, each of which is monosubstituted by A or $[C(R^3)_2]_nHet^1$,
35	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,
or
cyclic alkyl having 3-7 C atoms,
Hal denotes F, Cl, Br or I,
n denotes 0, 1, 2, 3 or 4;

and pharmaceutically usable salts, 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 imidazolidine or alkylsulfonyloxy having 1-6 C atoms (preferably methylsulfonyloxy or trifluoromethylsulfonyloxy) or arylsulfonyloxy having 6-10 C

atoms (preferably phenyl- or p-tolylsulfonyloxy).

5 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.

10 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 metals, preferably of potassium, sodium, calcium or caesium, may also be favourable.

15 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°.

20 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.

30 Particular preference is given to acetonitrile, dichloromethane and/or DMF.

35 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.

The compounds of the formula I can furthermore be obtained by converting a radical R^2 into another radical R^2 by, for example, arylating a heterocycle in a Suzuki reaction.

5 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.

10 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 amino-protecting 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 amino-protecting group, for example BOC or CBZ) instead of an NH_2 group.

20 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 hydroxyl-protecting group) instead of a hydroxy-phenyl group.

25 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.

30 The term "amino-protecting 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,

35

aralkoxymethyl or aralkyl groups. Since the amino-protecting 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, alkoxy-carbonyl, aryloxy-carbonyl 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; alkoxy-carbonyl, such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, BOC and 2-iodoethoxycarbonyl; aralkoxycarbonyl, such as CBZ ("carbobenzoxyl"), 4-methoxybenzyloxycarbonyl and FMOC; and arylsulfonyl, such as Mtr, Pbf and Pmc. Preferred amino-protecting groups are BOC and Mtr, furthermore CBZ, Fmoc, benzyl and acetyl.

The term "hydroxyl-protecting 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 hydroxyl-protecting 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 hydroxyl-protecting 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-methylglutamine. 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, galactate (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, palmitate, pectinate, persulfate, phenylacetate, 3-phenylpropionate, phosphate, phosphonate, phthalate, but this does not represent a restriction.

Furthermore, the base salts of the compounds according to the invention include aluminium, ammonium, calcium, copper, iron(III), iron(II), lithium, magnesium, manganese(III), manganese(II), potassium, sodium and zinc salts, but this is not intended to represent a restriction. Of the above-mentioned salts, preference is given to ammonium; the alkali metal salts sodium and potassium, and the alkaline earth metal salts calcium and magnesium. Salts of the compounds 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, chlorprocaine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine (benzathine), dicyclohexylamine, diethanolamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethyl-
5 piperidine, 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-
10 (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 (C₁-C₄)alkyl halides, for example methyl, ethyl, isopropyl and tert-butyl chloride, bromide and iodide; di(C₁-C₄)alkyl sulfates, for example dimethyl, diethyl and diamyl sulfate; (C₁₀-C₁₈)alkyl halides, for example decyl, dodecyl, lauryl, myristyl and stearyl chloride, bromide and iodide; and aryl(C₁-C₄)alkyl halides, for
20 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 trometh-
30 amine, but this is not intended to represent a restriction.

Particular preference is given to hydrochloride, dihydrochloride, hydrobromide, maleate, mesylate, phosphate, sulfate and succinate.
35

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.

5 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 other-
10 wise 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
15 alkali metals and alkaline earth metals or organic amines. Preferred metals are sodium, potassium, magnesium and calcium. Preferred organic amines are N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, N-methyl-D-glucamine and procaine.

20 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
25 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
30 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
35 include, for example, bitartrate, diacetate, difumarate, dimeglumine,

diphosphate, disodium and trihydrochloride, but this is not intended to represent a restriction.

5 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
10 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
15 even have a positive influence on the pharmacodynamics of this active ingredient with respect to its therapeutic efficacy in the body.

20 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.

25 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
30 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
35 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.

5 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
10 processes known in the pharmaceutical art by, for example, combining the active ingredient with the excipient(s) or adjuvant(s).

15 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.

20 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
25 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.

30 Capsules are produced by preparing a powder mixture as described above and filling shaped gelatine shells therewith. Glidants and lubricants, such as, for example, highly disperse silicic acid, talc, magnesium stearate, calcium stearate or polyethylene glycol in solid form, can be added to the
35 powder mixture before the filling operation. A disintegrant or solubiliser, such as, for example, agar-agar, calcium carbonate or sodium carbonate,

may likewise be added in order to improve the availability of the medication after the capsule has been taken.

In addition, if desired or necessary, suitable binders, lubricants and disintegrants as well as dyes can likewise be incorporated into the mixture.

Suitable binders include starch, gelatine, natural sugars, such as, for example, glucose or beta-lactose, sweeteners made from maize, natural and synthetic rubber, such as, for example, acacia, tragacanth or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes, and the like. The lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride and the like. The disintegrants include, without being restricted thereto, starch, methylcellulose, agar, bentonite, xanthan gum and the like.

The tablets are formulated by, for example, preparing a powder mixture, granulating or dry-pressing the mixture, adding a lubricant and a disintegrant and pressing the entire mixture to give tablets. A powder mixture is prepared by mixing the compound comminuted in a suitable manner with a diluent or a base, as described above, and optionally with a binder, such as, for example, carboxymethylcellulose, an alginate, gelatine or polyvinylpyrrolidone, a dissolution retardant, such as, for example, paraffin, an absorption accelerator, such as, for example, a quaternary salt, and/or an absorbant, such as, for example, bentonite, kaolin or dicalcium phosphate. The powder mixture can be granulated by wetting it with a binder, such as, for example, syrup, starch paste, acacia mucilage or solutions of cellulose or polymer materials and pressing it through a sieve. As an alternative to granulation, the powder mixture can be run through a tableting machine, giving lumps of non-uniform shape, which are broken up to form granules. The granules can be lubricated by addition of stearic acid, a stearate salt, talc or mineral oil in order to prevent sticking to the tablet casting moulds. The lubricated mixture is then pressed to give tablets. The compounds according to the invention can also be combined with a free-flowing inert excipient and then pressed directly to give tablets without carrying out the

granulation or dry-pressing steps. A transparent or opaque protective layer consisting of a shellac sealing layer, a layer of sugar or polymer material and a gloss layer of wax may be present. Dyes can be added to these coatings in order to be able to differentiate between different dosage units.

Oral liquids, such as, for example, solution, syrups and elixirs, can be prepared in the form of dosage units so that a given quantity comprises a pre-specified amount of the compound. Syrups can be prepared by dissolving the compound in an aqueous solution with a suitable flavour, while elixirs are prepared using a non-toxic alcoholic vehicle. Suspensions can be formulated by dispersion of the compound in a non-toxic vehicle. Solubilisers and emulsifiers, such as, for example, ethoxylated isostearyl alcohols and polyoxyethylene sorbitol ethers, preservatives, flavour additives, such as, for example, peppermint oil or natural sweeteners or saccharin, or other artificial sweeteners and the like, can likewise be added.

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

The compounds 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, polydihydroxypyranes, polycyanoacrylates and crosslinked or amphipathic block copolymers of hydrogels.

Pharmaceutical formulations adapted for transdermal administration can be administered as independent plasters for extended, close contact with the epidermis of the recipient. Thus, for example, the active ingredient can be delivered from the plaster by iontophoresis, as described in general 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.

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

10 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 15 water or oil.

20 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.

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

30 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 35 single-dose or multidose containers, for example sealed ampoules and vials, and stored in freeze-dried (lyophilised) state, so that only the addition

51

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.

5

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.

10

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.

15

20

25

30

35

The invention furthermore relates to medicaments comprising at least one compound of the formula I and/or pharmaceutically usable salts 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 salts 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 salts 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 salts 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.

5 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.

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

15 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.

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

25 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.

30 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.

35

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:

- 5 (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); antimetabolites
10 (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,
15 mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin) ; antimitotic agents (for example vinca alkaloids, like vincristine, vinblastine, vindesine and vincorelbine, 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
20 example all-trans-retinoic acid, 13-cis-retinoic acid and fenretinide);
(ii) cytostatic agents, such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and idoxifyfene), 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),
25 progesterones (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors
30 of 5 α -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
35 include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies (for

example the anti-erb2 antibody trastuzumab [HerceptinTM] and the anti-erbB1 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 [AvastinTM], 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 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolites	Azacytidine Gemcitabine Capecitabine 5-fluorouracil Floxuridine 2-chlorodesoxyadenosine 6-Mercaptopurine 6-Thioguanine	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabine Pentostatin Raltitrexed Hydroxyurea Decitabine (SuperGen)

39

5

10

15

20

25

30

35

	Cytarabine 2-fluorodesoxycytidine Methotrexate Idatrexate	Clofarabine (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) 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 (Novuspharma) Rebeccamycin analogue (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	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 Plicamycin 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)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott)

5

10

15

20

25

30

35

	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)	LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-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 Anastrozole 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) Ionafernib (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)
5	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)
10	TNF-alpha agonists/ antagonists	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
	Endothelin-A receptor antagonists	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
15	Retinoic acid receptor agonists	Fenretinide (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
20	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 (Gem-Vax)	Dexosome therapy (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Cancer vaccine (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) I3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
25			
30	Hormonal and antihormonal agents	Oestrogens Conjugated oestrogens Ethinylloestradiol chlorotrianisene Idenestrol Hydroxyprogesterone caproate Medroxyprogesterone Testosterone Testosterone propionate	Prednisone Methylprednisolone Prednisolone Aminoglutethimide Leuprolide Goserelin Leuporelin Bicalutamide Flutamide Octreotide
35			

5

10

15

20

25

30

35

	Fluoxymesterone Methyltestosterone Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethasone	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) Canertinib (Pfizer) Squalamine (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmith-Kline) 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-100 (gal3 antagonist, GlycoGenesys) G17DT immunogen (gas-	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) Seocalcitrol (vitamin D

5

10

15

20

25

30

35

trin inhibitor, Aphton)	receptor agonist, Leo)
Efaproxiral (oxygenator, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (DNA antagonist,
PI-88 (heparanase inhibitor, Progen)	TransMolecular)
Tesmilifen (histamine antagonist, YM BioSciences)	Eflornithin (ODC inhibitor, ILEX Oncology)
Histamine (histamine H2 receptor agonist, Maxim)	Minodronic acid (osteoclast inhibitor, Yamanouchi)
Tiazofurin (IMPDH inhibitor, Ribapharm)	Indisulam (p53 stimulant, Eisai)
Cilengitide (integrin antagonist, Merck KGaA)	Aplidin (PPT inhibitor, PharmaMar)
SR-31747 (IL-1 antagonist, Sanofi-Synthelabo)	Rituximab (CD20 antibody, Genentech)
CCI-779 (mTOR kinase inhibitor, Wyeth)	Gemtuzumab (CD33 antibody, Wyeth Ayerst)
Exisulind (PDE-V inhibitor, Cell Pathways)	PG2 (haematopoiesis promoter, Pharmagenesis)
CP-461 (PDE-V inhibitor, Cell Pathways)	Immunol™ (triclosan mouthwash, Endo)
AG-2037 (GART inhibitor, Pfizer)	Triacetyluridine (uridine prodrug, Wellstat)
WX-UK1 (plasminogen activator inhibitor, Willex)	SN-4071 (sarcoma agent, Signature BioScience)
PBI-1402 (PMN stimulant, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (immunotoxin, KS Biomedix)
Bortezomib (proteasome inhibitor, Millennium)	PCK-3145 (apoptosis promoter, Procyon)
SRL-172 (T-cell stimulant, SR Pharma)	Doranidazole (apoptosis promoter, Pola)
TLK-286 (glutathione-S transferase inhibitor, Telik)	CHS-828 (cytotoxic agent, Leo)
PT-100 (growth factor agonist, Point Therapeutics)	Trans-retinic acid (differentiator, NIH)
Midostaurin (PKC inhibitor, Novartis)	MX6 (apoptosis promoter, MAXIA)
Bryostatin-1 (PKC stimulant, GPC Biotech)	Apomine (apoptosis promoter, ILEX Oncology)
CDA-II (apoptosis promoter, Everlife)	Urocidin (apoptosis promoter, Bioniche)
SDX-101 (apoptosis promoter, Salmedix)	Ro-31-7453 (apoptosis promoter, La Roche)
Ceflatonin (apoptosis promoter, ChemGenex)	Brostallicin (apoptosis promoter, Pharmacia)

5

10

15

20

25

30

35

Alkylating agents	Cyclophosphamide Busulfan Ifosfamide Melfalan Hexamethylmelamine Thiotepa chloroambucil Dacarbazine Carmustine	Lomustine Procarbazine Altretamine Estramustine phosphate Mechloroethamine Streptozocin Temozolomide Semustine
Platinum agents	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Orniplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-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 Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethinylcytidine (Taiho)
Topoisomerase inhibitors	Amsacrine Epirubicin Etoposide Teniposide or mitoxantrone Irinotecan (CPT-11) 7-ethyl-10- hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrone (Novuspharma) Rebeccamycin analogue	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)

62

5

10

15

20

25

30

35

	(Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumour antibiotics	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycin Porfiromycin Cyanomorpholinodoxo-rubicin Mitoxantron (Novantron)	Amonafide Azonafide Anthrapyrazole Oxanthrazole 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) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-prodrug (OXIGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Aromatase	Aminoglutethimide	Exemestan

	inhibitors	Letrozole Anastrozole Formestan	Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
5	Thymidylate synthase inhibitors	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
10	DNA antagonists	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamide (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamide (Baxter International) Apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals) O6-benzylguanine (Paligent)
15	Farnesyl transferase inhibitors	Arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillyl alcohol (DOR BioPharma)
20	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)
25	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)
30	TNF-alpha agonists/ antagonists	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
35	Endothelin-A receptor antagonists	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
	Retinoic acid	Fenretinide (Johnson &	Alitretinoin (Ligand)

	receptor agonists	Johnson) LGD-1550 (Ligand)	
5	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) I3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
15	Hormonal and antihormonal agents	Oestrogens Conjugated oestrogens Ethinylloestradiol 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)
30	Photodynamic agents	Talaporphin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
35	Tyrosine kinase inhibitors	Imatinib (Novartis) Leflunomide (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene)	Kahalide F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis)

5

10

15

20

25

30

35

	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)	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-100 (gal3 antagonist, GlycoGenesys) G17DT immunogen (gastrin inhibitor, Aphton) Efaproxiral (oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (heparanase inhibitor, Progen) Tesmilifen (histamine 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)	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) Minodronic acid (osteoclast inhibitor, Yamanouchi) Indisulam (p53 stimulant, Eisai) Aplidin (PPT inhibitor, PharmaMar) Rituximab (CD20 antibody, Genentech) Gemtuzumab (CD33 antibody, Wyeth Ayerst) PG2 (haematopoiesis

5

10

15

20

Exisulind (PDE-V inhibitor, Cell Pathways)	promoter, Pharmagenesis)
CP-461 (PDE-V inhibitor, Cell Pathways)	Immunol™ (triclosan mouthwash, Endo)
AG-2037 (GART inhibitor, Pfizer)	Triacetyluridine (uridine prodrug, Wellstat)
WX-UK1 (plasminogen activator inhibitor, Willex)	SN-4071 (sarcoma agent, Signature BioScience)
PBI-1402 (PMN stimulant, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (immunotoxin, KS Biomedix)
Bortezomib (proteasome inhibitor, Millennium)	PCK-3145 (apoptosis promoter, Procyon)
SRL-172 (T-cell stimulant, SR Pharma)	Doranidazole (apoptosis promoter, Pola)
TLK-286 (glutathione-S transferase inhibitor, Telik)	CHS-828 (cytotoxic agent, Leo)
PT-100 (growth factor agonist, Point Therapeutics)	Trans-retinic acid (differentiator, NIH)
Midostaurin (PKC inhibitor, Novartis)	MX6 (apoptosis promoter, MAXIA)
Bryostatins-1 (PKC stimulant, GPC Biotech)	Apomine (apoptosis promoter, ILEX Oncology)
CDA-II (apoptosis promoter, Everlife)	Urocidin (apoptosis promoter, Bioniche)
SDX-101 (apoptosis promoter, Salmedix)	Ro-31-7453 (apoptosis promoter, La Roche)
Ceflatonin (apoptosis promoter, ChemGenex)	Brostallicin (apoptosis promoter, Pharmacia)

25

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.

30

ASSAYS

35

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).

5 **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.

15 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 fluorescence polarisation (FP) technologies can be used as assay methods (Sills et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 191-214).

25 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)

35 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 $\mu\text{g}/10\text{ }\mu\text{l}$; spec.

activity 954 U/mg;

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

In-vivo tests (Fig. 1/1)

10 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
15 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
20 likewise 100 $\mu\text{l}/\text{animal}$) 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.

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

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

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

35 Above and below, all temperatures are indicated in $^{\circ}\text{C}$. In the following examples, "conventional work-up" means: water is added if necessary, the

pH is adjusted, if necessary, to values between 2 and 10, depending on the constitution of the end product, the mixture is extracted with ethyl acetate or dichloromethane, the phases are separated, the organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated, and the residue is purified by chromatography on silica gel and/or by crystallisation. R_f 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 methods:

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: H₂O + 0.1% of trifluoroacetic acid

Solvent B: acetonitrile + 0.1% of trifluoroacetic acid

Gradient 5 min

- 57 -

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

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

HPLC analyses (Method B)

5

Column: Chromolith RP18e 100*3 mm

Flow rate: 4 ml/min

Solvent A: H₂O + 0.05% of HCOOH

10

Solvent B: acetonitrile + 10% of solvent A

Gradient 8 min

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

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

15

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

Retention time Rt in minutes [min].

Example 1

20

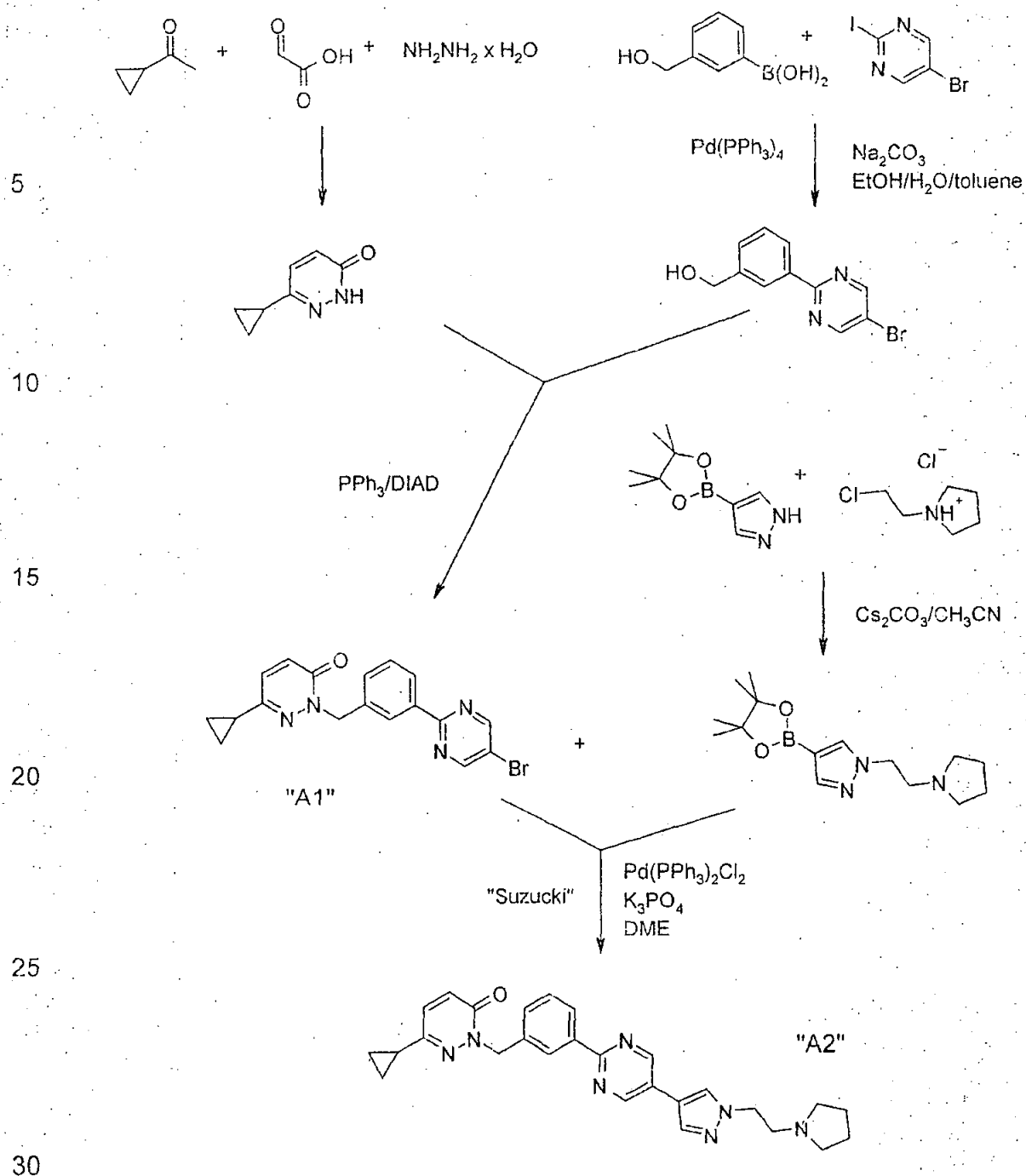
The preparation of 2-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-cyclopropyl-2H-pyridazin-3-one ("A1") and 6-cyclopropyl-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one ("A2") is carried out analogously to the following scheme:

25

30

35

- 58 -



1.1 A mixture of 16.6 g (180 mmol) of glyoxylic acid monohydrate and 50 ml (535 mmol) of cyclopropyl methyl ketone is heated at 120°C for two hours with stirring. The reaction mixture is cooled to 40°C, and 70 ml of water and 14 ml of 32% aqueous ammonia solution are added. This mixture is

extracted three times with dichloromethane. 8.7 ml (179 mmol) of hydrazinium hydroxide are added to the aqueous phase, and the mixture is heated at reflux for one hour. The reaction mixture is cooled to room temperature. The precipitate formed is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo: 6-cyclopropyl-2H-pyridazin-3-one as colourless crystals; ESI 137.

1.2 A solution of 318 g (3.00 mmol) of sodium carbonate in 1.5 l of water is added to a solution, kept under nitrogen, of 427 g (1.50 mol) of 5-bromo-2-iodopyrimidine in 1.5 l of toluene. This mixture is warmed to 80°C, and 34.7 g (30 mmol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium and a solution of 228 g (1.50 mol) of 3-(hydroxymethyl)benzeneboronic acid in 3 l of ethanol are added. The reaction mixture is subsequently heated at reflux for 18 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature, filtered and partitioned between water and tert-butyl methyl ether. The organic phase is dried over sodium sulfate and concentrated to a volume of 1 l. The precipitate formed is filtered off with suction and washed with toluene: [3-(5-bromopyrimidin-2-yl)-phenyl]methanol as colourless crystals; ESI 265, 267.

1.3 A solution, kept under nitrogen, of 2.23 g (8.41 mmol) of [3-(5-bromopyrimidin-2-yl)phenyl]methanol, 1.49 g (10.9 mmol) of 6-cyclopropyl-2H-pyridazin-3-one and 3.34 g (12.6 mmol) of triphenylphosphine in 80 ml of THF is cooled in an ice bath, and 2.61 ml (12.6 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) are slowly added dropwise. The reaction mixture is stirred at room temperature for 2 hours and evaporated. The residue is chromatographed on a silica-gel column with dichloromethane/methanol as eluent. The product-containing fractions are combined, evaporated and recrystallised from isopropanol: 2-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-cyclopropyl-2H-pyridazin-3-one ("A1") as colourless crystals; ESI 383, 385;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 0.80 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.91 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.46 (dt, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.27 (dt, J₁ = 7.5 Hz, J₂ =

- 60 -

1 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 1 Hz, 1H), 9.07 (s, 2H).

1.4 15.0 g (86.7 mmol) of N-(2-chloroethyl)pyrrolidine hydrochloride and 42.4 g (130 mmol) of caesium carbonate are added to a solution of 8.58 g (43.3 mmol) of pinacolyl pyrazole-4-boronate in 86 ml of acetonitrile, and the suspension formed is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is filtered, and the residue is washed with acetonitrile. The filtrate is evaporated, and the residue is partitioned between saturated sodium chloride solution and ethyl acetate. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated: 10.9 g of 1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole as yellow oil; ESI 292.

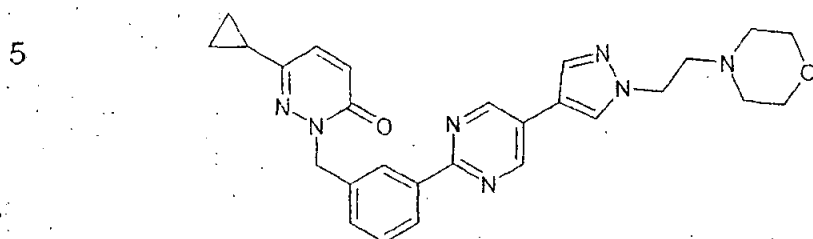
1.5 425 mg (2.0 mmol) of tripotassium phosphate trihydrate and 56.2 mg (0.08 mmol) of bis(triphenylphosphine)palladium chloride are added to a solution, kept under nitrogen, of 394 mg (1.00 mmol) of 2-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-cyclopropyl-2H-pyridazin-3-one and 337 mg (1.10 mmol) of 1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole in 10 ml of 1,2-dimethoxyethane, and the mixture is stirred at 80°C for 18 hours. The reaction mixture is filtered through kieselguhr and washed with dichloromethane. The filtrate is evaporated, and the residue is chromatographed on a silica-gel column with dichloromethane/methanol as eluent: 6-cyclopropyl-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one ("A2") as colourless oil; ESI 468;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 0.82 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.98 (m, 1H), 2.51 (m, 4H), 2.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.93 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.14 (s, 2H).

The following compounds are obtained analogously:

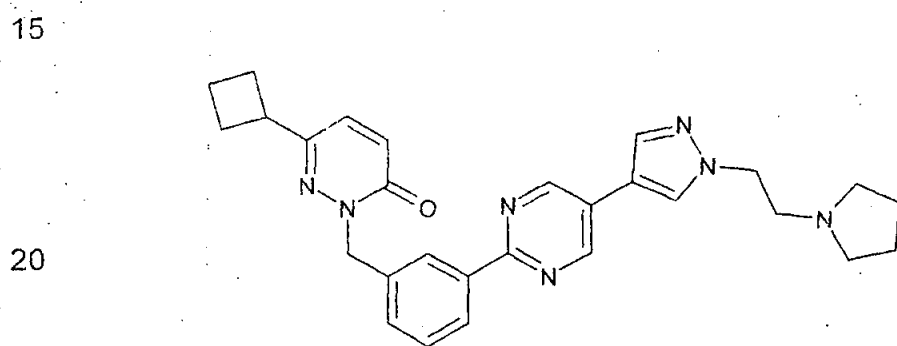
- 61 -

6-cyclopropyl-2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one



("A3"), ESI 484;

6-cyclobutyl-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one

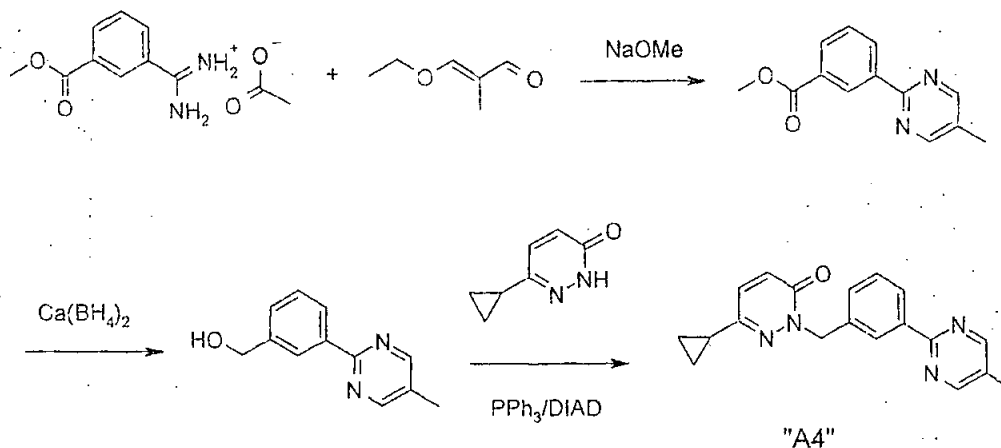


("A15");

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] 1.67 (m, 4H), 1.83 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.21 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.50 (quintet, J = 8.5 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.96 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.36 (bs, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.12 (s, 2H).

Example 2

The preparation of 6-cyclopropyl-2-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A4") is carried out analogously to the following scheme:



2.1 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 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 precipitate formed is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo: methyl 3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzoate as colourless crystals; ESI 229.

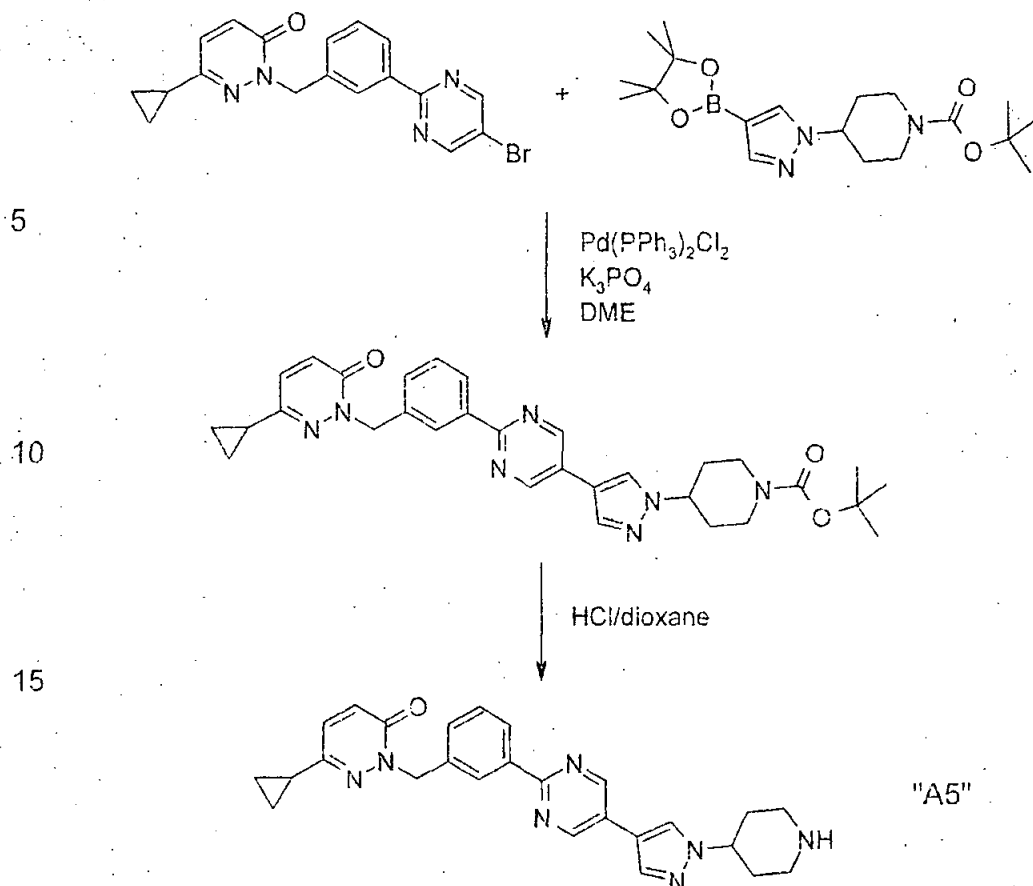
2.2 600 mg (5.41 mmol) of powdered calcium chloride are added to a suspension of 400 mg (10.6 mmol) of sodium borohydride in 20 ml of THF, and the mixture is stirred at room temperature for 1.5 hours. A solution of 751 mg (3.29 mmol) of methyl 3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzoate in 10 ml of THF is added 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.

2:3 147 µl (0.75 mmol) of diisopropyl diazodicarboxylate are added drop-
wise to a solution of 68.1 mg (0.50 mmol) of 6-cyclopropyl-2H-pyridazin-3-
one, 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 the residue is chromatographed on a silica-gel col-
umn with dichloromethane/methanol as eluent: 6-cyclopropyl-2-[3-(5-methyl-
pyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A4") as colourless solid; ESI 319.

Example 3

The preparation of 6-cyclopropyl-2-[3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-
pyrimidin-2-yl]benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A5") is carried out analogously to
the following scheme:

- 64 -



3.1 637 mg (3.0 mmol) of tripotassium phosphate trihydrate and 84.2 mg (0.12 mmol) of bis(triphenylphosphine)palladium chloride are added to a solution, kept under nitrogen, of 599 mg (1.50 mmol) of 2-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-cyclopropyl-2H-pyridazin-3-one and 623 mg (1.65 mmol) of tert-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate (prepared as described in WO 2007/066187) in 15 ml of 1,2-dimethoxyethane, and the mixture is stirred at 80°C for 18 hours. The reaction mixture is filtered through kieselguhr and washed with dichloromethane. The filtrate is washed with water. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is chromatographed on a silica-gel column with dichloromethane/methanol as eluent: tert-butyl 4-(4-{2-[3-(3-cyclopropyl-6-oxo-6H-pyridazin-1-yl)methyl]phenyl}pyrimidin-5-

82

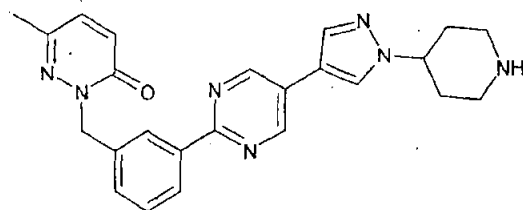
yl}pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate as yellowish high-viscosity oil; ESI 554.

3.2 2 ml of methanol are added to a suspension of 692 mg (1.24 mmol) of tert-butyl 4-(4-{2-[3-(3-cyclopropyl-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl)phenyl]-pyrimidin-5-yl}pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate in 5 ml of 4 N HCl in dioxane, and the mixture is heated at 80°C. for 5 minutes. The reaction mixture is evaporated, and water, dichloromethane and saturated sodium hydrogencarbonate solution are added successively. The organic phase is separated off, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is recrystallised from tert-butyl methyl ether: 6-cyclopropyl-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A5") as colourless crystals; ESI 454;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 0.81 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.99 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.14 (s, 2H).

The compound

6-methyl-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one

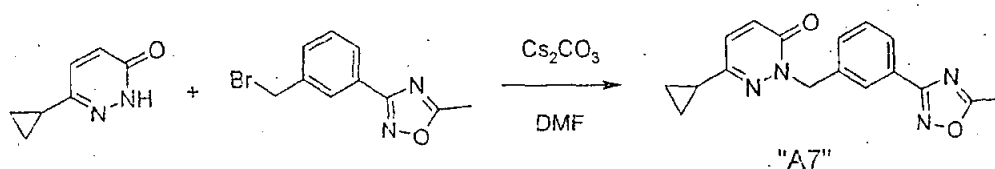


("A6"), ESI 428

is obtained analogously.

Example 4

The preparation of 6-cyclopropyl-2-[3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A7") is carried out analogously to the following scheme:

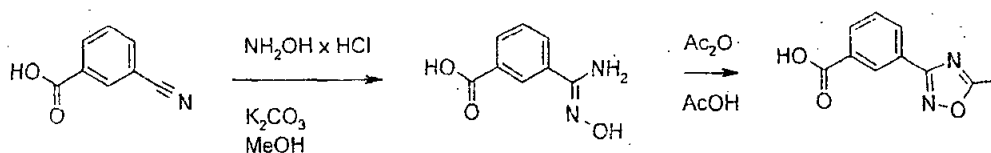


169 mg (1.0 mmol) of caesium carbonate are added to a solution of 68.1 mg (0.50 mmol) of 6-cyclopropyl-2H-pyridazin-3-one and 126.5 mg (0.50 mmol) of 3-(3-bromomethylphenyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazole (prepared as described by W. W. K. R. Mederski et al., Tetrahedron 55, 1999, 12757-12770) in 1 ml of dimethylformamide (DMF), and the suspension formed is stirred at room temperature for 18 hours. Water and tert-butyl methyl ether are added to the reaction mixture. 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-cyclopropyl-2-[3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A7") as colourless crystals; ESI 309.

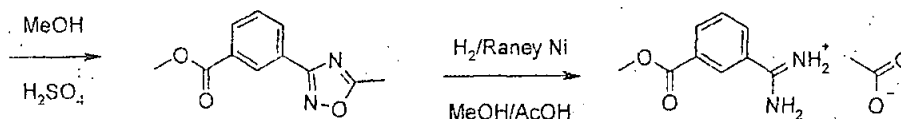
Example 5

The preparation of 6-cyclopropyl-2-[3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl]-2H-pyridazin-3-one ("A8") is carried out analogously to the following scheme:

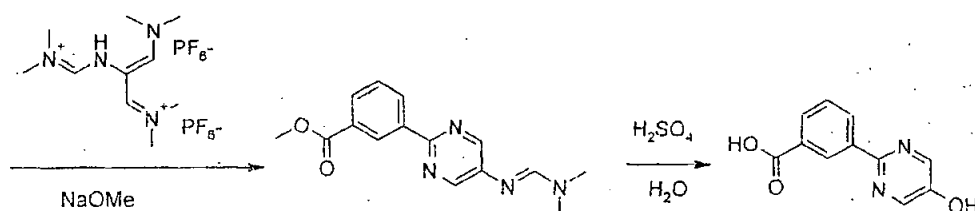
- 67 -



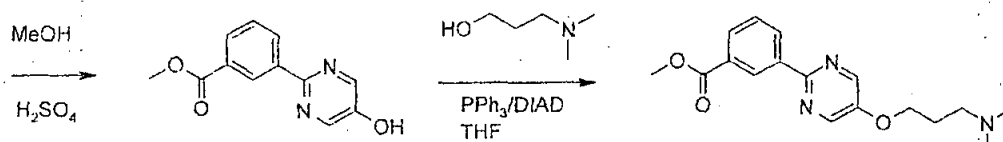
5



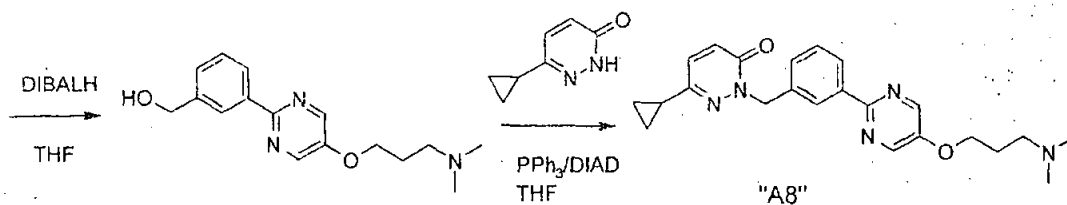
10



15



20



25

5.1 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-cyanobenzoic acid in 8 l of methanol. 695 g (10.0 mol) of hydroxylammonium chloride are subsequently added in small portions at an internal temperature of 40 to 45°C. The reaction mixture is then heated at the boil for 15 hours. The reaction mixture is evaporated in vacuo, dissolved in water and acidified using 37% aqueous hydrochloric acid. The precipitate formed is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo: 3-(N-hydroxycarbamimidoyl)benzoic acid as colourless crystals; ESI 181.

35

5.2 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.

5.3 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 product 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.

5.4 150 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.

5.5 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 as described by 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-(dimethylaminomethylene-amino)pyrimidin-2-yl]benzoate as beige crystals; m.p. 140°C, ESI 285.

5

5.6 160 ml (2.88 mol) of concentrated sulfuric acid are added to a suspension of 103.5 g (364 mmol) of methyl 3-[5-(dimethylaminomethylene-amino)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.

10

5.7 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 and 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 to a volume of approx. 300 ml in vacuo, and the precipitate formed is filtered off and dried in vacuo: methyl 3-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)benzoate as brownish crystals; ESI 231.

15

20

25

5.8 A solution, kept under nitrogen, of 6.1 g (26.5 mmol) of methyl (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

30

35

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.

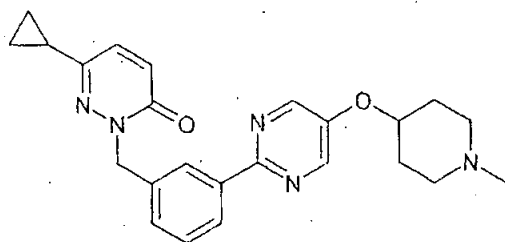
5 5.9 200 ml of a 1 M solution of diisobutylaluminium hydride in THF are added dropwise with stirring to a solution, kept under nitrogen, of 12.6 g (40.0 mmol) of methyl 3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzoate in 200 ml of THF. After the mixture has been stirred at room temperature for 10 1 hour, 10 ml of a saturated aqueous sodium sulfate solution are added dropwise. The precipitate formed 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. 15 The precipitate formed 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.

20 5.10 A suspension of 144 mg (0.50 mmol) of {3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]phenyl}methanol, 88.5 mg (0.65 mmol) of 6-cyclopropyl-2H-pyridazin-3-one and 199 mg (0.75 mmol) of triphenylphosphine in 1 ml of THF is cooled in an ice bath, and 160 mg (0.75 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate are slowly added dropwise. After the mixture has been 25 stirred at room temperature for 1 hour, ethyl acetate and 2 N aqueous hydrochloric acid are added. The aqueous phase is separated off and washed three times with ethyl acetate. The aqueous phase is adjusted to a pH of 14 using 2 N sodium hydroxide solution and extracted twice with ethyl acetate. 30 The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is purified by preparative HPLC. The product-containing fractions are evaporated, dissolved in 0.5 ml of 1 N aqueous hydrochloric acid and a little water and lyophilised: 6-cyclopropyl-2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A8") hydrochloride as colourless glass; ESI 35 406;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 0.80 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.78 (d, J = 5 Hz, 6H), 3.22 (m, 2H), 4.31 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.91 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.65 (s, 2H), 10.57 (bs, 1H).

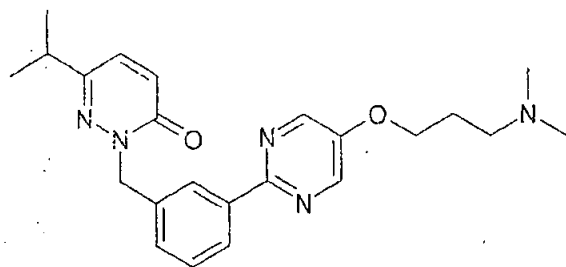
The following compounds are obtained analogously:

6-cyclopropyl-2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one



("A9"), ESI 418;

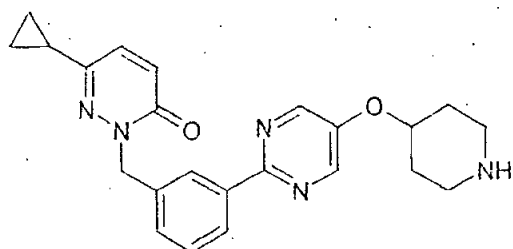
2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-isopropyl-2H-pyridazin-3-one formate



("A10"), ESI 408;

6-cyclopropyl-2-{3-[5-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one (preparation via the Boc-protected compound)

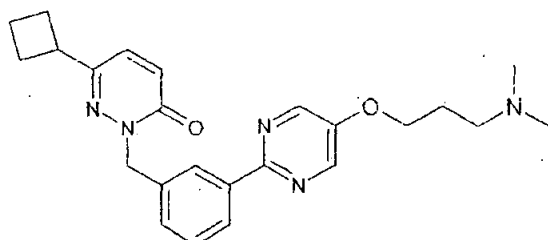
5



("A11"), ESI 404;

10

6-cyclobutyl-2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one

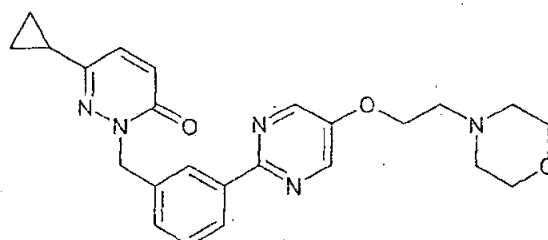


15

("A16");

20

6-cyclopropyl-2-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one



25

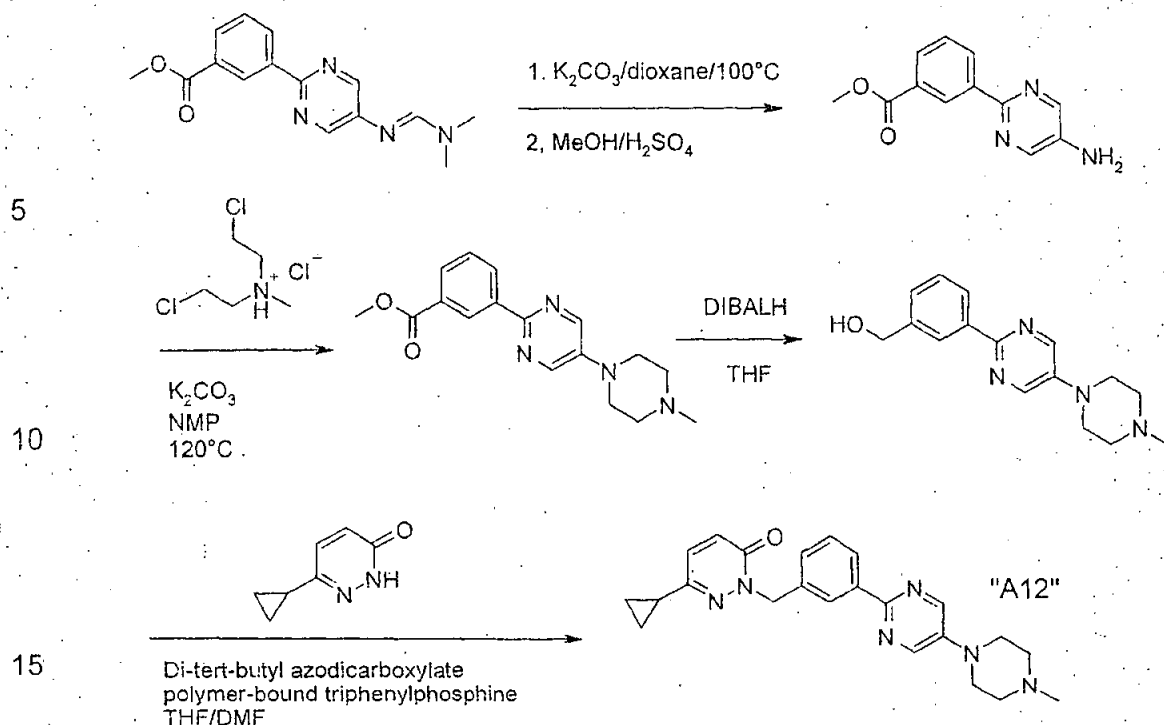
("A17").

Example 6

30

The preparation of 6-cyclopropyl-2-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A12") is carried out analogously to the following scheme:

35



6.1 A solution of 30 g (215 mmol) of potassium carbonate in 500 ml of water is added to a solution of 23.3 g (82.1 mmol) of methyl 3-[5-(dimethylaminomethyleneamino)pyrimidin-2-yl]benzoate in 300 ml of dioxane, and the mixture is stirred at 100°C for 12 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature, and a pH of 6-7 is set using 35 ml of 37% aqueous hydrochloric acid. The solution is substantially evaporated in vacuo and lyophilised (crude 3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzoic acid; ESI 216). 400 ml of methanol are added to the residue, and 26 ml of concentrated sulfuric acid are added dropwise to the resultant suspension with ice-cooling. The reaction mixture is stirred at room temperature for 6 hours, 500 ml of water are then added, and 32% aqueous sodium hydroxide solution is added with ice-cooling until a basic pH has been reached. The mixture is extracted with ethyl acetate. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated: methyl 3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzoate as brown solid; ESI 230.

6.2 2.59 g (1.7 mmol) of potassium carbonate and 3.6 g (1.7 mmol) of bis(2-chloroethyl)methylammonium chloride are added to a solution of 2.50 g (10.9 mmol) of methyl 3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzoate in 10 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and the suspension is stirred under argon at 120°C for 18 hours and at 140°C for 6 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature, 150 ml of water are added, and the mixture is filtered through kieselguhr. The filtrate is adjusted to a pH of 14 using 32% sodium hydroxide solution and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic phases are dried over sodium sulfate and evaporated: methyl 3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]benzoate as brown oil; ESI 313.

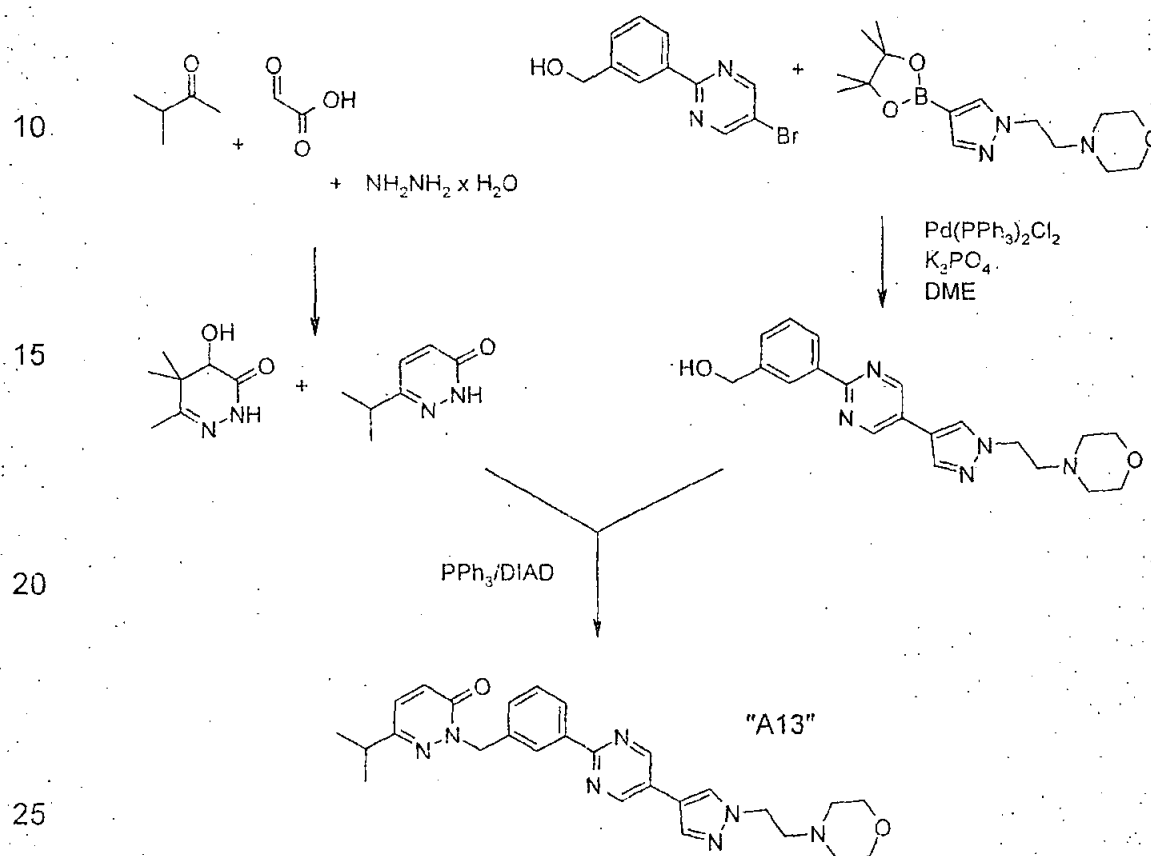
6.3 13.8 ml of a 1 M solution of diisobutylaluminium hydride in THF are added dropwise at room temperature to a solution, kept under argon, of 860 mg (2.75 mmol) of methyl 3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]benzoate in 16 ml of THF. 3 ml of saturated sodium sulfate solution and dichloromethane are added to the reaction mixture. The precipitate formed is filtered off with suction and washed with dichloromethane. The filtrate is dried over sodium sulfate and evaporated: {3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl}methanol as yellow solid; ESI 285.

6.4 402 mg (corresponds to 1.2 mmol) of polymer-bound triphenylphosphine and 277 mg (1.20 mmol) of di-tert-butyl azodicarboxylate are added to a solution, kept under argon, of 54.7 mg (0.402 mmol) of 6-cyclopropyl-2H-pyridazin-3-one and 114 mg (0.402 mmol) of {3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl}methanol in 3 ml of THF and 1 ml of DMF, and the mixture is stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture is filtered through kieselguhr with suction. The filtrate is evaporated and purified by preparative HPLC: 6-cyclopropyl-2-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one ("A12") bistrifluoroacetate as colourless oil; ESI 403.

- 75 -

Example 7

The preparation of 6-isopropyl-2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one ("A13") is carried out analogously to the following scheme:



7.1 A mixture of 14.4 g (157 mmol) of glyoxylic acid monohydrate and 50 ml (464 mmol) of isopropyl methyl ketone is heated at 120°C with stirring for two hours. The reaction mixture is cooled to 40°C, and 70 ml of water and 12 ml of 32% aqueous ammonia solution are added. This mixture is extracted three times with dichloromethane. 7.55 ml (155 mmol) of hydrazinium hydroxide are added to the aqueous phase, and the mixture is heated at reflux for 18 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature and extracted with dichloromethane. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is chromatographed on a silica-gel col-

umn with petroleum ether/tert-butyl methyl ether as eluent, giving 4-hydroxy-5,5,6-trimethyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one as colourless crystals (ESI 157) and 6-isopropyl-2H-pyridazin-3-one as colourless crystals (ESI 139).

5 The following is likewise prepared by this method: 6-cyclobutyl-2H-pyridazin-3-one.

7.2 4.25 g (20.0 mmol) of tripotassium phosphate trihydrate and 842 mg (1.2 mmol) of bis(triphenylphosphine)palladium chloride are added to a solution, kept under nitrogen, of 2.65 g (10.0 mmol) of [3-(5-bromopyrimidin-2-yl)-phenyl]methanol and 3.38 g (11.0 mmol) of 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]ethyl}morpholine in 50 ml of 1,2-dimethoxyethane, and the mixture is stirred at 80°C for 18 hours. Dichloromethane and water are added to the reaction mixture, which is then filtered through kieselguhr, and the residue is washed with dichloromethane. The organic phase is separated off, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is recrystallised from 2-propanol, giving (3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}phenyl)methanol as yellowish crystals; ESI 366.

7.3 A solution, kept under nitrogen, of 324 mg (0.70 mmol) of (3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}phenyl)methanol, 131 mg (0.91 mmol) of 6-isopropyl-2H-pyridazin-3-one and 278 mg (1.05 mmol) of triphenylphosphine in 1.4 ml of THF is cooled in an ice bath, and 217 µl (1.056 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate are added dropwise. After the reaction mixture has been stirred at room temperature for 2 hours, it is evaporated. The residue is chromatographed on a silica-gel column with dichloromethane/methanol as eluent, giving 6-isopropyl-2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one ("A13") as yellowish crystals; ESI 486;

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 1.20 (d, J = 7 Hz, 6H), 2.44 (m, 4H), 2.77 (t,

- 77 -

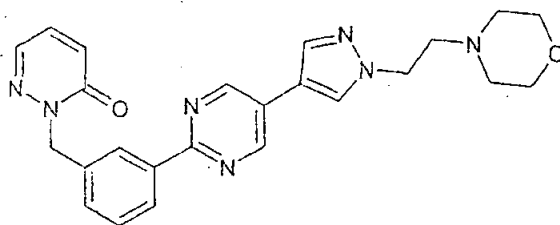
J = 6.5 Hz, 2H), 2.90 (septet, J = 7 Hz, 1H), 3.57 (m, 4H), 4.30 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.36 (bs, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.13 (s, 2H).

5

The following compound is obtained analogously:

2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one ("A14") trifluoroacetate

10



15

("A14"), ESI 444.

20

Example 8

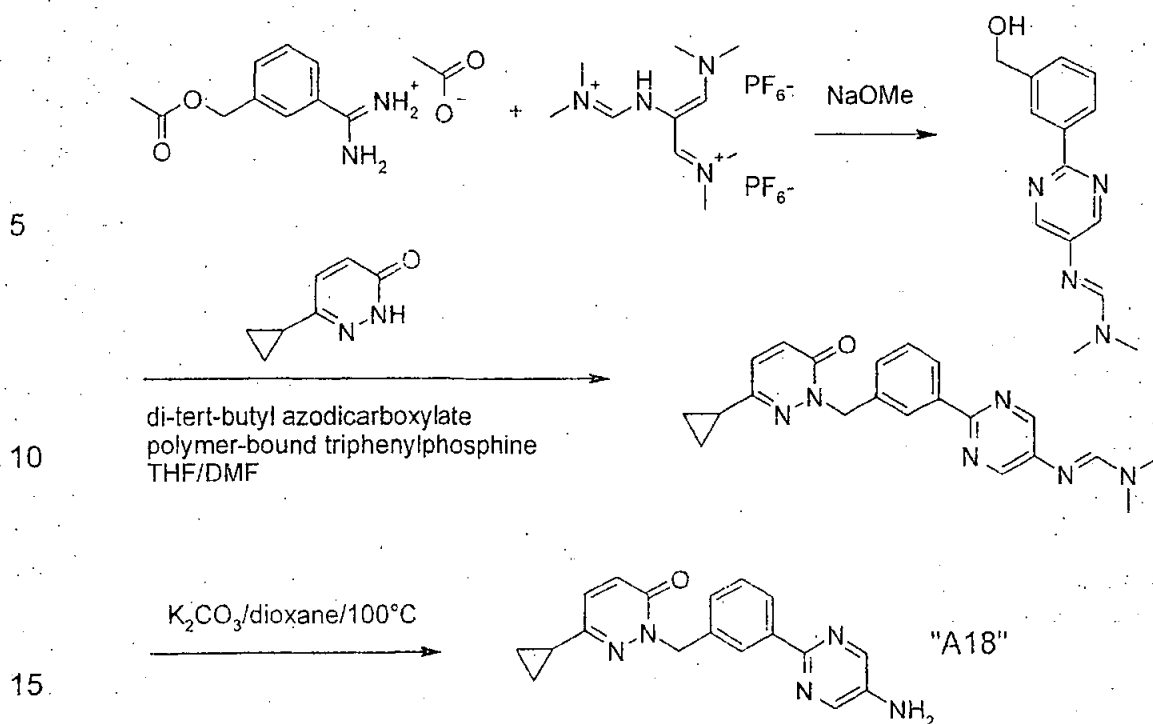
The preparation of 2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-cyclopropyl-2H-pyridazin-3-one ("A18") is carried out analogously to the following scheme.

25

The individual reaction steps are carried out analogously to corresponding reactions in Examples 5 and 6:

30

35



Pharmacological data

Table 1 Met kinase inhibition (enzyme assay and/or cell assay)

Compound No.	IC ₅₀ (enzyme)	IC ₅₀ (cell)
"A1"	A	B
"A2"	A	A
"A3"	A	A
"A4"	A	B
"A5"	A	A
"A6"	A	B
"A7"	B	C
"A8"	A	A
"A9"	A	A

5

"A10"	A	B
"A11"	A	B
"A12"	A	A
"A13"	A	B
"A14"	A	B
"A15"	A	A
"A18"	B	B

10

IC₅₀: 1 nM – 0.1 µM = A 0.1 µM - 10 µM = B > 10 µM = C

15

The following examples relate to medicaments:

Example A: Injection vials

20

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

25

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.

30

Example C: Solution

35

A solution is prepared from 1 g of an active ingredient of the formula I, 9.38 g of NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28.48 g of Na₂HPO₄ · 12 H₂O 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

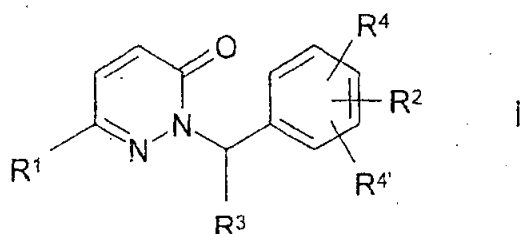
2 kg of active ingredient of the formula I are introduced into hard gelatine capsules in a conventional manner in such a way that each capsule contains 20 mg of the active ingredient.

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



in which

R^1 denotes H or A,
 R^2 denotes an unsaturated, saturated or aromatic 5- or 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 , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $S[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $S[C(R^3)_2]_nHet$, $NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nHet$, $CON(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nNR^3COOA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $COHet$, COA 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 $S(O)_m A$,

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 , $COOR^3$,

5		CON(R ³) ₂ , NR ³ COA, NR ³ SO ₂ A, SO ₂ N(R ³) ₂ , S(O) _m A, CO-Het, Het, O[C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ , O[C(R ³) ₂] _n Het, NHCOOA, NHCON(R ³) ₂ , NHCOO[C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ , NHCOO[C(R ³) ₂] _n Het, NHCONH[C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ , NHCONH[C(R ³) ₂] _n Het, OCONH[C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ , OCONH[C(R ³) ₂] _n Het, CONR ³ [C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ , CONR ³ [C(R ³) ₂] _n Het and/or COA,
10	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- or tri-substituted by Hal, A, [C(R ³) ₂] _n OR ³ , [C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ , SR ³ , NO ₂ , CN, COOR ³ , CON(R ³) ₂ , NR ³ COA, NR ³ SO ₂ A, SO ₂ N(R ³) ₂ , S(O) _m A, CO-Het ¹ , [C(R ³) ₂] _n Het ¹ , O[C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ , O[C(R ³) ₂] _n Het ¹ , NHCOOA, NHCON(R ³) ₂ , NHCOO[C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ , NHCOO[C(R ³) ₂] _n Het ¹ , NHCONH[C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ , NHCONH[C(R ³) ₂] _n Het ¹ , OCONH[C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ , OCONH[C(R ³) ₂] _n Het ¹ , CO-Het ¹ , CHO, COA, =S, =NH, =NA and/or =O (carbonyl oxygen),
20		
	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),
25		
	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,
30		or
		cyclic alkyl having 3-7 C atoms,
35	Hal	denotes F, Cl, Br or I,
	m	denotes 0, 1 or 2,
	n	denotes 0, 1, 2, 3 or 4,

- 83 -

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

2. Compounds according to Claim 1 in which

R^2 denotes an unsaturated or aromatic 5- or 6-membered heterocycle having 1 to 4 N and/or O atoms, which may be unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ and/or $O[C(R^3)_2]_nHet$,

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

3. Compounds according to Claim 1 or 2 in which

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

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

4. Compounds according to one or more of Claims 1-3 in which

Het denotes a monocyclic saturated, unsaturated or aromatic heterocycle having 1 to 4 N, O and/or S atoms, which may be unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by A and/or $[C(R^3)_2]_nHet^1$,

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

5. Compounds according to one or more of Claims 1-4 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,
or
cyclic alkyl having 3-7 C atoms,

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

- 5 6. Compounds according to one or more of Claims 1-5 in which
 R^3 denotes H, methyl, ethyl or propyl,
and pharmaceutically usable salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.
- 10 7. Compounds according to one or more of Claims 1-6 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),
15 and pharmaceutically usable salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.
- 20 8. Compounds according to one or more of Claims 1-7 in which
 R^2 denotes furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl or thiadiazolyl, each of which is monosubstituted by Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ or $O[C(R^3)_2]_nHet$,
25 and pharmaceutically usable salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.
- 30 9. Compounds according to one or more of Claims 1-8 in which
 Het denotes piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridazinyl or pyrazinyl, each of which is monosubstituted by A or
35 $[C(R^3)_2]_nHet^1$,

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

- 5 10. Compounds according to one or more of Claims 1-9 in which
Het¹ 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 salts, tautomers and stereoisomers
10 thereof, including mixtures thereof in all ratios.
11. Compounds according to one or more of Claims 1-10 in which
R¹ denotes H or A,
15 R² denotes an unsaturated or aromatic 5- or 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(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂ and/or
O[C(R³)₂]_nHet,
20 R³ denotes H, methyl, ethyl or propyl,
R⁴, R^{4'} denote H,
Het denotes a monocyclic saturated, unsaturated or aromatic
heterocycle having 1 to 4 N, O and/or S atoms, which may
25 be unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by A and/or
[C(R³)₂]_nHet¹,
Het¹ denotes a monocyclic saturated heterocycle having 1 to 2
N and/or O atoms, which may be mono- or disubstituted
30 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,
or
35 cyclic alkyl having 3-7 C atoms,
Hal denotes F, Cl, Br or I,

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

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

5

12. Compounds according to one or more of Claims 1-11 in which

R¹ denotes H or A,

R² denotes furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl or thiadiazolyl, each of which is monosubstituted by Hal, A, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂ or O[C(R³)₂]_nHet,

10

R³ denotes H, methyl, ethyl or propyl,

15

R⁴, R^{4'} denote H,

Het denotes piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridazinyl or pyrazinyl, each of which is monosubstituted by A or [C(R³)₂]_nHet¹,

20

Het¹ denotes pyrrolidine, piperidine, piperazine or morpholine, each of which is unsubstituted or mono- or disubstituted by A and/or =O (carbonyl oxygen),

25

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, or

30

cyclic alkyl having 3-7 C atoms,

Hal denotes F, Cl, Br or I,

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

35

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

13. Compounds according to Claim 1, selected from the group

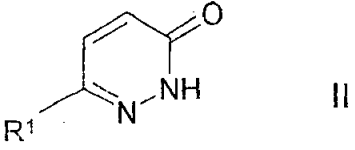
No.	Name and/or structure
"A1"	2-[3-(5-Bromopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-cyclopropyl-2H-pyridazin-3-one
"A2"	6-Cyclopropyl-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one
"A3"	6-Cyclopropyl-2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one
"A4"	6-Cyclopropyl-2-[3-(5-methylpyrimidin-2-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one
"A5"	6-Cyclopropyl-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A6"	6-Methyl-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A7"	6-Cyclopropyl-2-[3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-2H-pyridazin-3-one
"A8"	6-Cyclopropyl-2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A9"	6-Cyclopropyl-2-{3-[5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A10"	2-{3-[5-(3-Dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-6-isopropyl-2H-pyridazin-3-one
"A11"	6-Cyclopropyl-2-{3-[5-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A12"	6-Cyclopropyl-2-{3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A13"	6-Isopropyl-2-(3-{5-[1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one
"A14"	2-(3-{5-[1-(2-Morpholin-4-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one

"A15"	6-Cyclobutyl-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}benzyl)-2H-pyridazin-3-one
"A16"	6-Cyclobutyl-2-{3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A17"	6-Cyclopropyl-2-{3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyrimidin-2-yl]benzyl}-2H-pyridazin-3-one
"A18"	2-[3-(5-Aminopyrimidin-2-yl)benzyl]-6-cyclopropyl-2H-pyridazin-3-one

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

14. Process for the preparation of compounds of the formula I according to Claims 1-13 and pharmaceutically usable salts, tautomers and stereoisomers thereof, characterised in that

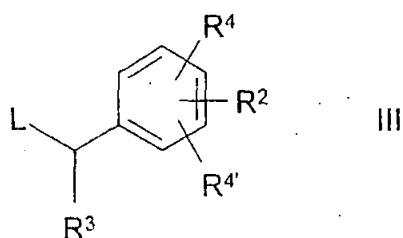
a) a compound of the formula II



in which R¹ has the meaning indicated in Claim 1,

is reacted with a compound of the formula III

- 89 -



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) arylating a heterocycle,

ii) acylating or alkylating an amino group,

iii) etherifying a hydroxyl group,

or

c) 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.

15. Medicaments comprising at least one compound of the formula I
according to Claims 1-13 and/or pharmaceutically usable salts, tauto-
mers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all
ratios, and optionally excipients and/or adjuvants.

16. Use of compounds according to Claims 1-13

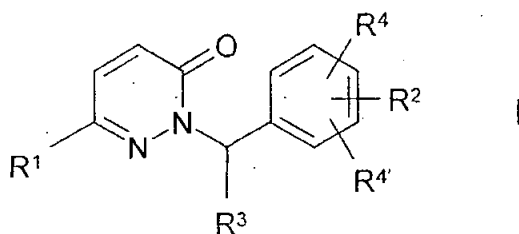
and pharmaceutically usable salts, tautomers and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, for the preparation of a medicament for the treatment of diseases in which the inhibition, regulation and/or modulation of kinase signal transduction plays a role.

17. Use according to Claim 16 of compounds according to Claims 1-13 and pharmaceutically usable salts 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 Claims 1-13.
18. Use according to Claim 16 for the preparation of a medicament for the treatment of diseases which are influenced by inhibition of Met kinase by the compounds according to Claims 1-13.
19. Use according to Claim 17 or 18, where the disease to be treated is a solid tumour.
20. Use according to Claim 19, 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.
21. Use according to Claim 19, where the solid tumour originates from the group monocytic leukaemia, lung adenocarcinoma, small-cell lung carcinomas, pancreatic cancer, glioblastomas and breast carcinoma.

- 5 22. Use according to Claim 20, where the solid tumour originates from the group of lung adenocarcinoma, small-cell lung carcinomas, pancreatic cancer, glioblastomas, colon carcinoma and breast carcinoma.
23. Use according to Claim 17 or 18, where the disease to be treated is a tumour of the blood and immune system.
- 10 24. Use according to Claim 23, where the tumour originates from the group of acute myeloid leukaemia, chronic myeloid leukaemia, acute lymphatic leukaemia and/or chronic lymphatic leukaemia.
- 15 25. Medicaments comprising at least one compound of the formula I according to one or more of Claims 1 to 13 and/or pharmaceutically usable salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and at least one further medicament active ingredient.
- 20 26. Set (kit) consisting of separate packs of
- 25 (a) an effective amount of a compound of the formula I according to one or more of Claims 1 to 13 and/or pharmaceutically usable salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and
- (b) an effective amount of a further medicament active ingredient.
- 30
- 35

Abstract

Compounds of the formula I



in which R¹, R², R³, R⁴, 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.

DERIVADOS DE PIRIDAZINONA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La invención tiene por objeto el descubrimiento de nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular, aquellos que pueden usarse para preparar medicamentos.

La presente invención se relaciona con compuestos y con el uso de compuestos relacionados con la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de quinasas, en particular, tirosin-quinasas y/o serin/treonin-
10 quinasas, con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y con el uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con las quinasas.

En particular, la presente invención se relaciona con compuestos y con el uso de compuestos relacionados con la
15 inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de Met-quinasa.

Uno de los mecanismos principales por medio del cual se produce la regulación celular es la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana, las que a su vez modulan vías bioquímicas en la célula. La fosforilación
20 de las proteínas constituye una posibilidad por medio de la cual las señales intracelulares son propagadas de molécula a molécula, lo cual resulta finalmente en una respuesta de la célula. Estas cascadas de transducción de señales son muy
25 controladas y frecuentemente se superponen, como surge de la

presencias de muchas protein-quinasas y también fosfatasas. La fosforilación de las proteínas aparece principalmente en los residuos de serina, treonina o tirosina, y en consecuencia, las protein-quinasas se clasificaron de acuerdo con la especificidad del lugar de la fosforilación, es decir, de las serin/treonin-quinasas y las tirosin-quinasas. Dado que la fosforilación es un proceso tan difundido en las células, y como la mayor parte de los fenotipos celulares son influidos por la actividad de estas vías, en la actualidad se supone que una parte de los estados patológicos y/o las enfermedades se deben a una activación diferente o a mutaciones funcionales de los componentes moleculares de las cascadas de quinasa. En consecuencia, se le brindó una atención considerable a la caracterización de estas proteínas y a compuestos que son capaces de modular su actividad (véase el artículo general Weinstein-Oppenheim et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

El papel de la tirosin-quinasa receptora Met en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de inhibir la activación Met dependiente del HGF (factor de crecimiento de los hepatocitos) ha sido descrita por S. Berthou et al. en *Oncogene*, Vol. 23, N° 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor SU11274 descrito en dicha publicación, un compuesto de pirrol-indolina, es potencialmente apropiado para combatir el cáncer

Otro inhibidor de Met-quinasa apto para la terapia anticáncer ha sido descrito por J.G. Christensen et al. en Cancer Res. 2003, 63(21), 7345-55.

H. Hov et al. en Clinical Cancer Research Vol. 10, 6686-6694 (2004) describen otro inhibidor de tirosin-quinasa para combatir el cáncer. El compuesto PHA-665752, un derivado de indol, está concebido para actuar contra el receptor HGF c-Met. En dicha publicación también se informa que HGF y Met contribuyen considerablemente al proceso maligno de diferentes formas de cáncer, tales como el mieloma múltiple.

De allí que sea deseable y es un objeto de la presente invención la síntesis de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de las tirosin-quinasas y/o las serin/treonin-quinasas.

Se comprobó que, además de ser bien tolerables, los compuestos de la invención y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas.

En particular, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula I que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de la Met-quinasa, con composiciones que comprenden estos compuestos y con procedimientos para su uso para el tratamiento de enfermedades y trastornos condicionados por la Met-quinasa, tales como la angiogénesis, el cáncer, la formación, el crecimiento y la proliferación de tumores, la arterioesclerosis, las enfermedades de los ojos,

tales como la degeneración macular condicionada por la edad, la neovascularización coroidal y la retinopatía diabética, las enfermedades infecciosas, la artritis, la trombosis, la fibrosis, la glomerulonefritis, la neurodegeneración, la psoriasis, la restenosis, la curación de lesiones, el rechazo de transplantes, las enfermedades metabólicas y del sistema inmune, y también las enfermedades autoinmunes, la cirrosis, la diabetes y las enfermedades de los vasos sanguíneos, así como la inestabilidad y la permeabilidad, y trastornos similares en mamíferos.

Los tumores sólidos, particularmente los tumores de crecimiento rápido, pueden tratarse con inhibidores de Met-quinasa. Entre estos tumores sólidos se cuenta la leucemia monocítica, el carcinoma de cerebro, urogenital, linfático, gástrico, de laringe y de pulmón, y entre estos, adenocarcinoma de pulmón y carcinoma de pulmón de células pequeñas.

La presente invención está relacionada con un procedimiento para regular, modular e inhibir la Met-quinasa, para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con una actividad no regulada o defectuosa de la Met-quinasa. En particular, los compuestos de fórmula I pueden usarse para el tratamiento de ciertas formas de cáncer. Los compuestos de fórmula I también pueden usarse para provocar efectos aditivos o sinérgicos en determinadas quimioterapias anticáncer existentes, y/o para restituir el efecto de de-

terminadas quimioterapias y tratamientos de rayos anticáncer existentes.

Los compuestos de fórmula I también pueden usarse para aislar y analizar la actividad o la expresión de la Met-quinasa. Además, son especialmente apropiados para usar en procedimientos de diagnóstico de enfermedades relacionadas con la falta de regulación o la regulación defectuosa de la actividad de la Met-quinasa.

Es posible comprobar que los compuestos de la invención presentan un efecto antiproliferativo in vivo en un modelo de xenotransplante de tumores. Los compuestos de la invención se administran a un paciente que padece una enfermedad hiperproliferativa, p.ej., para inhibir el crecimiento del tumor, reducir la inflamación que acompaña a una enfermedad linfoproliferativa, inhibir el rechazo en transplantes o los daños neurológicos mediante la reparación de los tejidos, etcétera. Estos compuestos son útiles para fines profilácticos y terapéuticos. Tal como se lo usa en la presente documentación, el término "tratamiento" hace referencia a la prevención de enfermedades, y también al tratamiento de trastornos preexistentes. La prevención de la proliferación se logra administrando los compuestos de la invención antes que la enfermedad sea evidente, p.ej., para impedir el crecimiento de tumores, impedir metástasis, reducir restesosis que acompañan las cirugías cardiovasculares, etcétera. Como

alternativa, los compuestos pueden usarse para el tratamiento de enfermedades de larga duración, por medio de la estabilización o la mejora de los síntomas clínicos del paciente.

- 5 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier clase de mamíferos, por ejemplo, primates, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacunos, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para estudios experimentales, ya que
10 ponen a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

- La susceptibilidad de una determinada célula frente al tratamiento con los compuestos de la invención puede determinarse mediante ensayos in vitro. Característicamente, un
15 cultivo de la célula con un compuesto de la invención en distintas concentraciones se combina durante un tiempo suficiente para permitir que los medios activos induzcan la muerte de la célula o inhiban su migración, normalmente entre aproximadamente 1 hora y una semana. Para los ensayos in
20 vitro pueden usarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Después, se cuentan las células viables que quedan después del tratamiento. La dosis varía según el compuesto específico que se utiliza, la enfermedad específica, el estado del paciente, etcétera. Típicamente, una dosis terapéutica alcanza para reducir considerablemente la población
25

de células indeseables en el tejido celular, mientras que conserva la supervivencia del paciente. En general, el tratamiento se prolonga hasta lograr una reducción considerable, por ejemplo, al menos aproximadamente 50% de las células dañinas y puede prolongarse hasta que no se detecten células indeseables en el cuerpo.

Para identificar una vía de transferencia de señales y comprobar la interacción entre diferentes vías de transferencia de señales, distintos científicos desarrollaron modelos o sistemas de modelos apropiados, por ejemplo, modelos de cultivo de células (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 establecer determinadas etapas de la cascada de transferencia de señales se pueden aprovechar compuestos de acción interactiva para modular la señal (por ejemplo, Stefens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos de la invención también pueden usarse como reactivos para evaluar vías de transferencia de señales dependientes de quinasas en animales y/o modelos de cultivo de células o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad de la quinasa es un procedimiento bien conocido por aquellos entrenados en la técnica. En la bibliografía se describen sistemas genéricos para determinar la actividad de la quinasa con sustratos, por

ejemplo, Histon (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o con la proteína de mielina básica (por ejemplo, Campos-Gonzalez, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

5 Para identificar los inhibidores de quinasa, se dispone de distintos sistemas de ensayo. En el ensayo de centelleo por proximidad (Sorg et al., J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo flash plate se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o un péptido como
10 sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor, no se detecta o sólo se detecta una señal radioactiva reducida. También son útiles las tecnologías de transferencia de energía de resonancia por fluorescencia con resolución temporal homogénea (HTR-FRET-) y polarización de fluorescencia
15 (FP) como procedimientos de ensayo (Sills et al., J. de Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

 En otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos se usan fosfo-anticuerpos específicos (Phospho-AK). El Phospho-AK fija solamente el sustrato fosforilado. Esta fijación
20 puede comprobarse con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado por luminiscencia química con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

 Existen muchas enfermedades que están acompañadas con una desregulación de la proliferación y la apoptosis celular.
25 Las enfermedades que interesan incluyen, sin limita-

ciones, los trastornos que se indicarán más adelante. Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de una serie de padecimientos diferentes en los cuales se produce una proliferación y/o una migración de células musculares lisas y/o células inflamadas a la capa íntima de un vaso, lo cual se traduce en una circulación limitada en este vaso, por ejemplo, en lesiones neoíntimas oclusivas. Entre las afecciones oclusivas de vasos transplantados de interés se cuentan la arterioesclerosis, las afecciones de vasos coronarios después de transplante, la estenosis de venas transplantadas, la restenosis de prótesis peri-anastomósica, la restenosis posterior a la angioplastia o la colocación de stents, y semejantes.

ESTADO DE LA TÉCNICA

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

En DE19604388, WO 2003/037349 WO 2007/057093 y WO 2007/057092 se describen tiadiazinonas.

En WO 03/037349 A1 se describen dihidropiridazinonas para combatir el cáncer.

En EP 1 043 317 A1 y EP 1 061 077 A1 se describen otras piridazinas para el tratamiento de enfermedades del sistema inmune, isquémicas e inflamatorias.

En EP 0 738 716 A2 y EP 0 711 759 B1 se describen otras dihidropiridazinonas y piridazinonas como fungicidas e in-

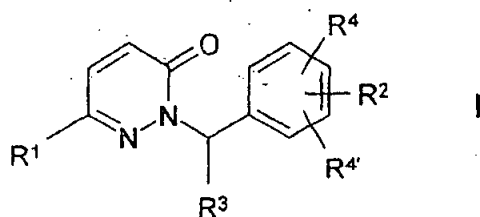
secticidas.

En US 4397854 se describen otras piridazinonas como agentes cardiotónicos.

En JP 57-95964 se describen otras piridazinonas.

5 RESÚMEN DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con compuestos de fórmula I



donde

R¹ representa H o A,

- 10 R² representa un heterociclo de 5 ó 6 miembros insaturado, saturado o aromático con entre 1 y 4 átomos de N, O y/o S, el cual no está sustituido o puede estar sustituido con uno, dos o tres de los siguientes grupos: Hal, A, [C(R³)₂]_nOR³, N=CR³N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂,
 15 NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, S[C(R³)₂]_nHet, NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NR³[C(R³)₂]_nHet, NHCON(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nHet,
 20 CON(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nNR³COOA, CONR³[C(R³)₂]_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nHet, COHet, COA y/u =O (oxígeno de carbonilo),

R^3 representa H o A,

R^4 , $R^{4'}$, independientemente uno del otro, representan H, Hal, A, OR^3 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$ o $S(O)_m A$,

5 Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres de los siguientes grupos: Hal, A, $[C(R^3)_2]_n OR^3$, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, CO-Het, Het, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$,
10 $NHCOO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n Het$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het$, $CONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $CONH[C(R^3)_2]_n Het$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n Het$ y/o COA,

Het representa un heterociclo de uno, dos o tres núcleos, saturado, insaturado o aromático, con entre 1 y 4
15 átomos de N, O y/o S, el cual no está sustituido o puede estar sustituido con uno, dos o tres de los siguientes grupos: Hal, A, $[C(R^3)_2]_n OR^3$, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, CO-Het¹, $[C(R^3)_2]_n Het^1$, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het^1$, $NHCOOA$,
20 $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n Het^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het^1$, $CONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $CONH[C(R^3)_2]_n Het^1$, CO-Het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/u =O (oxígeno de carbonilo),

Het¹ representa un heterociclo de un núcleo saturado
25 con 1 ó 2 átomos de N y/u O, el cual puede estar sustituido

con uno o dos de los siguientes grupos: A, O $\bar{A}$, OH, Hal y/u =O (oxígeno de carbonilo),

A representa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden haber sido reemplazados por F, y/o donde uno o dos grupos CH₂ adyacentes pueden haber sido reemplazados por O, NH, S, SO, SO₂ y/o grupos CH=CH, o un alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 0, 1 ó 2,

10 n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación.

Entre los compuestos de fórmula I también se incluyen sus derivados y solvatos aceptables para el uso farmacéutico. Otro objeto de la invención lo constituyen las formas con actividad óptica (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros, y también los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Entre los solvatos de los compuestos se incluyen combinaciones de moléculas solventes con los compuestos, los cuales se mantienen unidos debido a las fuerzas de atracción que se dan entre ellos. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos, o alcoholatos.

Los derivados aceptables para el uso farmacéutico incluyen, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo

con la invención, al igual que los denominados compuestos del tipo de las prodrogas.

Los derivados tipo prodrogas hacen referencia a los compuestos de fórmula I modificados con grupos alquilo, acilo, azúcares u oligopéptidos, que se descomponen rápidamente en organismo para proporcionar los compuestos activos de acuerdo con la invención.

A esta categoría también pertenecen los derivados de polímeros de los compuestos de acuerdo con la invención que pueden degradarse en un medio biológico, tales como, p.ej. los que se describen en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La expresión "cantidad eficaz" denota la cantidad de un medicamento o un principio activo que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, un sistema, un animal o un hombre que es buscada o deseada, por ejemplo, por un investigador o un médico.

Más aún, la expresión "cantidad eficaz para el uso terapéutico" designa una cantidad que produce al menos uno de los siguientes efectos, en comparación con otro sujeto que no ha recibido esta cantidad:

mejora de la terapia, la curación, la prevención o la erradicación de una enfermedad, un cuadro de enfermedad, un estado de enfermedad, una afección, un trastorno o sus efectos secundarios, o también el alivio de la progresión de una enfermedad, una afección o un trastorno.

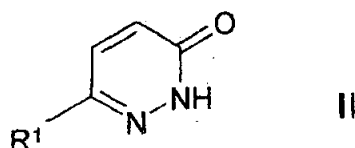
La descripción de una "cantidad eficaz para el uso terapéutico" incluye aquellas cantidades que son efectivas para elevar o reforzar la función fisiológica normal.

Otro objeto de la invención es el uso de mezclas de los
5 compuestos de fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en una relación de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

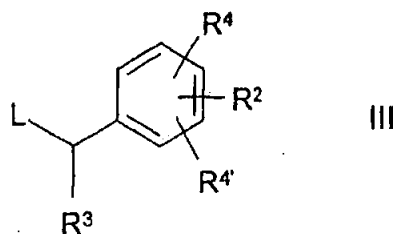
En particular preferiblemente, se trata de mezclas de estereoisómeros de los compuestos.

10 Los objetos de la invención incluyen los compuestos de fórmula I y sus sales, y también un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-10, al igual que sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, que
15 comprende:

a) transformar un compuesto de fórmula II



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



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

L representa Cl, Br, I o un grupo OH libre o capaz de reaccionar, funcional y modificado,

5 o

b) transformar un radical R^2 en otro radical R^2 por medio de cualquiera de las siguientes opciones:

i) la arilación de un heterociclo,

ii) la acilación o la alquilación de un grupo amino,

10 iii) la eterización de un grupo hidroxilo, o

c) liberarlo a partir de uno de sus derivados funcionales, por medio de un tratamiento con medios de solvólisis o hidrogenólisis,

y/o

15 convertir una base o un ácido de fórmula I en una de sus sales.

Los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^4' mencionados con anterioridad y más adelante tienen los significados indicados para la fórmula I, siempre y cuando no se indique
20 expresamente algo diferente.

A representa alquilo, el cual no está ramificado (es lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono. Preferiblemente, A representa metilo, además, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo,
25 sec-butilo o ter-butilo, también pentilo, 1, 2 ó 3-

metilbutilo, 1,1, 1,2 ó 2,2-dimetil-propilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1, 2, 3 ó 4-metilpentilo, 1,1, 1,2, 1,3, 2,2, 2,3 ó 3,3-dimetilbutilo, 1 ó 2-etilbutilo, 1-etil-1-metil-propilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2 ó 1,2,2-trimetilpropilo, adicionalmente y preferiblemente, p.ej., trifluormetilo.

En particular, más preferiblemente, A representa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, trifluormetilo, pentafluoretilo o 1,1,1-trifluoretilo.

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

Ar representa, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-amino-fenilo, 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-etoxicarbonil-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-di-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o

p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o
 , m- o p-cianfenilo, o-, m- o p-carboxi-fenilo, o-, m- o p
 metoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p
 acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p
 5 (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-dietil
 amino)propoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(3-dietilaminopropil)
 10 ureido]-fenilo, o-, m- o p-(3-dietilaminopropoxi-carbo
 nilamino)-fenilo, adicionalmente y preferiblemente, 2,3
 2,4, 2,5, 2,6, 3,4 ó 3,5-difluorfenilo, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6
 3,4 ó 3,5-diclorofenilo, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 3,4 ó 3,5
 dibromfenilo, 2,4 ó 2,5-dinitrofenilo, 2,5 ó 3,4
 15 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 ó 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2
 20 hidroxí-3,5-diclorofenilo, p-iodofenilo, 3,6-dicloro-4
 aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo
 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro
 6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4
 metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4
 25 acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Preferiblemente, Ar también representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres de los siguientes grupos: Hal, CN, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/o $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$.

5 Independientemente de otras sustituciones, Het representa, por ejemplo, 2 ó 3-furilo, 2 ó 3-tienilo, 1, 2 ó 3-pirrolilo, 1, 2, 4 ó 5-imidazolilo, 1, 3, 4 ó 5-pirazolilo, 2, 4 ó 5-oxazolilo, 3, 4 ó 5-isoxazolilo, 2, 4 ó 5-tiazolilo, 3, 4 ó 5-isotiazolilo, 2, 3 ó 4-piridilo, 2, 4, 10 5 ó 6-pirimidinilo, adicionalmente y preferiblemente 1,2,3-triazol-1, 4 ó 5-ilo, 1,2,4-triazol-1, 3 ó 5-ilo, 1 ó 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4 ó 5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3 ó 5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2 ó 5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3 ó 5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4 ó 5-ilo, 3 ó 4-piridazinilo, pirazinilo, 15 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7-indolilo, 4 ó 5-isoindolilo, indazolilo, 1, 2, 4 ó 5-benzimidazolilo, 1, 3, 4, 5, 6 ó 7-benzopirazolilo, 2, 4, 5, 6 ó 7-benzoxazolilo, 3, 4, 5, 6 ó 7-benzisoxazolilo, 2, 4, 5, 6 ó 7-benzotiazolilo, 2, 4, 5, 6 ó 7-benzisotiazolilo, 4, 5, 6 ó 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 20 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-quinolilo, 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-isoquinolilo, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-cinolinilo, 2, 4, 5, 6, 7 u 8-Quinazolinilo, 5 ó 6-quinoxalinilo, 2, 3, 5, 6, 7 u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además, preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4 ó 25 5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o completamente hidrogenados.

Independientemente de otras sustituciones, Het también puede representar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2, 3, 4 ó 5-furilo, 2,5-dihidro-2, 3, 4 ó 5-furilo, tetrahidro-2 ó 3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2 ó 3-tienilo, 2,3-dihidro-1, 2, 3, -4 ó 5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1, 2, 3, -4 ó 5-pirrolilo, 1, 2 ó 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1, - ó 4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1, 2, 3, 4 ó 5-pirazolilo, tetrahidro-1, 3 ó 4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1, 2, 3 ó 4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1, 2, 3, 4, 5 ó 6-piridilo, 1, 2, 3 ó 4-piperidinilo, 2, 3 ó 4-morfolinilo, tetrahidro-2, 3 ó 4-piraniilo, 1,4-dioxaniilo, 1,3-dioxan-2, 4 ó 5-ilo, hexahidro-1, 3 ó 4-piridazinilo, hexahidro-1, 2, 4 ó 5-pirimidinilo, 1, 2 ó 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-isoquinolilo, 2, 3, 5, 6, 7 u 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además, preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluormetilendioxo)-fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5 ó 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxo)-fenilo, o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6 ó 7-ilo, adicionalmente y preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-

benzoxazolilo, 2,3-dihidro-benzimidazolilo, 1,3-dihidro-indol, 2-oxo-1,3-dihidro-indol o 2-oxo-2,3-dihidro-benzimidazolilo.

Preferiblemente, Het representa un heterociclo de un
5 núcleo saturado, insaturado o aromático con entre 1 y 4 átomos de N, O y/o S, el cual no está sustituido o puede estar sustituido con uno, dos o tres de los siguientes grupos: A y/o $[C(R^3)_2]_nHet^1$.

En particular, Het preferiblemente representa piperi-
10 dinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo sustituido con uno de los
15 siguientes grupos: A o $[C(R^3)_2]_nHet^1$.

En particular, Het^1 preferiblemente representa un heterociclo de un núcleo saturado, insaturado o aromático con 1 ó 2 átomos de N y/u O, el cual puede estar sustituido con uno o dos de los siguientes grupos: A y/u =O (oxígeno de
20 carbonilo).

En particular, Het^1 preferiblemente representa pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina no sustituida o sustituida con uno o dos de los siguientes grupos: A y/u =O (oxígeno de carbonilo).

25 R^1 preferiblemente representa ciclopropilo, ciclobu-

tilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilo, etilo, propil o isopropilo, también H.

Para R^2 , el heterociclo de 6 miembros insaturado, saturado o aromático con entre 1 y 4 átomos de N y/u O tiene, por ejemplo, los siguientes significados: furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo.

R^2 preferiblemente representa un heterociclo de 5 ó 6 miembros insaturado o aromático con entre 1 y 4 átomos de N y/u O, el cual no está sustituido o puede estar sustituido con uno, dos o tres de los siguientes grupos: Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/u $O[C(R^3)_2]_nHet$.

En particular, R^2 preferiblemente representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo sustituido con uno de los siguientes grupos: Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ u $O[C(R^3)_2]_nHet$.

R^3 preferiblemente representa H, metilo, etilo o propilo, más particularmente H.

R^4 , R^4' preferiblemente representan H.

Hal preferiblemente representa F, Cl o Br, pero también I, en particular preferiblemente F o Cl.

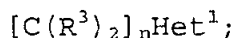
En la invención como un todo, los diversos radicales que aparecen una o más veces pueden ser iguales o diferentes, es decir, son independientes unos de otros. Los compuestos de fórmula I pueden presentar uno o más centros quirales, por lo que puede haber distintas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

Por consiguiente, un objeto particular de la invención está constituido por aquellos compuestos de fórmula I donde al menos uno de los radicales mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados con anterioridad. Un grupo particularmente de compuestos está representado por las fórmulas parciales Ia a Ik, que corresponden a la fórmula I, y donde los radicales no ilustrados tienen los significados indicados para la fórmula I, donde sin embargo

en Ia, R^2 representa un heterociclo de 5 ó 6 miembros insaturado o aromático con entre 1 y 4 átomos de N y/u O, el cual no está sustituido o puede estar sustituido con uno, dos o tres de los siguientes grupos: Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/u $O[C(R^3)_2]_nHet$;

en Ib, R^4 , $R^{4'}$ representan H;

en Ic Het representa un heterociclo de un núcleo saturado, insaturado o aromático con entre 1 y 4 átomos de N, O y/o S, el cual no está sustituido o puede estar sustituido con uno, dos o tres de los siguientes grupos: A y/o



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

5 o

un alquilo cíclico con 3-7 átomos de C;

en Ie, R^3 representa H, metilo, etilo o propilo;

en If, Het^1 representa un heterociclo de un núcleo saturado con 1 ó 2 átomos de N, y/u O, el cual puede estar sustituido con uno o dos de los siguientes grupos: A y/u =O (oxígeno de carbonilo);

10

en Ig, R^2 representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolido, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo sustituido con uno de los siguientes grupos: Hal, A, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n \text{Het}$, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ u $O[C(R^3)_2]_n \text{Het}$;

15

en Ih, Het representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolido, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, Triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo sustituido con uno de los siguientes grupos: A o $[C(R^3)_2]_n \text{Het}^1$;

20

25 en Ii, Het^1 representa pirrolidina, piperidina, piperazina o

morfolina no sustituida o sustituida con uno o dos de los siguientes grupos: A y/u =O (oxígeno de carbonilo);

en Ij, R^1 representa H o A,

5 R^2 representa un heterociclo de 5 ó 6 miembros insaturado o aromático con entre 1 y 4 átomos de N y/u O, el cual no está sustituido o puede estar sustituido con uno, dos o tres de los siguientes grupos: Hal, A, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n \text{Het}$, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ y/u $O[C(R^3)_2]_n \text{Het}$,

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

10 R^4 , R^4' representan H,

Het representa un heterociclo de un núcleo saturado, insaturado o aromático con entre 1 y 4 átomos de N, O y/o S, el cual no está sustituido o puede estar sustituido con uno, dos o tres de los siguientes grupos: A y/o $[C(R^3)_2]_n \text{Het}^1$,

15 Het^1 representa un heterociclo de un núcleo saturado con 1 ó 2 átomos de N, y/u O, el cual puede estar sustituido con uno o dos de los siguientes grupos: A y/u =O (oxígeno de carbonilo),

A representa un alquilo no ramificado o ramificado con 20 1-8 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden haber sido reemplazados por F y/o Cl,

o

un alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

25 n representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

en Ik, R^1 representa H o A,

R^2 representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo sustituido con uno de los siguientes grupos: Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ u $O[C(R^3)_2]_nHet$,

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

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

10 Het representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo sustituido con
15 uno de los siguientes grupos: A o $[C(R^3)_2]_nHet^1$,

Het¹ representa pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina no sustituida o sustituida con uno o dos de los siguientes grupos: A y/u =O (oxígeno de carbonilo),

A representa un alquilo no ramificado o ramificado con
20 1-8 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden haber sido reemplazados por F y/o Cl,

o

un alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

25 n representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación.

Los compuestos de fórmula I, y también los materiales
5 de partida para su preparación, se preparan de acuerdo con métodos conocidos, tal como se describe en la literatura (por ejemplo, en los trabajos de referencia, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y bajo condiciones de reacción conocidas
10 y apropiadas para las conversiones mencionadas. Para esto también pueden utilizarse variantes conocidas no especificadas en la presente documentación. Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son generalmente conocidos. En el caso en que sean novedosos, también ha de ser posible
15 prepararlos de acuerdo con métodos conocidos.

Cuando se hallan están disponibles comercialmente, las piridazinonas de fórmula II empleadas pueden prepararse en general de acuerdo con W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.

20 Preferiblemente, los compuestos de fórmula I pueden obtenerse transformando un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

En los compuestos de fórmula III, L preferiblemente representa Cl, Br, I o un grupo OH libre o capaz de reaccionar
25 y modificado, tal como un éster activado, una imidazolidina,

un alquilsulfoniloxilo con 1-6 átomos de C (preferiblemente metilsulfoniloxilo o trifluormetilsulfoniloxilo) o un aril-sulfoniloxilo con 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil o p-toluensulfoniloxilo). En general, la transformación se efectúa en presencia de un agente que se une a ácidos o una base orgánica, tal como DIPEA, trietilamina, dimetilanilina, piridina o quinolina.

También puede resultar útil la adición de un hidróxido, un carbonato o un bicarbonato de un metal alcalino o un metal alcalino térreo, u otra sal de un ácido débil del metal alcalino o el metal alcalino térreo, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

La duración de la reacción depende de las condiciones empleadas, y varía entre algunos minutos y 14 días. La temperatura de la reacción varía aproximadamente entre -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, en particular, entre 0° y aproximadamente 70°.

Como solventes inertes son apropiados, por ejemplo, hidratos de carbono tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xilol, hidratos de carbono 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, éteres de glicol,

tales como monometil o monoetiléter de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), dimetiléter de etilenglicol (diglima), cetonas, tales como acetona o butanona, amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF), nitrilos, tales como acetonitrilo, sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), hidrocarburos sulfurados, ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético, compuestos nitrados, tales como nitrometano o nitrobenceno, ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de los solventes mencionados.

En particular, preferiblemente se emplea acetonitrilo, diclorometano y/o DMF. La transformación de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III, donde L representa OH, preferiblemente se lleva a cabo en una reacción de Mitsunobu, mediante la adición, por ejemplo, de trifenilfosfina y un dialquilazodicarboxilato. Preferiblemente se emplea THF como solvente.

Además, los compuestos de fórmula I pueden obtenerse convirtiendo un radical R^2 en otro radical R^2 , por ejemplo, por medio de la arilación de un heterociclo en una reacción de Suzuki.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula I pueden obtenerse liberándolos a partir de uno de sus derivados funcionales por solvólisis, preferiblemente hidrólisis.

Los compuestos de partida para la solvólisis o la

hidrólisis son aquellos que contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos en lugar de uno o más grupos amino y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellos que contienen grupos protectores, por ejemplo, aquellos que corresponden a la fórmula I, en lugar de un átomo de H unido a un átomo de N, pero que en lugar de un grupo NH_2 , contienen un grupo NHR' (donde R' es un grupo protector de amino, por ejemplo, BOC o CBZ). Además, se prefieren aquellos compuestos de partida que, en los grupos hidroxilo, en lugar de átomos de H contienen grupos protectores de hidroxilo, por ejemplo, aquellos que corresponden a la fórmula I, pero que en lugar del grupo hidroxilo de fenilo, contienen un grupo $\text{R}''\text{O}$ -fenilo (donde R'' representa un grupo protector de hidroxilo):

También puede haber varios grupos amino y/o hidroxilo protegidos, iguales o diferentes, en la molécula del material inicial. En el caso en que los distintos grupos protectores sean diferentes unos de otros, en muchos casos es posible separarlos de manera selectiva.

El término "grupo protector de amino" es de conocimiento general y hace referencia a grupos que son apropiados para proteger a un grupo amino de transformaciones químicas (bloquearlo), y que son fáciles de eliminar después que se ha llevado a cabo la reacción química deseada en otro lugar de la molécula. Los grupos típicos de esta clase son especialmente grupos acilo, arilo, aralquilo o aralcoximetilo,

no sustituidos o sustituidos. Dado que los grupos protectores amino son eliminados después de la reacción deseada (o la sucesión de reacciones), su naturaleza y su tamaño no es crítico; sin embargo, se prefieren aquellos que tienen 1-20, particularmente 1-8 átomos de C. En relación con el presente procedimiento, el término "grupo acilo" ha de interpretarse en sentido amplísimo. Comprende grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos o de ácidos sulfónicos, así como especialmente grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y sobre todo, aralcoxycarbonilo. Entre los ejemplos de tales grupos acilo se cuentan los alcanilos, tales como acetilo, propionilo, butirilo; los aralcanilos, tales como fenilacetilo; los arilos, tales como benzoílo o toluílo; los tales ariloxialcanilos, tales como POA; los alcoxycarbonilos, tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloretoxycarbonilo, BOC, 2-iodoetoxycarbonilo; los aralquiloxy-carbonilos, tales como CBZ ("carbобензоxilo"), 4-metoxibenciloxycarbonilo, FMOC; los arilsulfonilos, tales como Mtr, Pbf o Pmc.

Los grupos protectores amino preferidos son BOC y Mtr, también CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

La expresión "grupo protector de hidroxilo" también es de conocimiento general, y hace referencia a grupos que son apropiados para proteger un grupo hidroxilo de transformaciones químicas, y que pueden eliminarse con facilidad

después que se ha llevado a cabo la reacción química deseada en otro lugar de la molécula. Estos grupos típicamente son los grupos arilo, aralquilo o acilo, no sustituidos o sustituidos mencionados con anterioridad, y también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son críticos, ya que, después de la reacción química deseada o la sucesión de reacciones, se los elimina nuevamente; se prefieren los grupos con 1-20, especialmente 1-10 átomos de C. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen, entre otros, ter-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoílo, p-toluolsulfonilo, ter-butilo y acétilo; se prefiere en particular el bencilo y el ter-butilo. Los grupos COOH de los ácidos aspártico y glutámico preferiblemente se protegen en forma de ter-butilésteres (por ejemplo, Asp(OBut)).

Los compuestos de fórmula se pueden liberarse con éxito de sus derivados funcionales dependiendo del grupo protector que se use, por ejemplo, con ácidos fuertes, convenientemente con TFA o ácido perclórico, aunque también con otros ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácido tricloracético o ácidos sulfónicos, tales como ácido p-bencen o toluénsulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, pero no siempre es necesario. Como solventes inertes son apropiados preferiblemente

ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano, amidas, tales como DMF, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, además, también alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol y agua. También pueden usarse mezclas de los solventes mencionados. El TFA se usa preferiblemente en exceso, sin la adición de otro solvente, el ácido perclórico, en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en una relación 9:1. La temperatura de reacción para la separación convenientemente es de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferiblemente entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los integrantes del grupo BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr preferiblemente pueden separarse, por ejemplo, con TFA en diclorometano, o con aproximadamente HCl 3 a 5 N en dioxano a 15-30°, el grupo FMOC, con una solución de dimetilamina al 5 a 50%, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

El grupo tritilo se usa para proteger los aminoácidos histidina, asparagina, glutamina y cisteína. La separación se lleva a cabo, según el producto final deseado, con TFA/tiofenol al 10%, con lo cual el grupo tritilo es separado de todos los aminoácidos mencionados; cuando se usa TFA/anisol o TFA/tioanisol, solamente se separa el grupo tritilo de His, Asn y Gln, mientras que permanece en la cadena lateral Cys.

El grupo Pbf (pentametilbenzofuranilo) se usa para proteger a Arg. La separación se lleva a cabo por ejemplo, con TFA en diclorometano. Los grupos protectores separables por hidrogenación (por ejemplo, CBZ o bencilo) pueden separarse, por ejemplo, por medio de un tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de metal noble como paladio, convenientemente sobre un vehículo como carbón). Como solventes son apropiados los mencionados con anterioridad, en particular, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, tales como DMF. En general, la hidrogenólisis se realiza a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100°, y a presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ tiene éxito por ejemplo, con Pd/C al 5 a 10% en metanol o formiato de amonio (en lugar de hidrógeno), con Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Salés farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados de acuerdo con la invención pueden utilizarse en una forma final distinta de sal. Por otro lado, en la presente invención también se contempla el uso de estos compuestos en forma de sales inofensivas desde el punto de vista farmacéutico, las cuales pueden obtenerse por derivación a partir de distintos ácidos y bases orgánicas e inorgánicas, de acuerdo con procedimientos conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Las formas de sales

inofensivas desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de fórmula I se preparan mayormente de manera convencional. Siempre que el compuesto de fórmula I contenga un grupo de ácido carboxílico, podrá prepararse una sal apropiada convirtiendo el compuesto con una base apropiada en la sal de adición básica correspondiente. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinos térreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo, etanoato de potasio y propanoato de sodio; y también distintas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Además, se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I. Con determinados compuestos de fórmula I, es posible preparar sales de adición ácida, las cuales se preparan convirtiendo estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos inofensivos desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, ácidos con halógenos, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, tales como sulfato, nitrato o fosfato y semejantes, y también sulfonatos de alquilo y monoarilo, tales como sulfonato de etano, sulfonato de tolueno y sulfonato de benceno, y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, tales como acetato,

trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato, y semejantes. Por consiguiente, entre las sales de adición ácida de los compuestos de fórmula I inofensivas desde el punto farmacéutico se incluyen, sin limitaciones, las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (bensilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrógenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacturato (a partir de ácido mónico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, iodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, ioduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrógenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato.

También se incluyen las sales básicas de los compuestos de acuerdo con la invención, tales como, sin limitaciones, las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y cinc. Entre las sales mencionadas con

anterioridad se prefieren las sales de amonio, las sales de los metales alcalinos sodio y potasio, y las sales de los metales alcalinos térreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I derivadas de bases orgánicas no tóxicas inofensivas desde el punto de vista farmacéutico incluyen, sin limitaciones, las sales de amins primarias, secundarias y terciarias, amins sustituidas, entre ellas, las amins sustituidas de ocurrencia natural, las amins cíclicas y las resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabortina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)-metilamina (trometamina).

Los compuestos de la presente invención que comprenden grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con medios tales como halogenuros de (C₁-C₄) alquilo, por ejemplo, cloruro, bromuro e ioduro de metilo, etilo, isopropilo y ter-butilo; sulfatos de di(C₁-C₄)alquilo, por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; halogenuros de

(C₁₀-C₁₈) alquilo, por ejemplo, cloruro, bromuro e ioduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y también halogenuros de aril-(C₁-C₄)alquilo, por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con estas sales pueden prepararse compuestos de acuerdo con la invención, tanto solubles en agua como solubles en aceite.

Entre las sales farmacéuticas preferidas mencionadas con anterioridad se incluyen, sin limitaciones, las sales de 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.

Se prefieren en particular los clorhidratos, los diclorhidratos, los bromhidratos, los maleatos, los mesilatos, los fosfatos, los sulfatos y los succinatos.

Las sales de adición ácida de los compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, con lo que se prepara la sal deseada de forma convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base, y aislando la base libre de manera convencional. La forma de base libre difiere de la forma de sal correspondiente con relación a determinadas propiedades físicas determinadas, tales como la solubilidad en solventes

polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden a las bases libres respectivas en todos los aspectos restantes.

Como se ha mencionado, las sales de adición básica de los compuestos de fórmula I inofensivas desde el punto de vista farmacéutico se preparan con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinos térreos, o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son la N,N'-dibenciletilendiamina, la clorprocaína, la colina, la dietanolamina, la etilendiamina, la N-metil-D-glucamina y la procaína.

Las sales de adición básicas de los compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, con lo que se obtiene la sal de forma convencional. El ácido libre puede regenerarse de manera convencional, poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre. Las formas de ácidos libres difieren de las formas de sales correspondientes en propiedades físicas determinadas, tales como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden a las formas de ácidos libres respectivas en todos los aspectos restantes.

Cuando un compuesto de acuerdo con la invención con-

tiene más de un grupo que permite formar esta sal inofensiva desde el punto de vista farmacéutico, la invención también puede abarcar sales múltiples. Las formas de sales múltiples típicas incluyen, por ejemplo y sin limitaciones, las sales
5 de bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato.

Con relación a lo establecido con anterioridad, puede observarse que la expresión "sal inofensiva desde el punto de vista farmacéutico" designa en este contexto un principio
10 activo que contiene un compuesto de fórmula I bajo la forma de una sal, preferiblemente cuando esta forma de sal del principio activo presenta propiedades farmacocinéticas superiores a las de la forma libre del principio activo, o a las de otra forma de sal del principio activo utilizada previamente.
15 mente. La forma de sal del principio activo inofensiva desde el punto de vista farmacéutico puede conferir una propiedad farmacocinética deseada a este principio activo, propiedad de la que carecía previamente dicho principio activo, y aún puede influir positivamente la farmacodinámica de este prin-
20 cipio activo en relación a su efectividad terapéutica en el organismo.

Otro objeto de la invención son los medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros aceptables para el uso
25 farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación,

y opcionalmente, también vehículos y/o coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de dosis individuales, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de un principio activo. Una de estas unidades puede contener, por ejemplo, entre 0,5 mg y 1 g, preferiblemente entre 1 mg y 700 mg, en particular preferiblemente entre 5 mg y 100 mg de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo del estado de enfermedad, la ruta de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o es posible administrar las formulaciones farmacéuticas en forma de dosis individuales, cada una de las cuales comprende una cantidad predeterminada de un principio activo. Las formulaciones de dosis individuales preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o parcial, como se indicó con anterioridad, o una fracción correspondiente del principio activo indicado. Adicionalmente, estas formulaciones farmacéuticas pueden prepararse con uno de los procedimientos conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse de modo que puedan administrarse por una ruta arbitraria apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Estas formulaciones pueden prepararse de acuerdo con procedimientos cono-

cidos por aquellos entrenados en la técnica farmacéutica, en los que, p.ej., se combina el principio activo con la o las sustancias vehículo o la o las sustancias coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración oral pueden prepararse como unidades separadas, tales como, p.ej., cápsulas o tabletas, polvos o granulados, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas o caldos comestibles, o emulsiones fluidas de aceite en agua o de agua en aceite.

10 Para una administración oral en forma de tabletas o cápsulas, los componentes del principio activo pueden combinarse, p.ej., con un vehículo oral, no tóxico e inofensivo desde el punto de vista farmacéutico, tal como, p.ej., etanol, glicerina y agua, entre otros. Los polvos pueden prepararse moliendo el compuesto hasta que obtener partículas fi-
15 nas apropiadas, y mezclándolo con vehículos farmacéuticos molido de forma similar, tal como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Del mismo modo, también puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.
20

Las cápsulas pueden obtenerse preparando una mezcla de polvos como se describió con anterioridad y colocándola en cápsulas de gelatina moldeadas. Pueden agregarse deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente dispersado, talco, estearato de magnesio, estearato de
25

calcio o polietilenglicol, en forma sólida, antes de realizar el relleno con la mezcla de polvos. Del mismo modo puede agregarse un agente de disgregación o un agente que favorece la disolución, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento una vez ingerida la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, podrán incluirse en la mezcla aglutinantes, lubricantes y agentes de disgregación apropiados, al igual que colorantes. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes basados en maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras, entre otros. Entre los lubricantes que pueden usarse en estas formas de dosificación se incluyen el oleato de sodio, el estearato de sodio, el estearato de magnesio, el benzoato de sodio, el acetato de sodio y el cloruro de sodio, entre otros. Los agentes que favorecen la disgregación incluyen, sin limitaciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita y goma xantana, entre otros. Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o comprimiendo en seco una mezcla de polvos, agregando un lubricante y un agente que favorece la disgregación, y comprimiendo la mezcla para obtener tabletas. Una mezcla de polvos se prepara mezclando

apropiadamente un compuesto molido 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 disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la reabsorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvos puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de Acadia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos, y prensándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, es posible procesar la mezcla de polvos con una máquina productora de tabletas, con lo que se obtienen grumos de forma irregular que se quiebran para obtener granulados. Los granulados pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para impedir que se adhieran a los moldes de la máquina productora de tabletas. Luego se comprime la mezcla lubricada formando tabletas. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse con un vehículo inerte de flujo libre, y luego pueden comprimirse sin un procesamiento adicional de granulado o compresión en seco. Puede haber una capa protectora transparente u opaca, compuesta por un sello de goma laca, una capa de azúcar o

material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden agregársele colorantes para poder diferenciar las distintas dosis individuales.

Los líquidos orales, tales como, por ejemplo, las soluciones, los jarabes y los elíxires, pueden prepararse en forma de dosis individuales, cada una de las cuales contiene una cantidad dada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor apropiado, mientras que los elíxires pueden prepararse utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. De igual modo, pueden agregarse disolventes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcohol isoestearílico etoxilado y éter de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, tales como, por ejemplo, aceite de menta, edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales, entre otros.

Las formulaciones de las dosis individuales para administración oral pueden colocarse en microcápsulas. También puede prepararse la formulación de modo de prolongar o retardar la liberación, tal como, p.ej., recubriendo o embebiendo el material particulado en polímeros o ceras, entre otros.

Los compuestos de fórmula I, sus sales, sus solvatos y sus derivados funcionales desde el punto de vista fisiológico

lógico pueden prepararse también en forma de sistemas de administración con liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden prepararse con distintos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterolina, estearilamina o fosfatidilcolina.

Los compuestos de fórmula I, sus sales, sus solvatos y sus derivados funcionales desde el punto de vista fisiológico pueden también aplicarse unidos a anticuerpos monoclonales, que se usan como vehículos individuales para las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden unirse con polímeros solubles como vehículos puntuales de medicamentos. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o polietilenoóxidopolilisina, sustituida con radicales de palmitoilo. Además, los compuestos pueden ser estar unidos a una clase de polímeros degradables en un medio biológico, que pueden ser apropiados para realizar una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoéster, poliacetal, polidihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Para una administración transdérmica, pueden emplearse formulaciones farmacéuticas adaptadas como emplastos autó-

nomos, para ofrecer un contacto cercano más prolongado con la epidermis del receptor. De este modo, por ejemplo, se puede introducir el principio activo de un emplasto por iontoforesis, tal como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Para una administración tópica, pueden formularse los compuestos como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, rocíos, aerosoles o aceites.

10 Para tratar los ojos u otros tejidos expuestos al exterior, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones preferiblemente se aplican como ungüentos o cremas tópicas. Para formularlo como ungüento, es posible combinar el principio activo con una base de crema basada en parafina o agua.

15 Como alternativa, puede formularse el principio activo como una crema con una base de crema de aceite en agua o de agua en aceite.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicar sobre los ojos se hallan las gotas para los ojos, 20 donde el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo apropiado, preferiblemente un solvente acuoso.

Para la aplicación tópica en la boca, las formulaciones farmacéuticas apropiadas incluyen comprimidos que se disuelven en la boca, pastillas y enjuagues bucales.

25 Para la administración rectal, las formulaciones farma-

céuticas apropiadas pueden tomar la forma de supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal donde la sustancia vehículo es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de entre 20 y 500 micrómetros, que se aplica a la manera de por ejemplo rapé, por inhalación rápida a través de las narinas, sosteniendo cerca de la nariz un recipiente que contiene dicho polvo. Las formulaciones adaptadas para una administración en forma de rocío nasal o gotas nasales, con un fluido como sustancia vehículo, incluyen soluciones del principio activo en agua o aceite.

Para la administración por inhalación, las formulaciones farmacéuticas apropiadas incluyen polvos o neblinas de partículas finas, que pueden producirse con diversos tipos de dispositivos de dosificación a presión, tales como aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Para la administración vaginal, las formulaciones farmacéuticas pueden tomar la forma de diafragmas, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulación tipo rocío.

Para una administración parenteral, las formulaciones farmacéuticas apropiadas incluyen solventes para inyección estériles acuosos y no acuosos, los cuales contienen antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos, merced a los cuales se tornan isotónicas con la sangre del re-

ceptor a tratar; también suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesadores. Las formulaciones pueden tomar la forma de recipientes con dosis individuales o múltiples, por ejemplo, ampollas y recipientes no sellado, y pueden almacenarse en estado congelado y seco (liofilizado), de modo que solamente sea necesaria la adición de vehículos fluidos estériles, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de utilizarlas. Las soluciones y suspensiones inyectables de acuerdo con estas formulaciones pueden prepararse con polvos estériles, granulados y tabletas.

Ha de comprenderse que las formulaciones pueden contener otros medios convencionales conocidos en la técnica relacionados con cada tipo de formulación, además de los componentes mencionados previamente; por ejemplo, para la administración oral, las formulaciones apropiadas pueden contener saborizantes apropiados.

Una cantidad efectiva para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula I depende de un conjunto de factores, por ejemplo, la edad y el peso del animal, el estado de enfermedad exacto, las necesidades del tratamiento, la severidad de la enfermedad, la composición y la ruta de administración de la formulación, y será determinada por el médico o el veterinario a cargo. Sin embargo, una cantidad efectiva para el uso terapéutico de un compuesto de acuerdo con la

invención para el tratamiento de crecimientos neoplásicos, p.ej., carcinoma de colon o mama, varía en general en un rango de entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día, en especial típicamente en un rango de entre 1 y 10 mg/kg de peso corporal por día. De este modo, para un mamífero adulto de 70 kg de peso, la cantidad efectiva diaria comúnmente variará entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad podrá administrarse como una dosis individual por día, o más comúnmente, en una serie de dosis parciales (tal como, p.ej., dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis total permanezca igual. Puede determinarse per se una cantidad efectiva de una sal o un solvato, o un derivado funcional desde el punto de vista fisiológico de ésta, como fracción de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención. Puede asumirse que otras dosificaciones similares serán apropiadas para el tratamiento otros estados de enfermedad mencionados previamente.

Otro objeto de la invención lo constituyen los medicamentos que contienen al menos un compuesto de fórmula I, y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación, y al menos otro ingrediente activo.

Otro objeto de la invención es un conjunto de elementos (kit) que, en envases separados, comprende

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sus

sales y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación,

y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional.

- 5 El conjunto de elementos comprende un recipiente apropiado, tal como una caja o un cartón, viales, bolsas o ampollas individuales. Por ejemplo, el conjunto de elementos puede comprender ampollas separadas, cada una de las cuales contiene una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I
- 10 y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación, y puede haber presente una cantidad efectiva de otro ingrediente activo, disuelto o en forma liofilizada.

USO

- 15 Estos compuestos son apropiados como principio activo farmacéutico para mamíferos, particularmente para seres humanos, en el tratamiento de enfermedades dependientes de tirosin-quinasa. Entre estas enfermedades se cuenta la proliferación de células tumorales, la generación patológica de
- 20 nuevos vasos (o angiogénesis) que favorece el crecimiento de tumores sólidos, la neovascularización en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular condicionada por la edad y similares), así como inflamaciones (psoriasis, artritis reumática y similares). La presente invención comprende el
- 25 uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales y solvatos

aceptables desde el punto de vista fisiológico para preparar un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de cáncer.

Los carcinomas que pueden tratarse preferiblemente pertenecen al grupo formado por el carcinoma de cerebro, el carcinoma urogenital, el carcinoma del sistema linfático, el carcinoma de estómago, el carcinoma de laringe y el carcinoma de pulmón. Otro grupo preferido de formas de cáncer está formado por la leucemia monocítica, el adenocarcinoma de pulmón, el carcinoma de células pulmonares pequeñas, el cáncer de páncreas, el glioblastoma y el carcinoma de mama.

También se incluye el uso de los compuestos de la invención de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos aceptables desde el punto de vista fisiológico para preparar un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad en la que participa la angiogénesis.

Dicha enfermedad en la que participa la angiogénesis es una enfermedad de los ojos, tal como la vascularización de la retina, la retinopatía diabética, la degeneración macular condicionada por la edad, y semejantes.

El uso de los compuestos de la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos aceptables desde el punto de vista fisiológico para preparar un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades inflamatorias también está incluido dentro del alcance de la presente invención. Entre es-

tas enfermedades inflamatorias se cuentan, por ejemplo, la artritis reumática, la psoriasis, la dermatitis de contacto, la hipersensibilidad retardada, y semejantes.

También se incluye el uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales y solvatos aceptables desde el punto de vista fisiológico para preparar un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o un trastorno dependiente de tirotrisin en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero enfermo que requiere dicho tratamiento una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención. La cantidad terapéutica depende de la enfermedad respectiva, y puede ser determinada por el experto sin mayores inconvenientes.

La presente invención también comprende el uso de compuestos de fórmula I y/o sus sales y solvatos aceptables desde el punto de vista fisiológico para preparar un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la vascularización de la retina.

También son parte de la invención los métodos para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de los ojos, tales como la retinopatía diabética y la degeneración macular condicionada por la edad. Dentro del alcance de la presente invención también se halla el uso para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades infecciosas, tales como la artritis reumática, la psoriasis, la dermatitis de contacto y las

reacciones de hipersensibilidad retardada; también el tratamiento o la profilaxis de patologías óseas del grupo formado por osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo.

La expresión "enfermedades o trastornos dependientes de
5 tirosin-quinasa" hace referencia a estados patológicos que dependen de la actividad de una o varias tirosin-quinasas. Las tirosin-quinasas participan directa o indirectamente en las vías de transducción de señales de distintas actividades celulares, tales como la proliferación, la adhesión y la mi-
10 gración, así como la diferenciación. Entre las enfermedades asociadas con la actividad de la tirosin-quinasa se cuentan la proliferación de células tumorales, la vascularización patológica que favorece el crecimiento de tumores sólidos, la vascularización ocular (retinopatía diabética, degenera-
15 ción de la mácula condicionada por la edad y similares), así como inflamaciones (psoriasis, artritis reumática y similares).

Los compuestos de fórmula I pueden administrarse a pa-
cientes para el tratamiento del cáncer, particularmente de
20 tumores de crecimiento rápido. Por lo tanto, el objeto de la invención es el uso de compuestos de fórmula I, sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales es importante
25 la inhibición, la regulación y/o la modulación de la trans-

ducción de señales de quinasas. Para esto se prefiere la Met-quinasa.

Se prefiere el uso de los compuestos de fórmula I y sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluyendo sus
5 mezclas en todas las relaciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son influidas por los compuestos de la reivindicación 1 por medio de la inhibición de las tirosin-quinasa.

En particular, se prefiere el uso para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son influidas por inhibición de la Met-quinasa, por medio de los
10 compuestos de la reivindicación 1.

Particularmente preferido es el uso para el tratamiento de una enfermedad, cuya enfermedad es un tumor sólido. El tumor
15 sólido se selecciona preferentemente del grupo de los tumores de pulmón, de epitelio pavimentoso, de las vesículas, del estómago, de los riñones, de la cabeza y cuello, de esófago, del cuello del útero, de la glándula tiroides, de intestino, de hígado, de cerebro, de próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, de estómago y/o de laringe.
20

El tumor sólido también se selecciona preferentemente del grupo formado por adenocarcinomas de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

25 Adicionalmente y preferiblemente es el uso para el

tratamiento de un tumor del sistema circulatorio e inmune, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo formado por leucemia mielótica aguda, leucemia mielótica crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

Los compuestos revelados de la fórmula I pueden ser administrados en combinación con otros medicamentos, incluyendo medicamentos anticáncer. Tal como se emplea en la presente, el término "medicamento anticáncer" se aplica a cualquier medicamento que se administra a un paciente de cáncer para el tratamiento del cáncer.

El tratamiento anticáncer que aquí se define se puede usar como terapia única o comprender, además de los compuestos de la invención, operaciones o terapias de rayos o quimioterapia convencionales. Una quimioterapia de ese tipo puede comprender una o varias de las siguientes categorías de medicamentos antitumorales:

(i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN, combinaciones de éstos, como se los usa en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucil, busulfan y nitrosoureas), antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, tales como fluoropirimidinas, tales como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosido, hidrox-

urea y gemcitabina), antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, tales como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina), agentes
5 antimitóticos (p.ej., vinca alcaloides, tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, tales como taxol y taxótero), inhibidores de la topoisomerasa (p. ej., epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecina), y agentes para la diferenciación celular (p.ej.,
10 ácido retinoico completamente trans, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

(ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno
15 e iodoxifeno), reguladores negativos del 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),
20 progesterona (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano), e inhibidores la 5 α -reductasa, tales como finasteride;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas
25 (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas, tales co-

mo marimastat, e inhibidores de la función de activador del receptor de plasminógeno de la uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función de los factores de crecimiento, por ejemplo, inhibidores que incluyen anticuerpos
5 contra factores de crecimiento, anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farne-
sil transferasa, inhibidores de la tirosin-quinasa e in-
10 hibidores de la serin/treonin-quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la familia EGFR de tirosin-quinasa, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefiti-
15 nib, 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 derivados de plaquet-
20 tas, y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos, tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de
25 crecimiento celular vascular endotelial bevacizumab

[Avastin™], compuestos como los que se describen en las Solicitudes Internacionales de Patentes WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan a través de otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);

(vi) agentes contra el daño vascular, tales como la combretastatina A4, y los compuestos que se describen en las Solicitudes Internacionales de Patentes WO 99/02166, WO00/40529, WO00/41669, WO01/92224, WO02/04434 y WO02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo, aquellas que se dirigen a los blancos señalados previamente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) abordajes de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, abordajes para reemplazar genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, enfoques de GDEPT (terapia con prodrogas dirigidas a genes o enzimas), tales como aquellos que emplean citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrroreductasa bacteriana, y abordajes para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia, tales como la terapia de resistencia génica a múltiples drogas; y

(ix) abordajes de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, abordajes ex vivo e in vivo para incrementar la inmunoge-

nicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citoquinas, tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulador de colonias de macrófagos granulocíticos, abordajes para disminuir la anergia de las células T, abordajes donde se emplean células inmunes transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquina, abordajes donde se usan líneas de células tumorales transfectadas con citoquina y abordajes donde se usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Es preferible combinar los medicamentos que se indican en la siguiente Tabla 1 con los compuestos de fórmula I, sin que esto implique una limitación.

Tabla 1		
Medios de alquilación	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfan	Procarbazona
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalan	Fosfato de
	Hexametilmelamina	estramustina
	Tiotepa	Mecloretamina
	Clorambucil	Estreptozocina
	Dacarbazona	Temozolomida
	Carmustina	Semustina
Medios de platinación	Cisplatina	Carboplatina
	Oxaliplatina	ZD-0473 (AnorMED)
	Spiroplatina	Lobaplatina (Aetema)
	Carboxiftalatoplatino	Satraplatina (Johnson Matthey)
	Tetraplatina	BBR-3464 (Hoffmann-La

	Ormiplatina Iproplatina	Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-fluoruracilo Floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-mercaptopurina 6-tioguanina Citarabina 2-fluordesoxicitidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido mitoxantrona Irinotecan (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona	Rubitecan (SuperGen) Mesilato de exatecan (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma-Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co)

	(Novuspharma) Análogos de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorrubicina (Adriamicina) Desoxirubicina Valrubicina Daunorrubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazona Plicamicinap Porfiromicina Cianomorfolinodoxorr ubicina 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)
Antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott)

	Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) INDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) Prodroga CA-4 (OXIGENE) Dolastatina-10 (Nrh) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)

Antagonistas del ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Soluciones isotópicas) Timectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de Farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perillílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloiloximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de	Neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)

metaloproteína sa	Marimastat (British Biotech)	Tezacitabina (Aventis)
Inhibidores de Ribonucleósido reductasa	Maltolato de galio (Titan) Triapin (Vion)	Didox (Molecules for health)
Agonistas/anta gonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor endotelina-A	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Inmunomodulador es	Interferón oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech)	Terapia con Dexosom (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (InterCell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

	Vacunas Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna contra melanomas (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	
Medios hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianisen Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotid Nilutamida Mitotan P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
Medios fotodinámicos	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinio	Pd-bacteriofeofórbido (Yeda) Texafirina de lutecio Pharmaciclics)

	(Pharmaciclics)	Hipericina
Inhibidores de tirosinquinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-mab (Genentech) MDX-h210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-eGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Medios diversos	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi- Synthelabo) Tocladesina (agonista de amP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulador de ribonucleasa, Alfacell) Galarrubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-a) Tirapazamin (reductor, SRI International)

CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic)	N-acetilcisteína (reductor, Zambon)
GCS-100 (antagonista de gal3, GlicoGenesys)	R-flurbiprofen (inhibidor de NF-kappaB, Encore)
G17DT-Immunogen (inhibidor de gastrina, Aphton)	3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)
Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo)
PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)	131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)
Tesmilifen (antagonista de histamina, YM BioSciences)	Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
Histamin (agonista del receptor de histamina-h2, Maxim)	Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)
Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	Indisulam (estimulador de p53, Eisai)
Cilengitid (antagonista de integrina, Merck KGaA)	Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)
SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Rituximab (anticuerpo CD20, Genentech)
CCI-779 (inhibidor	Gemtuzumab (anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst)

	de mTOR-quinasa, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (activador del plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulador de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasomas, Millennium) SRL-172 (estimulador de las células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de glutatión-S-transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC,	PG2 (potenciador de la hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (Triclosan-enjuague bucal, Endo) Triacetiluridina (prodroga de uridina, Wellstat) SN-4071 (medio para tratar sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (potenciador de la apoptosis, Procyon) Doranidazol (potenciador de la apoptosis, Pola) CHS-828 (medio citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH) MX6 (potenciador de la apoptosis, MAXIA) Apomin (potenciador de la apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (potenciador de la
--	--	--

	Novartis) Briostatina-1 (estimulador de PKC, GPC Biotech) CDA-II (potenciador de la apoptosis, Everlife) SDX-101 (potenciador de la apoptosis, Salmedix) Ceflatonin a(potenciador de la apoptosis, ChemGenex)	apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (potenciador de la apoptosis, La Roche) Brostalicina (potenciador de la apoptosis, Pharmacia)
--	--	---

Un tratamiento de este tipo puede efectuarse por medio de la dosificación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. En estos productos de combinación se emplean los compuestos de acuerdo con la invención.

ENSAYOS

Los compuestos de fórmula I descriptos en los ejemplos se evaluaron en los ensayos que se describirán más adelante, y se descubrió que presentaban efectos de inhibición de las quinasas. Se conocen otros ensayos a partir de la literatura, los cuales pueden ser puestos en práctica por aquellos entrenados en la técnica (véanse, p.ej., 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

Los experimentos con la Met-quinasa se realizaron de acuerdo con las instrucciones de preparación (Met, activa, Upstate, N° de Catálogo 14-526), como una proteína humana recombinante "marcada en el extremo N con 6His" en un vector de expresión en baculovirus, con el fin de producir proteínas en células de insectos (Sf21; *S. frugiperda*) y luego realizar una purificación por cromatografía de afinidad.

Para medir la actividad de quinasa, pueden emplearse distintos sistemas de medición disponibles. En el ensayo de centelleo-proximidad (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o un péptido como sustrato con ATP marcado con radiactividad (^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP) haciendo uso de un procedimiento FlashPlate o una prueba de unión a filtro. De haber presente un compuesto inhibidor, se observará una señal radiactiva mínima o nula. Adicionalmente, procedimientos de ensayo útiles pueden usarse las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (HTR-FRET) y polarización de fluorescencia (FP) (Sills et al., J. de Biomolecular Screening, 2002, 191-214). En otros procedimientos de ensayos ELISA no radiactivos se hace uso de fosfo-anticuerpos (fosfo AK) específicos. Los fosfo-anticuerpos

solamente se unen al sustrato fosforilado. Esta unión puede demostrarse por quimioluminiscencia con un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

5 Procedimiento Flashplate (Met-quinasa)

Como placas de prueba se usan placas de microtitulación de 96 cavidades de la firma Perkin Elmer (N° de Catálogo SMP200). En las placas de ensayo se pipetea los componentes de la reacción de quinasa que se describirá a continuación.

- 10 La Met-quinasa y el sustrato poli Ala-Glu-Lys-Tyr (pAGLT, 6:2:5:1) se incuban con ^{33}P -ATP marcado en ausencia y presencia de las sustancias de prueba, en un volumen total de 100 μl , a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detiene con 150 μl de una solución 60 mM de EDTA.
- 15 Después de incubar otros 30 minutos a temperatura ambiente, se extrae el sobrenadante por succión y se lavan las cavidades tres veces, cada una con 200 μl de una solución de NaCl al 0,9%. La medición de la radiactividad unida se efectúa por medio de un dispositivo medidor de centelleo (Topcount
- 20 NXT, producido por Perkin-Elmer). Como valor máximo se emplea la reacción de quinasa libre de inhibidor. El valor correspondiente debería hallarse en el rango de entre 6000 y 9000 cpm. Como valor farmacológico nulo se emplea estaurosporina en una concentración final de 0,1 mM. La determina-
- 25 ción del valor de inhibición (IC_{50}) se realiza mediante el

uso del programa RS1_MTS () .

Condiciones de reacción de quinasa por cavidad:

30 µl de amortiguador de ensayo

10 µl de la sustancia a evaluar en amortiguador de ensayo,

5 con 10% de DMSO

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

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

10 (10 ng de enzima/cavidad, 50 ng de pAGLT/cavidad) Soluciones empleadas:

- Amortiguador de ensayo: HEPES 50 mM

Cloruro de magnesio 3 mM

Ortovanadato de sodio 3 pM

15 Cloruro de manganeso (II) 3 mM

Ditiotreitol (DTT) 1 mM

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

- Solución de detención:

Titriplex III (EDTA) 60 mM

20 - ³³P-ATP: Perkin-Elmer;

- Met-quinasa: Upstate, N° de Catálogo 14-526, Solución madre: 1 µg/10 µl; actividad específica: 954 U/mg;

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

25 Pruebas in vivo (FIG. 1/1)

Procedimiento experimental. Se emplearon ratones Balb/C hembra (criados por Charles River Wiga) con una edad de 5 semanas al comienzo del experimento. Se los aclimató durante 7 días en las instalaciones donde habría de realizarse el experimento. Posteriormente, a cada ratón se le inyectaron 4 millones de células TPR-Met/NIH3T3 en 100 µl de PBS (sin Ca++ o Mg++) por vía subcutánea en la región pélvica. 5 días después, los animales se distribuyeron al azar en 3 grupos, de manera que cada grupo de 9 ratones presentara un volumen tumoral promedio de 110 µl (rango: 55-165). Al grupo control se le administraron 100 µl de vehículo (0,25% de metilcelulosa/amortiguador de acetato 100 mM, pH 5,5). Al grupo de tratamiento se le administraron 200 mg/kg de "A56" o "A91" disuelto en vehículo (volumen en ambos casos: 100 µl/cavidad) por medio de una dosis oral diaria. Después de 9 días, los controles presentaron un volumen promedio de 1530 µl, y se terminó el ensayo.

Medición del volumen tumoral. La longitud (L) y el ancho (B) se midieron con un calibre, y el volumen tumoral se calculó de acuerdo con la fórmula $L \times A \times A / 2$.

Condiciones de cría. 4 ó 5 animales por jaula, alimentación con alimento para ratones comercial (producido por Sniff).

Los compuestos "A18" y "A22" presentan un efecto anti-tumoral convincente.

Las temperaturas indicadas con anterioridad y más adelante están expresadas en °C. En los siguientes ejemplos, un "procesamiento usual" abarca la adición de agua, de ser necesario, la fijación de un valor de pH entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la extracción con acetato de etilo o diclorometano, la separación, el secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, la concentración y la purificación por cromatografía en gel de sílice y/o cristalización. Valores de Rf en gel de sílice; solvente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masa (MS):

EI (ionización por impacto electrónico) M^+

FAB (bombardeo con átomos rápidos) $(M+H)^+$

ESI (electronebulización) $(M+H)^+$

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

Métodos de HPLC

Análisis de HPLC/MS

Estos análisis se realizan en una columna de 3 μ Sili-
20 ca-Rod, con un gradiente que se prolonga durante 210 segundos, desde 20 hasta 100% de agua/acetonitrilo/0,01% de ácido trifluoroacético, con un flujo de 2,2 ml/minuto y una detección a 220 nm.

Análisis de HPLC (Método A)

25 Columna: Chromolith RP18e de 100*3 mm

Flujo: 2 ml/minuto

Solvente A: H₂O + 0,1% de ácido trifluoroacético

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

Gradiente: 5 minutos

5 0-4 minutos: 99:1 → 1:99

4-5 minutos: 1:99 → 1:99

Análisis de HPLC (Método B)

Columna: Chromolith RP18e de 100*3 mm

Flujo: 4 ml/minuto

10 Solvente A: H₂O + 0,1% de HCOOH

Solvente B: Acetonitrilo + 0,1% de solvente A

Gradiente: 8 minutos

0-1 minuto: 99:1 → 1:99

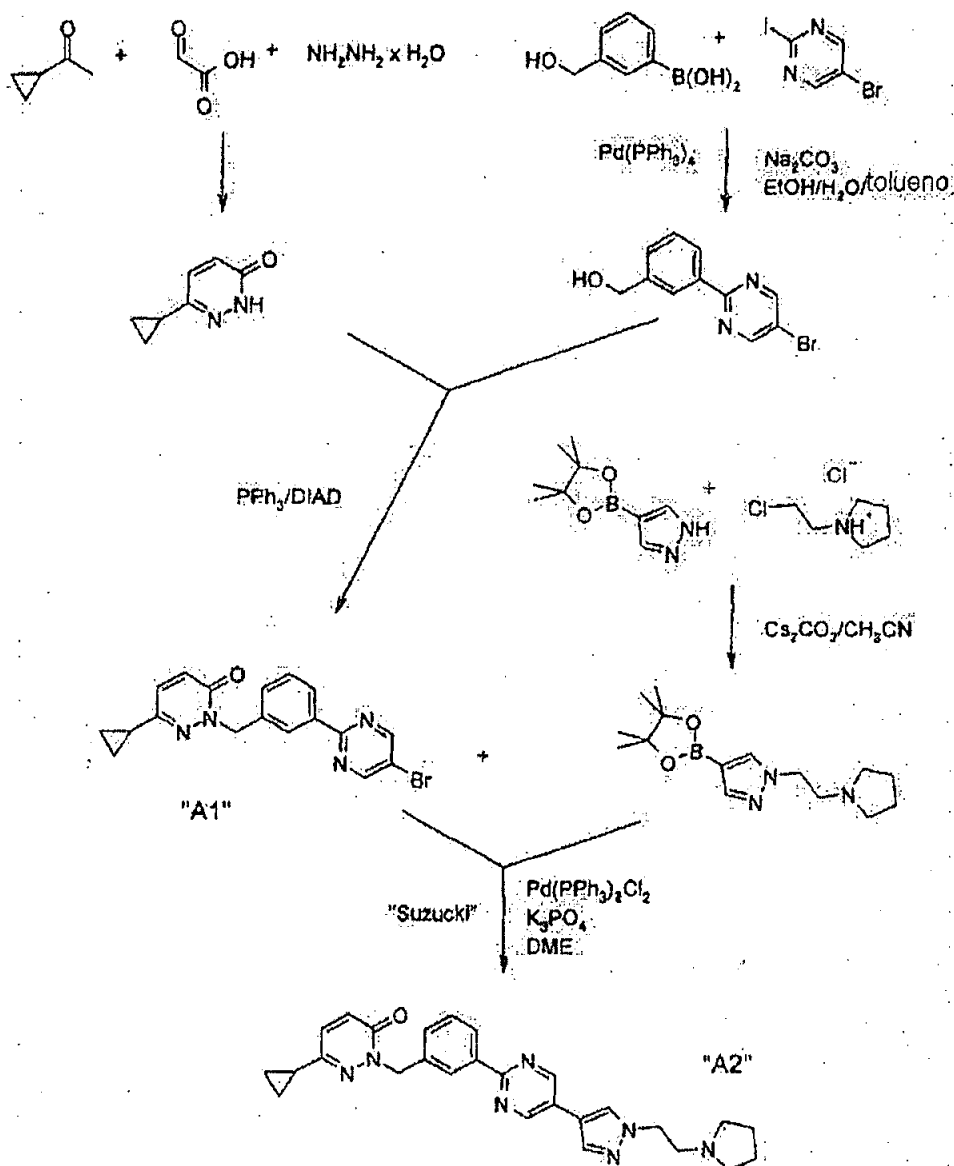
1-7 minutos: 99:1 - 1:99

15 7-8 minutos: 1:99 → 1:99

tiempos de retención en minutos [min].

Ejemplo 1

La preparación de la 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-
bencil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona ("A1") y la 6-
20 ciclopropil-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-
4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona ("A2") se
realiza de manera análoga al siguiente esquema:



- 1.1 Se calienta una mezcla de 16,6 g (180 mmol) de monohidrato de ácido glioxílico y 50 ml (535 mmol) de ciclopropilmetilcetona a 120°C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfría a 40°C y se agregan 70 ml de agua y 14 ml de una solución acuosa de amoníaco al 32%. Esta mezcla se extrae tres veces con diclorometano. La fase acuosa se
- 5

mezcla con 8,7 ml (179 mmol) de hidróxido de hidrazina y se calienta a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. El residuo remanente se extrae por succión, se lava con agua y se seca al vacío: se
5 obtiene 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona en forma de cristales incoloros; ESI 137.

1.2 A una solución de 427 g (1,50 mol) de 5-bromo-2-iodopirimidina bajo nitrógeno en 1,5 l de tolueno se agrega una solución de 318 g (3,00 mmol) de carbonato de sodio en
10 1,5 l de agua. Esta mezcla se calienta a 80°C, se agregan 34,7 g (30 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio y una solución de 228 g (1,50 mol) de ácido 3-(hidroximetil)-bencenborónico en 3 l de etanol. Después, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla
15 de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se separa entre agua y ter-butilmetil-éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta un volumen de 1 l. El precipitado obtenido se extrae por succión y se lava con tolueno: se obtiene [3-(5-bromopirimidin-2-il)-
20 fenil]-metanol en forma de cristales incoloros; ESI 265,267.

1.3 Se enfría una solución de 2,23 g (8,41 mmol) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol, 1,49 g (10,9 mmol) de 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona y 3,34 g (12,6 mmol) de trifenilfosfina en 80 ml de THF bajo nitrógeno en un baño de
25 hielo, y se agregan por goteo 2,61 ml (12,6 mmol) de

diisopropilazo-dicarboxilato (DIAD). Después de agitar 2 horas a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción. El residuo se somete a una cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como solvente. Las fracciones obtenidas como producto se combinan, se concentran y se cristalizan a partir de isopropanol: se obtiene 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-ciclo-propil-2H-piridazin-3-ona ("A1") en forma de cristales incoloros; ESI 383,385;

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ [ppm] 0,80 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 6,91 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,46 (dt, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,27 (dt, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H), 8,30 (t, $J = 1$ Hz, 1H), 9,07 (s, 2H).

15 1.4 Una solución de 8,58 g (43,3 mmol) de pinacol-éster de ácido pirazol-4-borónico en 86 ml de acetonitrilo se mezcla con 15,0 g (86,7 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina y 42,4 g (130 mmol) de carbonato de cesio, y la suspensión resultante se agita 18 horas a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y se lava el residuo con acetonitrilo. El filtrado se concentra y el residuo se divide entre una solución saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra: se obtienen 10,9 g de 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]diox-

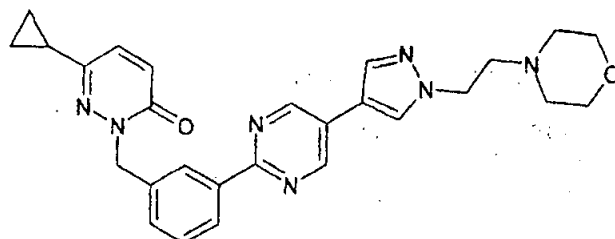
25

borolan-2-il)-1H-pirazol como un aceite amarillo; ESI 292.

1.5 Se mezcla una solución de 394 mg (1,00 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona y 337 mg (1,10 mmol) de 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-
5 (4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en 10 ml de 1,2-dimetoxietano bajo nitrógeno con 425 mg (2,0 mmol) de trihidrato de fosfato de tripotasio y 56,2 mg (0,08 mmol) de cloruro de bis(trifenil-fosfin)-paladio, y se agita a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra
10 sobre gel de sílice y se lava con diclorometano. El filtrado se concentra y el residuo se somete a una cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como solvente: se obtiene 6-ciclopropil-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il)-bencil)-2H-piridazin-3-ona ("A2") como un aceite incoloro; ESI 468;
15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 0,82 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 2,88 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,93 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H),
20 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,33 (bs, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,14 (s, 2H).

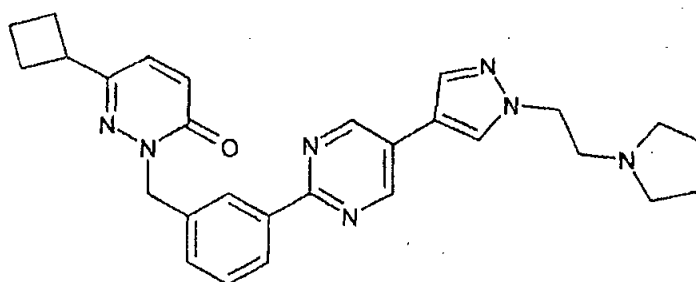
Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga:

6-ciclopropil-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-
25 4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona



("A3"), ESI 484;

6-ciclobutil-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona



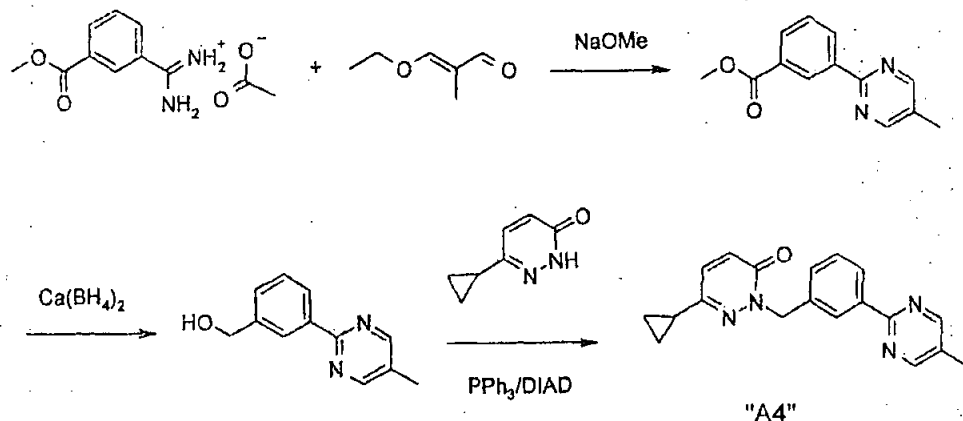
("A15");

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] 1,67 (m, 4H), 1,83 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,21 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,50 (quinteto, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 4,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,96 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,36 (bs, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,12 (s, 2H).
- 10

Ejemplo 2

La preparación de la 6-ciclopropil-2-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A4") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema:

15



2.1 Una suspensión de 2,41 g (10,0 mmol) de acetato de metil éster de ácido 3-carbamidoil-benzoico 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 calienta a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se mezcla con agua. El precipitado obtenido se extrae por succión, se lava con agua y se seca al vacío: se obtiene metil éster de ácido 3-(5-metilpirimidin-2-il)-benzoico en forma de cristales incoloros; ESI 229.

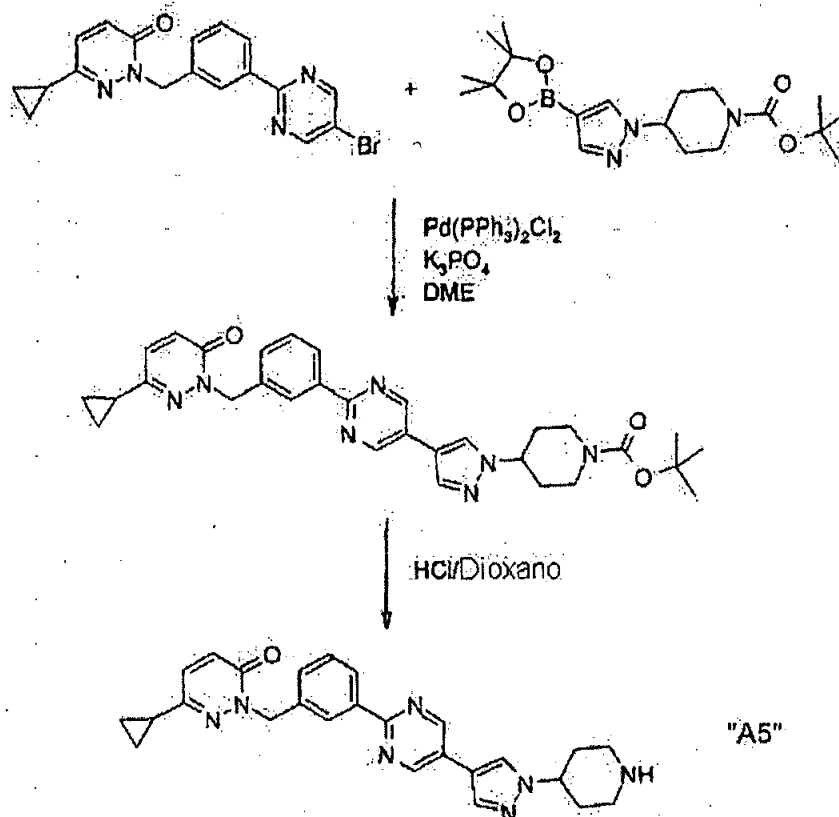
2.2 A una suspensión de 400 mg (10,6 mmol) de borhidruro de sodio en 20 ml de THF se le agregan 600 mg (5,41 mmol) de cloruro de calcio en polvo, y la mezcla se agita 1,5 horas a temperatura ambiente. A esta suspensión se le agrega por goteo una solución de 751 mg (3,29 mmol) de metil éster de ácido 3-(5-metilpirimidin-2-il)-benzoico en 10 ml de THF bajo agitación, y se calienta a temperatura ambiente durante

18 horas. 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 concentra. El residuo se somete a una cromatografía en una
5 columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como solvente: se obtiene [3-(5-metil pirimidin-2-il)-fenil]-metanol como un sólido incoloro; ESI 201.

2.3. A una solución de 68,1 mg (0,50 mmol) de 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona, 100 mg (0,50 mmol) de [3-(5-
10 metilpirimidin-2-il)-fenil]-metanol y 197 mg (0,75 mmol) de trifenilfosfina en 3 ml de THF se le agregan por goteo 147 ml (0,75 mmol) de diisopropildiazodicarboxilato, y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentra al vacío, y el
15 residuo se somete a una cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como solvente: se obtiene 6-ciclopropil-2-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A4") como un sólido incoloro; ESI 319.

Ejemplo 3

20 La preparación de la 6-ciclopropil-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A5") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema:



3.1 Una solución de 599 mg (1,50 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona y 623 mg (1,65 mmol) de ter-butil éster de ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (preparado de acuerdo con WO 2007/066187) en 15 ml de 1,2-dimetoxietano bajo nitrógeno se mezcla con 637 mg (3,0 mmol) de trihidrato de fosfato de tripotasio y 84,2 mg (0,12 mmol) de cloruro de bis(trifenil-fosfina)-paladio, y se agita 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se filtra sobre gel de sílice y se lava con diclorometano. El filtrado se lava con agua. La fase

orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se somete a una cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como solvente: se obtiene ter-butil éster de ácido 4-(4-{2-[3-(3-ciclopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico como un aceite amarillo muy viscoso; ESI 554.

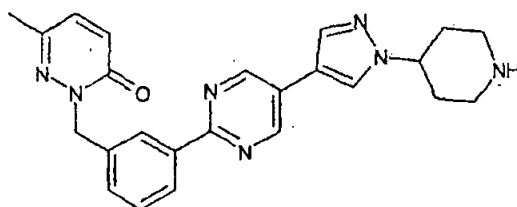
3.2 Una suspensión de 692 mg (1,24 mmol) de ter-butil éster de ácido 4-(4-{2-[3-(3-ciclopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico en 5 ml de HCl 4 N en dioxano se mezcla con 2 ml de metanol y se calienta a 80°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se concentra, y posteriormente se lava con agua, diclorometano y una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se cristaliza a partir de ter-butilmetiléter: se obtiene 6-ciclopropil-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A5") en forma de cristales incoloros; ESI 454;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ [ppm] 0,81 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,99 (m, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 6,92 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,33 (bs, 1H);

8,48 (s, 1H), 9,14 (s, 2H).

El siguiente compuesto se obtiene de manera análoga:

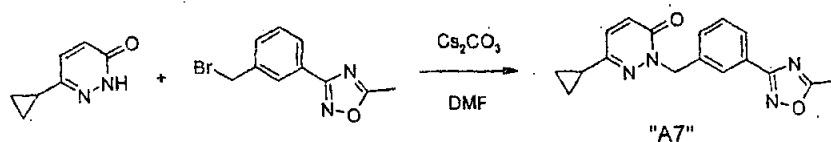
6-metil-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-
pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona



("A6"), ESI 428.

Ejemplo 4

La preparación de la 6-ciclopropil-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A7") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema:

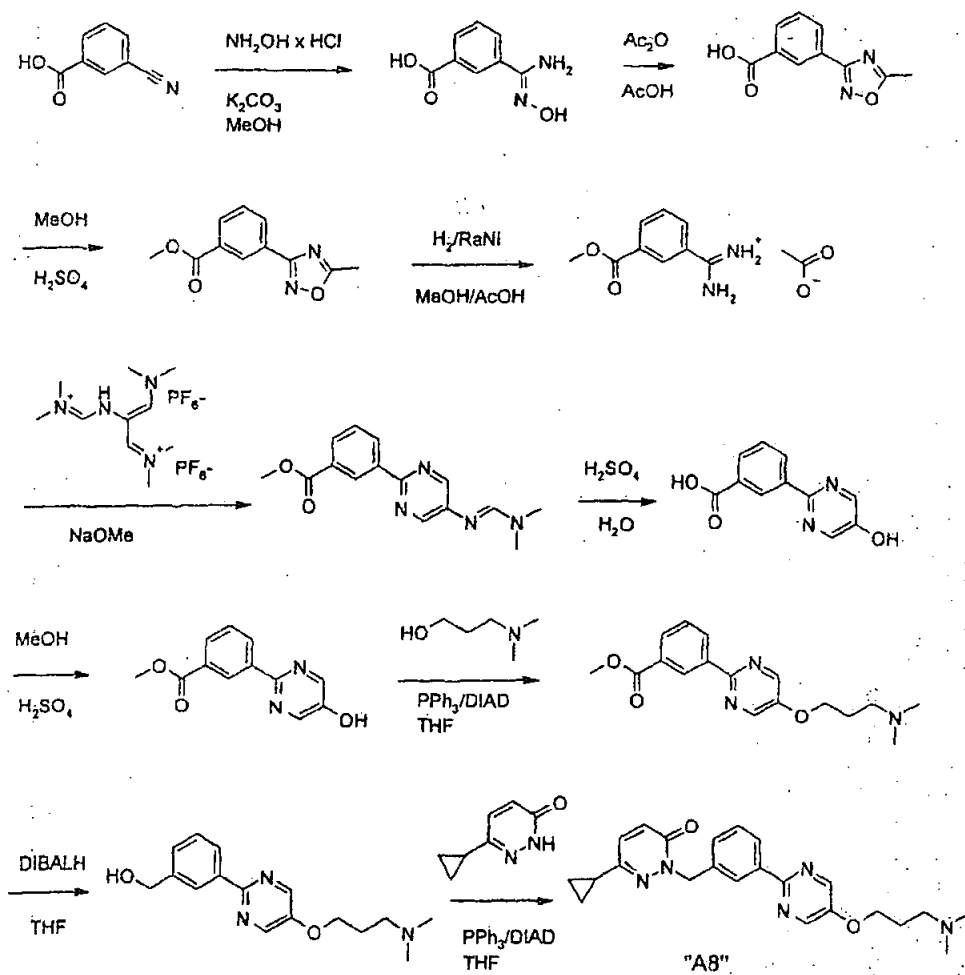


Se mezcla una solución de 68,1 mg (0,50 mmol) de 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona y 126,5 mg (0,50 mmol) de 3-(3-bromometil-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (preparado de acuerdo con W. W. K. R. Mederski et al., tetrahedron 55, 1999, 12757-12770) en 1 ml de dimetilformamida (DMF) con 169 mg (1,0 mmol) de carbonato de cesio, y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se mezcla con agua y ter-butilmetiléter. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se somete a una cromatografía en

una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como solvente: se obtiene 6-ciclopropil-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A7") en forma de cristales incoloros; ESI 309.

5 Ejemplo 5

La preparación de la 6-ciclopropil-2-[3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A8") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema:



10 5.1 A una suspensión mantenida a 30°C de 500 g (3,40 mol)

de ácido 3-cianobenzoico en 8 l de metanol se agregan en porciones y con calentamiento 1382 g (10,0 mol) de carbonato de potasio. Luego se agregan 695 g (10,0 mol) de cloruro de hidroxiamonio en pequeñas porciones a una temperatura interna de entre 40 y 45°C. Después, la mezcla de reacción se calienta a ebullición durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentra al vacío, se disuelve en agua y se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 37%. El precipitado obtenido se extrae por succión, se lava con agua y se seca al vacío: se obtiene ácido 3-(N-hidroxycarbamimidoil)-benzoico en forma de cristales incoloros; ESI 181.

5.2 Se calienta una mezcla de 614 g (3,41 mol) de ácido 3-(N-hidroxycarbamimidoil)-benzoico, 756 ml (8,0 mol) de anhídrido de ácido acético y 2 l de ácido acético durante 14 a una temperatura de 118°C. La mezcla de reacción se enfría a 6°C y se extrae por succión. El residuo se toma con 2 l de agua, se extrae por succión y se lava bien con agua. El residuo se cristaliza a partir de etanol/agua: se obtiene ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico en forma de cristales incoloros; F. 225°C; ESI 205.

5.3 Una suspensión de 30,0 g (147 mmol) de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxa-diazol-3-il)-benzoico en 150 ml de metanol se mezcla con 7,83 ml (147 mmol) de ácido sulfúrico concentrado y se calienta a ebullición durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo, se mezcla

con agua, se extrae por succión y se lava bien con agua: se obtiene metil éster de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico en forma de cristales incoloros; ESI 219.

5.4 Una solución de 327 g (1,47 mol) de metil éster de 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 empapado con agua, y se hidrogena durante 18 horas a temperatura ambiente y presión normal. Se elimina el catalizador por filtración y se concentra el filtrado. El residuo se toma con ter-butilmetil-éter, se calienta a ebullición y se extrae por succión. El residuo se seca al vacío: se obtiene acetato de 3-metoxycarbonil-benzamidinio en forma de cristales incoloros; ESI 179.

5.5 A una suspensión de 259 g (1,09 mol) de acetato de 3-metoxycarbonil-benzamidinio y 528 g (1,08 mol) de dihexafluorofosfato de ({2-dimetilamino-1-[dimetil-immonio-metil]-vinilamino}-metilen)-dimetil-amonio (preparado de acuerdo con C. B. Dousson et al., Synthesis 2005, 1817) en 1 l de metanol se le agregan por goteo y bajo agitación 2,2 l de una solución 1,5 M preparada recientemente de metanolato de sodio. Después, la solución se calienta a 60°C en un período de 40 minutos, y se mantiene 30 minutos a esta temperatura. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye 10 l de diclorometano y se lava tres veces, cada una con 5 l de agua. La fase orgánica

se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se cristaliza a partir de acetato de etilo: se obtiene metil éster de ácido 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-benzoico en forma de cristales beige; F. 140°C, ESI 285.

5 5.6 Una suspensión de 103,5 g (364 mmol) de metil éster de ácido 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-benzoico en 1,3 l se mezcla con 160 ml (2,88 mol) de ácido sulfúrico concentrado y se calienta a ebullición durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae por succión. El
10 residuo se lava con agua y se seca al vacío: se obtiene ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico en forma de cristales marrones; ESI 217.

5.7 Una suspensión de 88,0 g (366 mmol) de ácido 3-(5-
15 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 a 80°C durante 2 horas. Después, se agregan 20 ml (276 mmol) de cloruro de tionilo, seguidos por otros 10 ml (138 mmol) de cloruro de tionilo. Después de cada adición,
20 la mezcla de reacción se agita 2 horas a 80°C. La mezcla de reacción se concentra al vacío hasta un volumen de aproximadamente 300 ml, y el precipitado obtenido se extrae por filtración y se seca al vacío: se obtiene metil éster de ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico en forma de
25 cristales marrones; ESI 231.

5.8 Una solución de 6,1 g (26,5 mmol) de metil éster de ácido(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 bajo nitrógeno se enfría en un baño de hielo, y lentamente y bajo agitación se agregan 8,21 ml (39,8 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Después de agitar por 2 horas a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción al vacío. El residuo se divide entre diclorometano y una solución saturada de bisulfato de potasio. La fase acuosa se separa, su pH se lleva hasta 12 con una solución acuosa saturada de hidróxido de sodio y se extrae dos veces con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se somete a una cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como solvente: se obtiene metil éster de ácido 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzoico en forma de cristales incoloros; ESI 316.

5.9 A una solución de 12,6 g (40,0 mmol) de metil éster de ácido 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzoico en 200 ml de THF bajo nitrógeno se agregan por goteo y 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 agregan por goteo 10 ml de una solución acuosa saturada de sulfato de sodio. El precipitado

obtenido se extrae por succión y se lava con diclorometano. El filtrado se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se toma con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo. El precipitado obtenido se extrae por succión, se lava con éter de petróleo y se seca al vacío: se obtiene {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol en forma de cristales incoloros; F. 95-97°C; ESI 288.

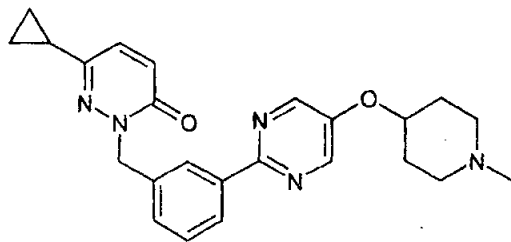
5.10 Una suspensión de 144 mg (0,50 mmol) de {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol, 88,5 mg (0,65 mmol) de 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona y 199 mg (0,75 mmol) de trifenilfosfina en 1 ml de THF se enfría en un baño de hielo, y se agregan por goteo 160 mg (0,75 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente, se agrega acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 2 N. La fase orgánica se separa y se lava tres veces con acetato de etilo. El pH de la fase acuosa se lleva hasta 13 con una solución 2 N de hidróxido de sodio, y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se purifica por HPLC preparativa. Las fracciones obtenidas como producto se concentran, se disuelven en 0,5 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N y algo de agua, y se liofilizan: se obtiene clorhidrato de 6-ciclopropil-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-

3-ona ("A8") como un cristal incoloro; ESI 406;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ [ppm] 0,80 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 2,78 (d, $J = 5$ Hz, 6H), 3,22 (m, 2H), 4,31 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,91 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,65 (s, 2H), 10,57 (bs, 1H).

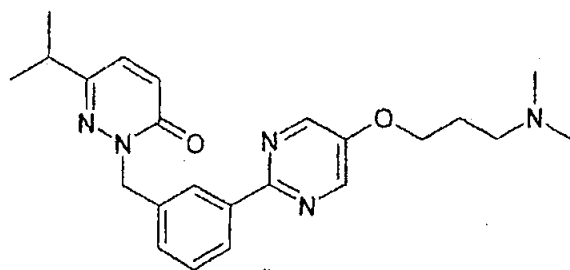
Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga:

10 6-ciclopropil-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona



("A9"), ESI 418;

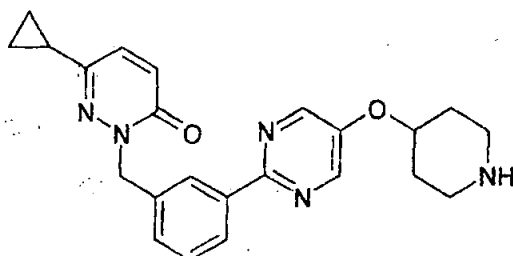
Formiato de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-isopropil-2H-piridazin-3-ona



("A10"), ESI 408;

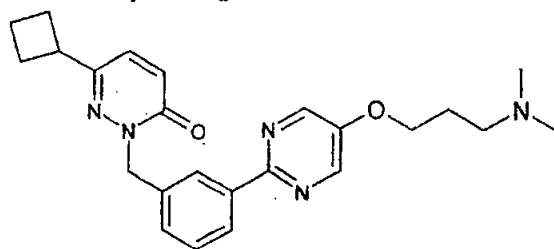
15

6-ciclopropil-2-{3-[5-(piperidin-4-ilóxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (preparación a través del compuesto protegido con Boc)



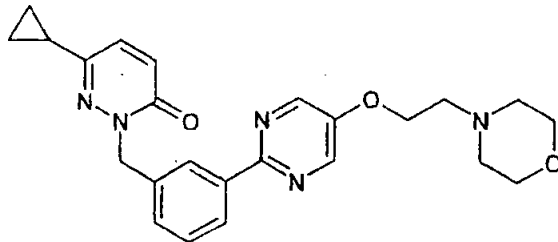
("A11"), ESI 404;

6-ciclobutil-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona



("A16");

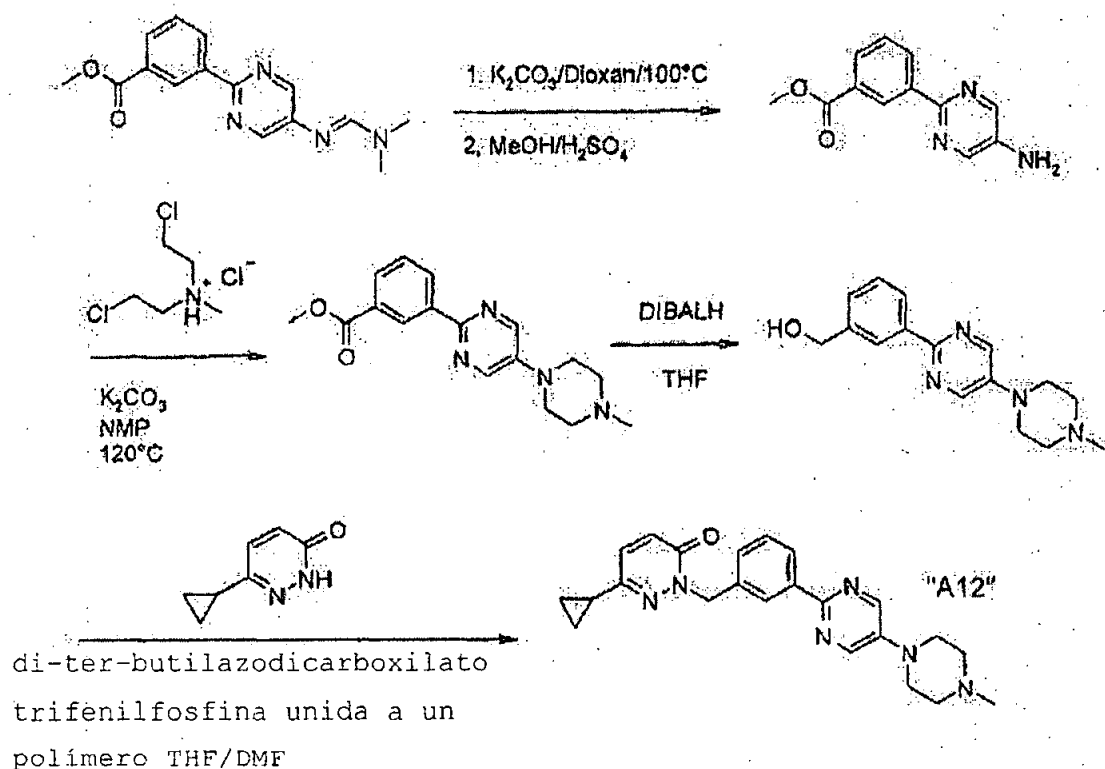
5 6-ciclopropil-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona



("A17").

Ejemplo 6

La preparación de la 6-ciclopropil-2-{3-[5-(4-metil-
10 piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
("A12") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema:



- 6.1 Se mezcla una solución de 23,3 g (82,1 mmol) de metil éster de ácido 3-[5-(dimetilamino-metilen-amino)-pirimidin-2-il]-benzoico en 300 ml de dioxano con una solución de 30 g (215 mmol) de carbonato de potasio en 500 ml de agua, y se agita 12 horas a 100°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agregan 35 ml de ácido clorhídrico acuoso al 37%, hasta alcanzar un valor de pH de 6-7.
- Después, la solución se concentra al vacío y se liofiliza (ácido 3-(5-amino-pirimidin-2-il)-benzoico en bruto; ESI 216). El residuo se mezcla con 400 ml de metanol, y a la suspensión obtenida se le agregan 26 ml de ácido sulfúrico concentrado mientras se enfría con hielo. La mezcla de reacción se agita 6 horas a temperatura ambiente, luego se

agregan 500 ml de agua, y mientras se enfría con hielo, se agrega hidróxido de sodio acuoso al 32% hasta que se alcanza un pH básico. Se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra: se
5 obtiene metil éster de ácido 3-(5-aminopirimidin-2-il)-benzoico como un sólido marrón; ESI 230.

6.2 Una solución de 2,50 g (10,9 mmol) de metil éster de ácido 3-(5-aminopirimidin-2-il)-benzoico en 10 ml de 1-
10 metil-2-pirrolidona se mezcla con 2,59 g (1,7 mmol) de carbonato de potasio y 3,6 g (1,7 mmol) de cloruro de bis-(2-cloroetil)-metil-amonio, y la suspensión se agita bajo argón, a 120°C durante 18 horas y a 140°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se mezcla con 150 ml de agua y se filtra sobre gel de sílice.
15 El pH del filtrado se lleva hasta 14 con hidróxido de sodio al 32%, y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran: se obtiene metil éster de ácido 3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-benzoico como un aceite
20 marrón; ESI 313.

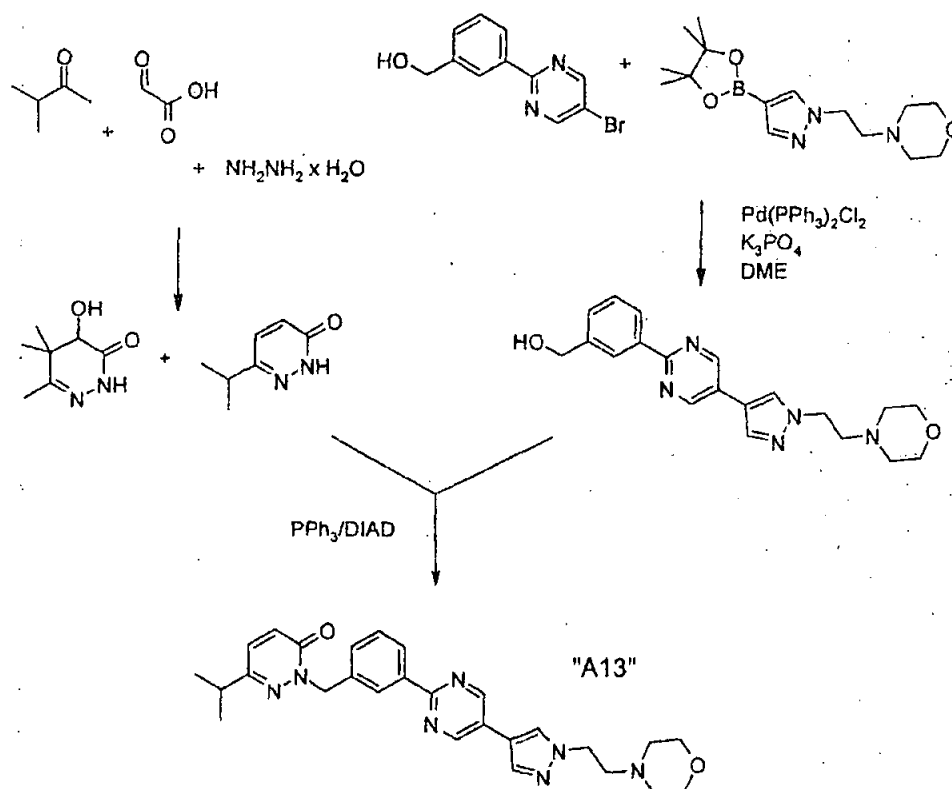
6.3 A una solución de 860 mg (2,75 mmol) de metil éster de ácido 3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-benzoico en 16 ml de THF bajo argón se le agregan por goteo a temperatura ambiente 13,8 ml de una solución 1 M de hidruro
25 de diisobutilaluminio en THF. La mezcla de reacción se

mezcla con 3 ml de una solución saturada de sulfato de calcio y diclorometano. El precipitado obtenido se extrae por succión y se lava con diclorometano. El filtrado se seca sobre sulfato de sodio y se concentra: se obtiene {3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol como un sólido amarillo; ESI 285.

6.4. Una solución de 54,7 mg (0,402 mmol) de 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona y 114 mg (0,402 mmol) de {3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol en 3 ml de THF y 1 ml de DMF bajo argón se mezcla con 402 mg (lo que corresponde a 1,2 mmol) de trifenilfosfina unida a un polímero y 277 mg (1,20 mmol) de di-ter-butilazodicarboxilato, y se agita 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae por succión sobre gel de sílice. El filtrado se concentra y se purifica por HPLC preparativa: se obtiene bistrifluoracetato de 6-ciclopropil-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A12") como un aceite incoloro; ESI 403.

Ejemplo 7

La preparación de la 6-isopropil-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona ("A13") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema:



- 7.1 Se calienta una mezcla de 14,4 g (157 mmol) de monohidrato de ácido glioxílico y 50 ml (464 mmol) de isopropilmetilcetona a 120°C durante dos horas con agitación. La mezcla de reacción se enfría a 40°C , y se agregan 70 ml agua y 12 ml de una solución acuosa de amoníaco al 32%. Esta mezcla se extrae tres veces con diclorometano. La fase acuosa se mezcla con 7,55 ml (155 mmol) de hidróxido de hidrazina y se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se somete a una cromatografía en una columna de gel de sílice con éter de

petróleo/ter-butilmetiléter como solvente. Se obtiene 4-hidroxi-5,5,6-trimetil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona en forma de cristales incoloros (ESI 157) y 6-isopropil-2H-piridazin-3-ona en forma de cristales incoloros (ESI 139).

5 De acuerdo con este método también puede prepararse la 6-ciclobutil-2H-piridazin-3-ona.

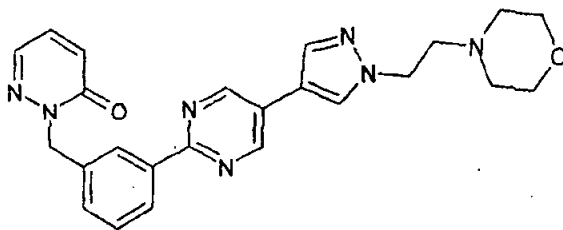
7.2 Una solución de 2,65 g (10,0 mmol) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol y 3,38 g (11,0 mmol) de 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-etil}-morfoína en 50 ml de 1,2-dimetoxietano bajo nitrógeno se mezcla con 4,25 g (20,0 mmol) de trihidrato de fosfato de tripotasio y 842 mg (1,2 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio, y se agita 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se mezcla con diclorometano y
10 agua y se filtra sobre gel de sílice, y el residuo se lava con diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se cristaliza a partir de 2-propanol. Se obtiene (3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-metanol en
15 forma de cristales amarillos; ESI 366.

7.3 Una solución de 324 mg (0,70 mmol) de (3-{5-[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-metanol, 131 mg (0,91 mmol) de 6-isopropil-2H-piridazin-3-ona y 278 mg (1,05 mmol) de trifenilfosfina en 1,4 ml de THF
25 bajo nitrógeno se enfría en un baño de hielo, y se agregan

por goteo 217 μ l (1,056 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Después de agitar por 2 horas a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción. El residuo se somete a una cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como solvente. Se obtiene la 6-isopropil-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona ("A13") en forma de cristales amarillos; ESI 486;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ [ppm] 1,20 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 2,44 (m, 4H), 2,77 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,90 (septeto, $J = 7$ Hz, 1H), 3,57 (m, 4H), 4,30 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,97 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,36 (bs, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,13 (s, 2H).

El siguiente compuesto se obtiene de manera análoga: Trifluoracetato de 2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona ("A14")



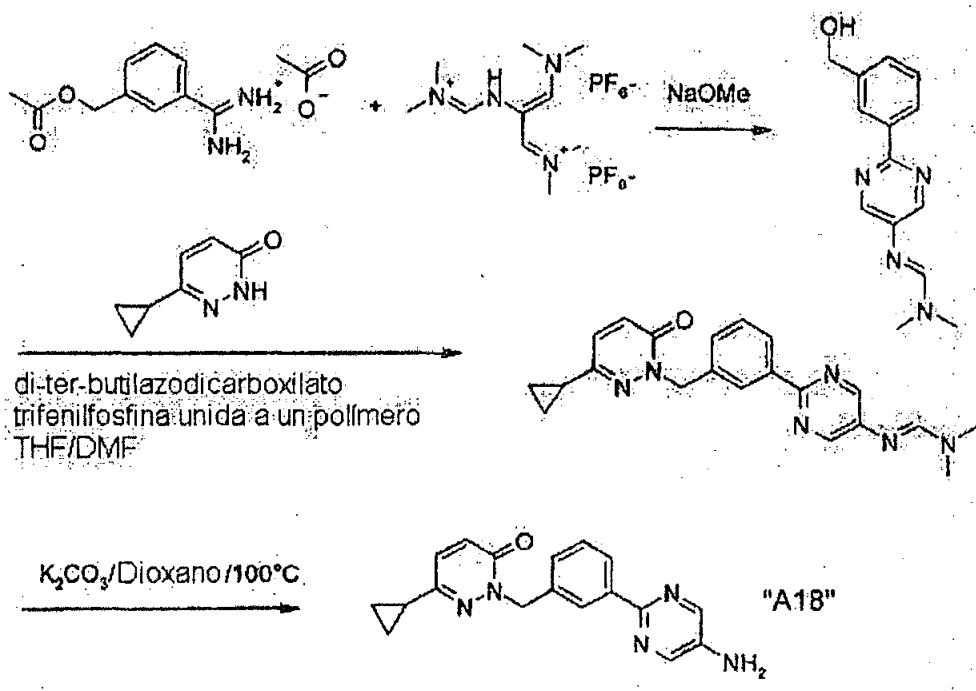
("A14"), ESI 444.

Ejemplo 8

La preparación de la 2-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-

bencil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona ("A18") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema.

Los pasos individuales de la reacción se llevan a cabo de manera análoga a las reacciones correspondientes en los ejemplos 5 y 6:



Datos farmacológicos

Tabla 1. Inhibición de la Met-quinasa (ensayo enzimático y/o ensayo celular)

Compuesto N°	IC ₅₀ (enzimático)	IC ₅₀ (celular)
"A1"	A	B
"A2"	A	A
"A3"	A	A

"A4"	A	B
"A5"	A	A
"A6"	A	B
"A7"	B	C
"A8"	A	A
"A9"	A	A
"A10"	A	B
"A11"	A	B
"A12"	A	A
"A13"	A	B
"A14"	A	B
"A15"	A	A
"A18"	B	B

IC₅₀: 1 nM - 0,1 µM = A 0,1 µM - 10 µM = B > 10 µM = C

Los siguientes ejemplos están relacionados con medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

5 Se mezcla una solución de 100 g de un principio activo de fórmula I y de 5 g hidrógeno fosfato de disodio en 3 l de agua bidestilada con ácido clorhídrico 2 N, hasta alcanzar un pH de 6,5, se filtra de manera estéril, se coloca en viales para inyección, se liofiliza bajo condiciones estéri-

10 les y se los sella de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de 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
5 supositorio contiene 20 mg principio activo.

Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución con 1 g de un principio activo de fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 - 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 - 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua
10 bidestilada. Se fija el pH en 6,8, se lleva el volumen a 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede emplearse en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: Ungüento

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

Ejemplo E: Tabletas

Se preparan tabletas de manera usual con una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato
20 de magnesio, de manera que cada tableta contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

De manera análoga al E, se preparan tabletas, a las cuales, de acuerdo con los procedimientos usuales, se les
25 aplica un recubrimiento de sacarosa, almidón de papa, talco,

tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

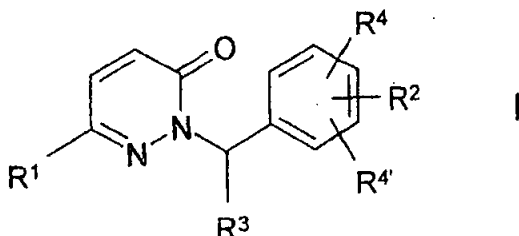
De manera usual, se colocan 2 kg de un principio activo de fórmula I en cápsulas de gelatina duras, de modo que cada
5 cápsula contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

Se filtra de manera estéril una solución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 l de agua bidestilada, se la coloca en ampollas, se liofiliza bajo condiciones
10 estériles y se las sella de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES:

1. Compuestos de fórmula I



CARACTERIZADOS porque

5 R^1 representa H o A,

R^2 representa un heterociclo de 5 ó 6 miembros insaturado, saturado o aromático con entre 1 y 4 átomos de N, O y/o S, el cual no está sustituido o puede estar sustituido con uno, dos o tres de los siguientes grupos:

10 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 , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $S[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $S[C(R^3)_2]_nHet$, $NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet$,
 15 $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nHet$, $CON(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nNR^3COA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $COHet$, COA y/u =O (oxígeno de carbonilo),

 R^3 representa H o A,

20 R^4 , $R^{4'}$, independientemente uno del otro, representan H, Hal, A, OR^3 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$ o $S(O)_m A$,

Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres de los siguientes grupos:

Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$,
 5 $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, CO-Het, Het,
 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$,
 $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$,
 $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet$, $CONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONH[C(R^3)_2]_nHet$,
 $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$ y/o COA,

Het representa un heterociclo de uno, dos o tres nú-
 10 cleos, saturado, insaturado o aromático, con entre 1 y 4

átomos de N, O y/o S, el cual no está sustituido o puede es-
 tar sustituido con uno, dos o tres de los siguientes grupos:

Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$,
 15 $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, CO-Het¹,
 $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCOOA$,
 $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$,
 $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$,
 $CONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, CO-Het¹, CHO, COA,
 =S, =NH, =NA y/u =O (oxígeno de carbonilo),

20 Het¹ representa un heterociclo de un núcleo saturado
 con 1 ó 2 átomos de N y/u O, el cual puede estar sustituido
 con uno o dos de los siguientes grupos: A, OA, OH, Hal y/u
 =O (oxígeno de carbonilo),

A representa un alquilo no ramificado o ramificado con
 25 1-10 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden haber sido

reemplazados por F, y/o donde uno o dos grupos CH_2 adyacentes pueden haber sido reemplazados por O, NH, S, SO, SO_2 y/o grupos $\text{CH}=\text{CH}$, o un alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

5 m representa 0, 1 ó 2,

n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación.

10 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque

R^2 representa un heterociclo de 5 ó 6 miembros insaturado o aromático con entre 1 y 4 átomos de N y/u O, el cual no está sustituido o puede estar sustituido con uno,

15 dos o tres de los siguientes grupos: Hal, A, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ y/u $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$,

y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación.

20 3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADOS porque

R^4 , $\text{R}^{4'}$ representan H,

y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación.

25

4. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADOS porque

Het representa un heterociclo de un núcleo saturado, insaturado o aromático con entre 1 y 4 átomos de N, O y/o S, el cual no está sustituido o puede estar sustituido con uno, dos o tres de los siguientes grupos: A y/o $[C(R^3)_2]_nHet^1$, y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación.

10 5. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-4, CARACTERIZADOS porque

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

15

o

un alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación.

20

6. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-5, CARACTERIZADOS porque

R^3 representa H, metilo, etilo o propilo, y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación.

25

7. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-6, CARACTERIZADOS porque

Het¹ representa un heterociclo de un núcleo saturado con 1 ó 2 átomos de N y/u O, el cual puede estar sustituido
5 con uno o dos de los siguientes grupos: A y/u =O (oxígeno de carbonilo),

y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación.

10 8. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-7, CARACTERIZADOS porque

R² representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo sustituido con uno de los siguientes
15 grupos: Hal, A, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂ u O[C(R³)₂]_nHet,

y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier
20 relación.

9. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-8, CARACTERIZADOS porque

Het representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo,
25

piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo sustituido con uno de los siguientes grupos: A o $[C(R^3)_2]_nHet^1$, y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación.

10. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-9, CARACTERIZADOS porque

Het¹ representa pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina no sustituida o sustituida con uno o dos de los siguientes grupos: A y/u =O (oxígeno de carbonilo), y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación.

15 11. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-10, CARACTERIZADOS porque

R¹ representa H o A,

R² representa un heterociclo de 5 ó 6 miembros insaturado o aromático con entre 1 y 4 átomos de N y/u O, el cual no está sustituido o puede estar sustituido con uno, dos o tres de los siguientes grupos: Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/u $O[C(R^3)_2]_nHet$,

R³ representa H, metilo, etilo o propilo,

R⁴, R^{4'} representan H,

25 Het representa un heterociclo de un núcleo saturado,

insaturado o aromático con entre 1 y 4 átomos de N, O y/o S, el cual no está sustituido o puede estar sustituido con uno, dos o tres de los siguientes grupos: A y/o $[C(R^3)_2]_n \text{Het}^1$,

5 Het^1 representa un heterociclo de un núcleo saturado con 1 ó 2 átomos de N y/u O, el cual puede estar sustituido con uno o dos de los siguientes grupos: A y/u =O (oxígeno de carbonilo),

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

o

un alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

15 y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación.

12. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-11, CARACTERIZADOS porque

20 R^1 representa H o A,

R^2 representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo sustituido con uno de los siguientes
25 grupos: Hal, A, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n \text{Het}$, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$

u $O[C(R^3)_2]_n\text{Het}$,

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

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

Het representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo sustituido con uno de los siguientes grupos: A o $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$,

10 Het¹ representa pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina no sustituida o sustituida con uno o dos de los siguientes grupos: A y/u =O (oxígeno de carbonilo),

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

o

un alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

20 y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación.

13. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque se seleccionan del siguiente grupo:

Nº Nombre y/o estructura

- "A1" 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona
- "A2" 6-ciclopropil-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona
- "A3" 6-ciclopropil-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona
- "A4" 6-ciclopropil-2-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
- "A5" 6-ciclopropil-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
- "A6" 6-metil-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
- "A7" 6-ciclopropil-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2-piridazin-3-ona
- "A8" 6-ciclopropil-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
- "A9" 6-ciclopropil-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
- "A10" 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona

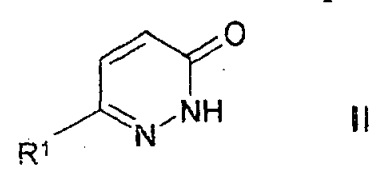
- il]-bencil}-6-isopropil-2H-piridazin-3-ona
- "A11" 6-ciclopropil-2-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-
pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
- "A12" 6-ciclopropil-2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-
il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-
ona
- "A13" 6-isopropil-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-
etil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}-
bencil)-2H-piridazin-3-ona
- "A14" 2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-
4-il]-pirimidin-il}-bencil)-2H-piridazin-3-
ona
- "A15" 6-ciclobutil-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-
etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-
bencil)-2H-piridazin-3-ona
- "A16" 6-ciclobutil-2-{3-[5-(3-dimetiilamino-
propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-
piridazin-3-ona
- "A17" 6-ciclopropil-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-
etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-
3-ona
- "A18" 2-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-
ciclopropil-2H-piridazin-3-ona

y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables
para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cual-

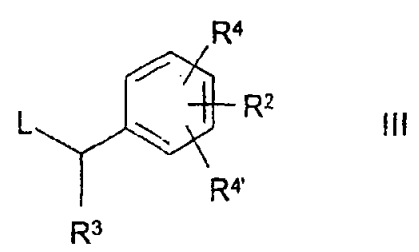
quier relación.

14. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-13, y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, CARACTERIZADO porque comprende

5 a) transformar un compuesto de fórmula II.



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



10

donde R², R³, R⁴ y R⁴' tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y

L representa Cl, Br, I o un grupo OH libre o capaz de reaccionar, funcional y modificado,

15 o

b) transformar un radical R² en otro radical R² por medio de cualquiera de las siguientes opciones:

- i) la arilación de un heterociclo,
- ii) la acilación o la alquilación de un grupo amino,
- 20 iii) la eterización de un grupo hidroxilo, o

c) liberarlo a partir de uno de sus derivados funcionales, por medio de un tratamiento con medios de solvólisis o hidrogenólisis,

y/o

5 convertir una base o un ácido de fórmula I en una de sus sales.

15 15. Medicamento CARACTERIZADO porque comprende al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-13 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación, y opcionalmente, también vehículos y/o coadyuvantes.

15 16. Uso de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-13, y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación, CARACTERIZADO porque es en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades donde cumple una función la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de las quinasas.

25 17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16 de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-13, y también sus sales, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación, CARACTERIZADO porque es en la

preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que pueden ser influidas por la inhibición de las tirosin-quinazas, merced al uso de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-13.

5 18. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque es para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que pueden ser influidas por la inhibición de la Met-quinasa, merced al uso de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-13.

10 19. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 17 ó 18, CARACTERIZADO porque la enfermedad a tratar es un tumor sólido.

 20. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, CARACTERIZADO porque el tumor sólido se selecciona del grupo
15 de tumores que comprende tumores del epitelio laminar, la vejiga, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o los pulmones.

20 21. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, CARACTERIZADO porque el tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células pulmonares pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma y carcinoma de mama.

25 22. Uso de acuerdo con la reivindicación 20,

CARACTERIZADO porque el tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células pulmonares pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

5. 23. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 17 ó 18, CARACTERIZADO porque la enfermedad a tratar es un tumor de la sangre o el sistema inmune.

24. Uso de acuerdo con la reivindicación 23, CARACTERIZADO porque el tumor se selecciona del grupo que
10 consiste en leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

25. Medicamento CARACTERIZADO porque comprende al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con una o más de
15 las reivindicaciones 1 a 13, y/o sus sales y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier relación, y al menos un principio activo adicional.

26. Conjunto de elementos (Kit) CARACTERIZADO porque
20 consiste en recipientes separados que comprenden
(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 13, y/o sus sales y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en cualquier
25 relación,

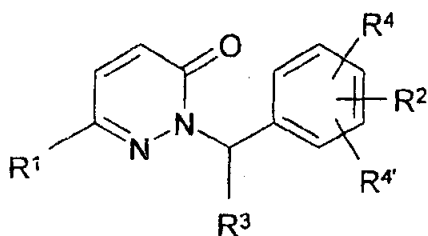
y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional.

DERIVADOS DE PIRIDAZINONA

RESUMEN

Los compuestos de fórmula I



- 5 donde R¹, R², R³, R⁴, R^{4'} tienen los significados indicados en la reivindicación 1, son inhibidores de las tirosin-quinasas, en particular, la Met-quinasa, y pueden usarse, entre otros, para el tratamiento de tumores.

227

19510-P

4.35

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 P07/135-ve/rg	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2008/009970	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 25/11/2008	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 21/12/2007
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 4 Blätter.

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

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache beruht die internationale Recherche auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache _____, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

b. ☐ Dieser internationale Recherchenbericht wurde erstellt unter Berücksichtigung der Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 43.6 b/s. (a)).

c. ☐ Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz siehe Feld Nr. I.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld Nr. II).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld Nr. III).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

2-BENZYLPIRIDAZINONDERIVATE ALS MET-KINASEHEMMER

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der Zeichnungen

- a. Ist folgende Abbildung der Zeichnungen mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____
☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
b. ☐ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

228

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/009970

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D401/14 C07D403/10 C07D403/14 A61K31/501 A61P35/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	WO 2007/044796 A (NPS PHARMACEUTICALS, INC.) 19. April 2007 (2007-04-19) Ansprüche 1-20	1-26
A	WO 03/037349 A (MERCK PATENT GMBH) 8. Mai 2003 (2003-05-08) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-6	1-26
A	DE 196 04 388 A (MERCK PATENT GMBH) 14. August 1997 (1997-08-14) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-10	1-26
A	DE 10 2005 057924 A (MERCK PATENT GMBH) 6. Juni 2007 (2007-06-06) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-24	1-26

☒ 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 der der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipien 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 erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Januar 2009

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/02/2009

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter
Herz, Claus

Formblatt PCT/SA/210 (Blatt 2) (April 2005)

Seite 1 von 2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/009970

C: (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch-Nr.
A	EP 1 061 077 A (KOWA CO., LTD.) 20. Dezember 2000 (2000-12-20) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-14	1-24

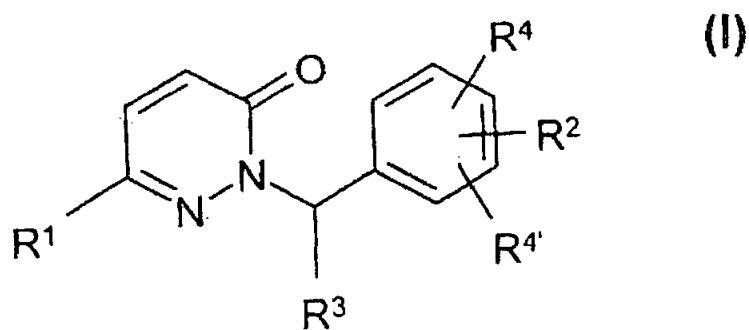
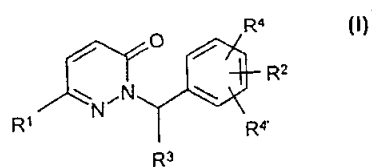
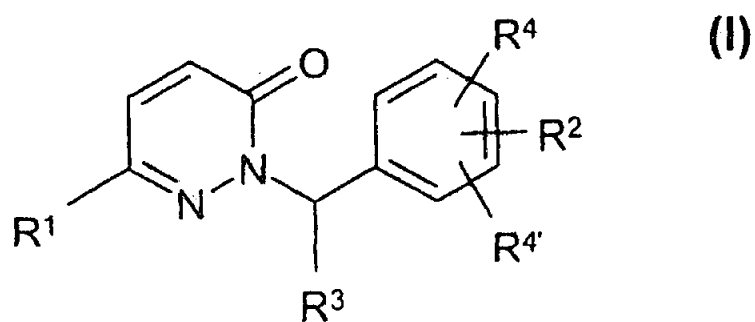
INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/009970

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2007044796 A	19-04-2007	KEINE	
WO 03037349 A	08-05-2003	CA 2462525 A1	08-05-2003
		CN 1578665 A	09-02-2005
		CZ 20040516 A3	18-08-2004
		HU 0401984 A2	28-02-2005
		JP 2005515975 T	02-06-2005
		MX PA04003668 A	22-07-2004
		SK 1862004 A3	03-08-2004
		US 2004259863 A1	23-12-2004
DE 19604388 A	14-08-1997	KEINE	
DE 102005057924 A	06-06-2007	AR 057214 A1	21-11-2007
		AU 2006322364 A1	14-06-2007
		CA 2632217 A1	14-06-2007
		CN 101326167 A	17-12-2008
		EP 1960370 A1	27-08-2008
		WO 2007065518 A1	14-06-2007
		KR 20080077664 A	25-08-2008
		US 2008293719 A1	27-11-2008
EP 1061077 A	20-12-2000	AU 739431 B2	11-10-2001
		AU 2641499 A	20-09-1999
		CA 2321254 A1	10-09-1999
		CN 1291979 A	18-04-2001
		HK 1035194 A1	20-08-2004
		HU 0101461 A2	28-03-2002
		WO 9944995 A1	10-09-1999
		NO 20004353 A	01-09-2000
		NZ 506144 A	30-11-2001
		RU 2221790 C2	20-01-2004
		TW 241295 B	11-10-2005
		US 6403586 B1	11-06-2002





MINISTERIO DE COMERCIO, INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN NÚMERO 9 5 0 3 DE 2008.
('28 MAR. 2008)

Por la cual se archiva una actuación.

Radicación 07 011136

LA SUPERINTENDENTE DELEGADA PARA LA PROTECCIÓN DEL CONSUMIDOR

En ejercicio de sus facultades legales, en especial las conferidas en el decreto 2153 de 1992 y el Código Contencioso Administrativo, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que ante esta Superintendencia fue presentada una denuncia por parte del reclamante, por la presunta violación a las disposiciones en materia de los requisitos metrologicos para productos preempacados contenidos en la resolución 16379 de 2002¹, incorporada en el Título VI Capítulo Cuarto de la Circular Única de esta Superintendencia.

Denunciante:

Nombre: Carl Bernoske Merino.

Identificación: 93362613

SEGUNDO: Que de conformidad con el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo el día 15 de mayo de 2007 y el día 28 de septiembre del mismo año este Despacho requirió al denunciante para que aportara toda la información concerniente con el fin de poder individualizar y dirigir la investigación hacia el envasador correspondiente, toda vez que en la queja no fue aportada la información suficiente, la cual se hace necesaria para continuar con la actuación.

TERCERO: Que como quiera que han pasado más de dos meses desde la fecha en que esta Entidad formuló el requerimiento de información sin que se haya producido la correspondiente respuesta, se entiende desistida la denuncia en los términos del artículo 13 del Código Contencioso Administrativo², sin perjuicio de que el interesado presente posteriormente una nueva solicitud.

¹ El contenido neto de todo producto empacado o envasado debe corresponder al contenido enunciado en su rotulado o empaque.

² "Se entenderá que el peticionario ha desistido de su solicitud si hecho el requerimiento de completar los requisitos, los documentos o las informaciones de que tratan los dos artículos anteriores, no da respuesta en el término de dos (2) meses. Acto seguido se archivará el expediente, sin perjuicio de que el interesado presente posteriormente una nueva solicitud"

233

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 37,648
FECHA : MAYO 10 DE 2010



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175527310	10/05/2010	61,440,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3do 09266-841-022-5

234

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 40,433
FECHA : MAYO 19 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-073802- -00000-0000

Fecha: 2010-06-18 17:01:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 237

***** CONSIGNACION *****

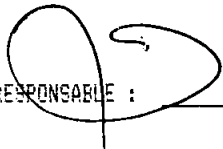
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132664652	18/05/2010	27,147,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	*** TASA ANUAL AÑOS 4 a 8 PARA MANTEN	292,000.00

TOTAL :		\$ 292,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

No 09266-841-022-5

225

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 48,335
FECHA : JUNIO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-073802- -00000-0000

Fecha: 2010-06-18 17:01:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 373 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 237

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132666984	15/06/2010	51,356,000.00

***** 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	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

0 09266-841-0225

226

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 48,396
FECHA : JUNIO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-073802- -00000-0000

Fecha: 2010-06-18 17:01:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 237

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132666984	15/06/2010	51,356,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AÑO ANTR
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 09266-841-0225

237

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 48,397
FECHA : JUNIO 15 DE 2010



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132666984	15/06/2010	51,356,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	999 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AAD ANTR
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

060 09266-841-022-5



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-073802- -00000-0000

Fecha: 2010-06-18 17:01:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 237

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTI

☐ 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 INVENCION 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 ☐



020
Bogotá D.C.,

Director(a)
LUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
poderado(a) y/o Representante de
ERCK PATENT GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	10 73802
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/009970
	Fecha inicio fase nacional	21/12/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	11156
	Folios	1

Enviando en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Úmplase
Bogotá DC,

07 SET. 2010

LIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

dpall