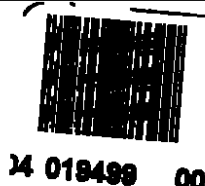


PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Indicación : 04019499 00000000 Folios: 135
 Fecha (APP): 2004-03-03 17:03:14
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

S LICITANTE
(71)

Nombre: PHARMACIA ITALIA S.P.A.

Dirección: Via Robert Koch, 1.2,
I-20152 Milan, Italia.

Nacionalidad o Domicilio: Milan , Italia

Lugar de Constitución: Italia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.E. ☐ Otro ☐
C.C. ☐ NIT ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: PULICI, Maurizio

Dirección: Via T. Spert, 31, I-20040 Caponago (Milano).

Nacionalidad o Domicilio: ITALIA

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP02/08544Fecha: Julio 30, 2002Publicación Internacional No. WO 03/014090 A1Fecha: Febrero 20, 2003

⑥

Título (54) "DERIVADOS ACTIVOS DE AMINO-FTALAZINONA COMO INHIBIDORES DE QUINASA, PROCESO PARA SU PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 237/32A61K31/495

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

07-08-01

(31) Número de Solicitud

09/922,729

⑨

Comprobante de Pago No. 04-0.894**Fecha:** Febrero 9, 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04019499 00000000 Folios: 135
Fecha (MB): 2004-03-03 17:03:14
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176039-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 9,894
FECHA : FEBRERO 9 DE 2004

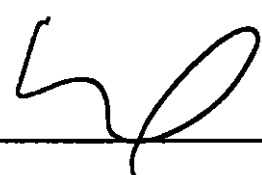
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21914404	09/02/2004	7,490,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

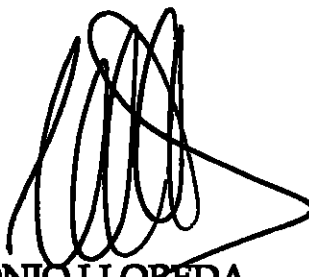
SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN ITALIANO
(traducción de sellos)

(Apostille n. 2055)



Dra. GRAZIA SCARPONI
NOTARIO
20123 MILAN - Via Stampa, n. 15.
Codlgo Fiscal : SCB GRZ 38R47 H501V

AUTENTICACION DE FIRMA

== Certifico yo suscrita Dra. GRAZIA SCARPONI, Notario en Milàn e inscrita al Colegio Notarial de Milàn, verdadera y autèntica la firma puesta al respaldo y en mi presencia, previa renuncia con mi consentimiento a la asistencia de testigos, de la Señora VERONELLI PAOLA, nacida en Milàn el 17 de diciembre de 1945 y domiciliada al efecto en la sede social, empleada, en su calidad de apoderado de la Sociedad "PHARMACIA ITALIA S.p.A." con sede en Milàn, Via Robert Koch n. 1.2, investida de los necesarios poderes.

De su identidad personal, calidad y poderes yo Notario estoy segura.

Declaro, además, yo Notario, de conocer el Idioma Inglés y que el texto en italiano corresponde al texto en inglés.

== Milàn, 13 de marzo de 2002.

(fdo.) Grazia Scarponi, Notario (hay sello)

" APOSTILLE "

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. Pais :

ITALIA

el presente acto público

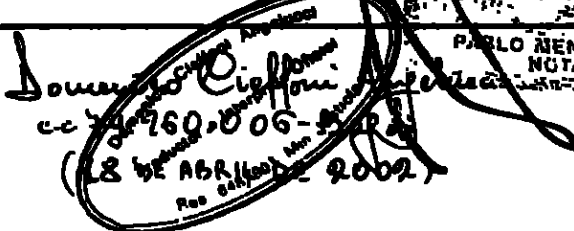
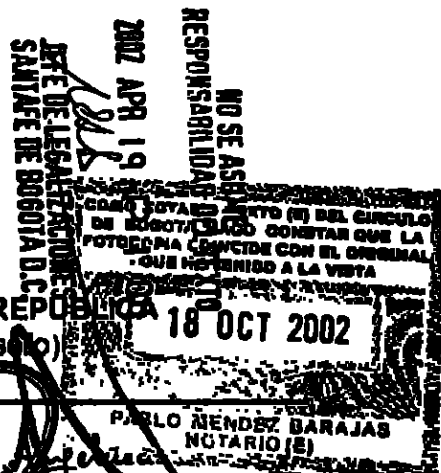
2. ha sido firmado por Grazia Scarponi,
3. Agente en calidad de Notario en Milàn,
4. esta' refrendado con el sello notarial,

certificado

5. en Milàn..... - 6. El 18 de marzo de 2002,
7. por la oficina del Ministerio Público,
8. bajo el número 2055 AP,
9. y esta' refrendado con el sello de Estado.

===== EL SUSTITUTO PROCURADOR DE LA REPUBLICA
(fdo.) Dra. Ada Rizzi. (hay sello)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
444287
Domenico Ciarfoni
COYA FIRMADA PARECE EN EL
DOCUMENTO ENSEÑAR EN LA
LAS FUNCIONES INDICADAS



ITALIA
Los abajo firmados, PHARMACIA S.P.A., una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Italia,

con domicilio en

Milán Via Robert Koch, 1.2., Italia,

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado Milan, Marzo 13 de 2002

The undersigned, PHARMACIA ITALIA S.P.A., a corporation organized and existing under the laws of

Italy

of

Milan, Via Robert Koch, 1.2
Italy,

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

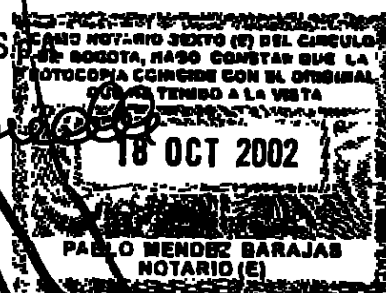
Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this MILAN, MARCH 13th, 2002

PHARMACIA ITALIA S.P.A.

Paola Vera Pi
En calidad de
Ejecutiva General



FORMAT DE DIGITALIZACION

RELACION DE ANEXOS

R

Royal Technologies S.A.

Integración Cultural y Tecnológica S. de RL de CV

Expediente No

04019499

No de Folio

Item

No de unidades

✓

1

CD

2

DVD

3

REVISTA

4

LIBRO

5

PERIODICO

6

DISQUETES

✓

7

SOBRE DE MANILA

✓

8

SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA

9

SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO

10

OTROS:

Observaciones:

Vacio

7

Folio 7. Arte Final

Folio 8. Extracto
Publicacion

Folio 9. Extracto Tarjeta Autor

Folio 10. Tarjeta Tematica

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/08544
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D237/32 C07D237/34 C07D401/06 C07D405/14 C07D405/12 C07D409/06 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Internal, WPI Dato, PAJ, CHEM ABS Dato, BEILSTEIN Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 98 35958 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH; CIBA GEIGY AG (CH); TRAXLER PETER (C) 20 de Agosto de 1998 (1998-08-20) citado en la solicitud 1-oxo-4'-piridil-(4)-metil-7-amino-1,2-dihidroftalazina en la página 59, párrafo 32A reivindicaciones 1, 12-15	11
Y	EP 0 600 831 A (CIBA GEIGY AG) 8 de Junio de 1994-06-08) citado en la solicitud reivindicaciones 1, 24	1, 36-38
Y	EP 0 600 831 A (CIBA GEIGY AG) 8 de Junio de 1994-06-08) citado en la solicitud reivindicaciones 1, 24	1,36-38
X	GB 871 753 A (CIBA LTD) 28 de Junio de 1961 (1961-06-28) 1-oxo-4'-piridil-(4)-metil-7-amino-1,2-dihidroftalazina en la página 3, líneas 51-53 ---	11, 36
-/-		
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 13 de Noviembre de 2002	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 02/12/2002	
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Bérillon, L	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

**Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/08544**

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	JP 09 061961 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD) Marzo 7 de 1997 (1997-03-07) citado en la solicitud compuestos I-38 e I-39 _____	11

10⁴³

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/08544

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	9835958	A	20-08-1998	AU	731852	B2	05-04-2001
				AU	6621898	A	08-09-1998
				BR	9807685	A	21-03-2000
				CN	1251097	T	19-04-2000
				CZ	9902853	A3	17-11-1999
				WO	9835958	A1	20-08-1998
				EP	0970070	A1	12-01-2000
				HU	0001046	A2	28-04-2001
				JP	2001508800	T	03-07-2001
				NO	993888	A	11-10-1999
				NZ	337064	A	27-04-2001
				PL	335113	A1	10-04-2000
				SK	109699	A3	13-03-2000
				TR	9901953	T2	21-10-1999
				US	6258812	B1	10-07-2001
				US	2002091261	A1	11-07-2002
				ZA	9801155	A	13-08-1998
EP	0600831	A	08-06-1994	AU	5184293	A	09-06-1994
				CA	2109992	A1	28-05-1994
				CN	1095714	A	30-11-1994
				EP	0600831	A1	08-06-1994
				JP	6228108	A	16-08-1994
				ZA	9308847	A	27-05-1994
GB	871753	A	28-06-1961	BE	567431	A	
				DE	1061788	B	23-07-1959
JP	09061961	A	07-03-1997	NINGUNA			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/08544

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D237/32 C07D237/34 C07D401/06 C07D405/14 C07D405/12 C07D409/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, MPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 35958 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;CIBA GEIGY AG (CH); TRAXLER PETER (C) 20 August 1998 (1998-08-20) cited in the application 1-oxo-4-'pyridyl-(4)-methyl-7-amino-1,2-dihydrophthalazine on page 59; paragraph 32A	11
Y	claims 1,12-15	1,36-38
Y	EP 0 600 831 A (CIBA GEIGY AG) 8 June 1994 (1994-06-08) cited in the application claims 1,24	1,36-38
X	GB 871 753 A (CIBA LTD) 28 June 1961 (1961-06-28) 1-oxo-4-'pyridyl-(4)-methyl-7-amino-1,2-dihydrophthalazine on page 3, lines 51-53	11,36
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of item C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 November 2002		Date of mailing of the international search report 02/12/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5516 Palantien 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-8040. Tx. 31 881 apo nl. Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bérillon, L

25
12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/08544

C.(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 09 061961 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD) 7 March 1997 (1997-03-07) cited in the application compounds I-38 and I-39 _____	11

76
13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08544

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9835958	A	20-08-1998	AU 731852 B2	05-04-2001
			AU 6621898 A	08-09-1998
			BR 9807685 A	21-03-2000
			CN 1251097 T	19-04-2000
			CZ 9902853 A3	17-11-1999
			WO 9835958 A1	20-08-1998
			EP 0970070 A1	12-01-2000
			HU 0001046 A2	28-04-2001
			JP 2001508800 T	03-07-2001
			NO 993888 A	11-10-1999
			NZ 337064 A	27-04-2001
			PL 335113 A1	10-04-2000
			SK 109699 A3	13-03-2000
			TR 9901953 T2	21-10-1999
			US 6258812 B1	10-07-2001
			US 2002091261 A1	11-07-2002
			ZA 9801155 A	13-08-1998
EP 0600831	A	08-06-1994	AU 5184293 A	09-06-1994
			CA 2109992 A1	28-05-1994
			CN 1095714 A	30-11-1994
			EP 0600831 A1	08-06-1994
			JP 6228108 A	16-08-1994
			ZA 9308847 A	27-05-1994
GB 871753	A	28-06-1961	BE 567431 A	
			DE 1061788 B	23-07-1959
JP 09061961	A	07-03-1997	NONE	

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Febrero 20 de 2003 (20.02.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 03/014090 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 237/32,
237/34, 401/06, 405/14, 405/12, 409/06

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/08544 ✓

(22) Fecha de Registro Internacional: Julio 30 de 2002 (30.07.2002)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

09/922,729

Agosto 7 de 2001 (07.08.2001)

US

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto (Estados Unidos de América): PHARMACIA ITALIA S.P.A.² [IT/IT]; Via Robert Koch, 12, I-20152 Milano (IT).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): PULICI, Maurizio [IT/IT]; Via T. Speri, 31, I-20040 Caponago (Milano) (IT).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración según la Regla 4.17:

- en cuanto a la facultad del solicitante para reivindicar la prioridad de la primera solicitud (Regla 4.17 (iii)) para todas las designaciones

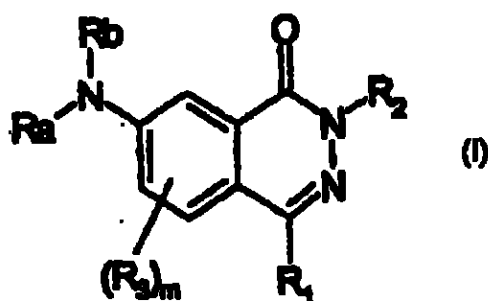
Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Gúas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS ACTIVOS DE AMINO-FTALAZINONA COMO INHIBIDORES DE QUINASA, PROCESO PARA SU PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN"

WO 03/014090 A1



(57) Resumen: Se revelan compuestos que son derivados de amino-ftalazinona de acuerdo con la fórmula 1 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con composiciones farmacéuticas que los comprenden; estos compuestos o composiciones son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad alterada de la proteína quinasa tales como cáncer, desórdenes de proliferación de células, enfermedad de alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes y desórdenes neurodegenerativos.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 February 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/014090 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 237/32,
237/34, 401/06, 405/14, 405/12, 409/06

(21) International Application Number: PCT/EP02/08544

(22) International Filing Date: 30 July 2002 (30.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/922,729 7 August 2001 (07.08.2001) USCZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KI, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Burmese patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Applicant (for all designated States except US): PHAR-
MACIA ITALIA S.P.A. [IT/IT]; Via Robert Koch, 1.2,
I-20152 Milano (IT).

Declaration under Rule 4.17:

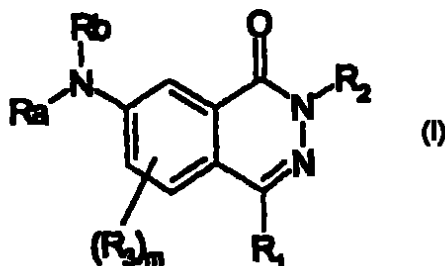
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): PULICI, Maurizio
[IT/IT]; Via T. Speri, 31, I-20040 Caponago (Milano) (IT).

Published:

— with international search report

(81) Designated States (national): AR, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: AMINO-PHTHALAZINONE DERIVATIVES ACTIVE AS KINASE INHIBITORS, PROCESS FOR THEIR PREPA-
RATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(57) Abstract: Compounds which are amino-phthalazinone derivatives according to formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof, together with pharmaceutical compositions comprising them are disclosed; these compounds or compositions are useful in the treatment of diseases caused by and/or associated with an altered protein kinase activity such as cancer, cell proliferative disorders, Alzheimer's disease, viral infections, autoimmune diseases and neurodegenerative disorders.

WO 03/014090 A1

29
16

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 00562	PARA FUTURAS ACCIONES	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/08544	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 30/07/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07/08/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D237/32		
Solicitante PHARMACIA ITALIA S.P.A.		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>2</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 05/03/2003	Fecha de terminación de este reporte 13/06/2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 emmu d Fax: (+49-89) 2399 - 4465	Funcionario autorizado GELLIE B R Teléfono No. (+49-89) 2399 2828

5

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

20
17

Solicitud internacional No. PCT/EP 02/08544

I. Base del Reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(II) con respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación industrial.

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como se define en al menos alguna de las reivindicaciones no parece cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del PCT, esto es, no parece ser novedosa y/o involucrar un nivel inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y la correspondiente reivindicación citada).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 00562	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 02/08544	International filing date (day/month/year) 30/07/2002	Priority date (day/month/year) 07/08/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D237/32		
Applicant PHARMACIA ITALIA S.P.A.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the report
 - II ☐ Priority
 - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05/03/2003	Date of completion of this report 13/06/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

**DERIVADOS ACTIVOS DE AMINO-FTALAZINONA COMO INHIBIDORES
DE QUINASA, PROCESO PARA SU PREPARACION Y COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se revelan compuestos que son derivados de amino-ftalazinona de acuerdo con la fórmula 1 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con composiciones farmacéuticas que los comprenden; estos compuestos o composiciones son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad alterada de la proteína quinasa tales como cáncer, desórdenes de proliferación de células, enfermedad de alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes y desórdenes neurodegenerativos.

DERIVADOS ACTIVOS DE AMINO-FTALAZINONA COMO INHIBIDORES DE QUINASA, PROCESO PARA SU PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

La presente invención está relacionada con los derivados activos de amino-ftalazinona como inhibidores quinasa y, más en particular, a los derivados de 7-amino-ftalazin-1-ona, con el proceso para su preparación, con las composiciones farmacéuticas que los contienen y con su uso como agentes terapéuticos, especialmente en el tratamiento de enfermedades relacionadas con proteína quinasa sin regulación.

El mal funcionamiento de la proteína quinasa (Pks) es el sello de numerosas enfermedades. Una gran participación de oncogénicos y proto-oncogénicos involucrados en cánceres humanos se codifican por Pks. Las actividades mejoradas de Pks también implican muchas enfermedades no malignas como la hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares blandas asociada con arteroesclerosis, fibrosis pulmonar, artritis glomerulonefritis y estenosis y restenosis postquirúrgica.

Pks también están involucradas con condiciones inflamatorias y en la multiplicación de virus y parásitos. Pks también puede jugar un papel importante en la patogénesis y desarrollo de los desórdenes neurodegenerativos.

Para una referencia general del mal funcionamiento de POKs o disregulación, ver por ejemplo, la opinión actual en Chemical Biology 1999,

2 28 22
3, 459-465.

Un objeto de esta invención es proveer compuestos que sean útiles en terapia como agentes contra una gran cantidad de enfermedades, causadas y/o asociadas a una actividad irregular de la proteína quinasa.

Otro objeto es proveer compuestos que estén dotados con múltiples proteínas quinasa que inhiban la actividad.

Los inventores presentes ahora han descubierto que algunos derivados de 7-amino-ftalazin-1-ona, de aquí en adelante llamados en forma corta como derivados de amino-ftalazinona o amino-ftalazinonas, están dotados con múltiples proteínas quinasa que inhiben la actividad, y son de este modo útiles en terapia para el tratamiento de enfermedades asociadas con proteínas quinasas disreguladas.

Más específicamente, las amino-ftalazinonas de esta invención son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres incluyendo, pero sin limitarse a: carcinoma tales como el de vejiga, seno, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pequeñas células del pulmón, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinomas de células escamosas, tumores hematopoiéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, Linfoma de células T, linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células capilares (hairy) y linfoma de Burkett; tumores hematopoiéticos de lineage mieloida, incluyendo laucemia mielogenosa crónica y aguda, síndrome mielodisplástico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenchimal, incluyendo

fibrosarcoma y rabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoxantoma, cancer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Debido al papel clave de las Pks en la regulación de proliferación celular, estos amino-ftalazinonas también son útiles en el tratamiento de una variedad de desordenes de proliferación de células tales como, por ejemplo, inicio de hiperplasia de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares blandas asociada con arteroesclerosis, fibrosis pulmonar, artritis glomerulonefritis y estenosis y restenosis postquirúrgica.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, como se sugiere por el hecho que cdk5 está relacionada con la fosforilación de la proteína Tau (J. Biochem., 117, 741-749, 1995).

Los compuestos de esta invención, como moduladores de apoptosis, también pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, infecciones virales, prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con el VIH, enfermedades autoinmunes y desordenes neurodegenerativos.

Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles para inhibir la angiogénesis y metástasis del tumor.

Los compuestos de esta invención son útiles como inhibidores de quinasa

ciclino dependientes (cdk) y también como inhibidores de otras proteínas quinasa como por ejemplo, proteínas quinasa c en diferentes isoformas, et, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora *, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, VEGF-R, PI3K, quinasa suero, Scr, Abl, Akt, ILK, MK-2, Cdc7, Nek, y de esta forma ser efectivos en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteínas quinasas.

Algunos derivados de amino-ftalazinona y amino-ftalazinediona son conocidos en la técnica como intermediarios químicos, como agentes terapéuticos, e incluso como inhibidores de proteína quinasa.

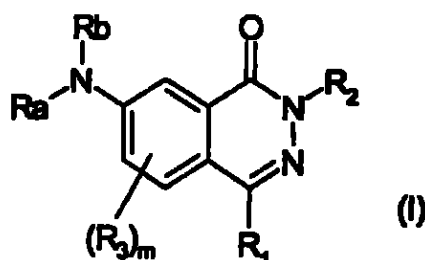
Como un ejemplo, los compuestos N-[3-[2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxi]propil]-N'-(3,4-dihidro-4-oxo-6-ftalazinil)-urea y 2-[2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxi]propil]-N-(3,4-dihidro-4-oxo-6-ftalazinil)-butanamida son revelados como agentes formadores de imágenes de desarrollo de calor, en JP-A-09061961 por Heisei.

El compuesto N-[3,4-dihidro-3-[4-[4-(1-naftalenil)-1-piperazinil]butil]-4-oxo-6-ftalazinil]-acetamida es revelado en JP-A-10287658 por Heisei como un agente serotoninérgico/dopaminérgico.

Los compuestos N-[3,4-dihidro-4-oxo-1-(4-piridinilmetil)-6-ftalazinil]-acetamida y N-[3,4-dihidro-4-oxo-1-(4-piridinilmetil)-6-ftalazinil]-2,2,2-trifluoroacetamida son revelados en WO 98/35958 por Novartis, como intermediarios sintéticos para la preparación de anilino-ftalazinas, como inhibidores de tirosina quinasa receptor VEGF.

Adicional a lo anterior, los derivados de ftalazinediona y ftalazinona que portan grupos amino sustituidos en ambas posiciones 6 y 7 del anillo como por ejemplo el 7-(ciclohexilamino)-6-fenilamono-1(2H)-ftalazinona y 6,7-bis(fenilamino)-1(2H)-ftalazinona, son revelados en EP-A-600831 por Ciba-Geigy como inhibidores de proteína quinasa.

En consecuencia, la presente invención provee un método para tratar las enfermedades causadas y/o asociadas con una actividad alterada de proteína quinasa, por medio de la administración a un mamífero en necesidad de este, de una cantidad de un derivado de amino-ftalazinona representado por la formula I.



en donde

Ra y Rb son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo, opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ o alquilo C₁-C₈ cicloalquilo, arilo, alquilo C₁-C₈ arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o alquilo C₁-C₈ heterociclil con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o que alguno de Ra o Rb es hidrógeno o un grupo susituido opcionalmente de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y el otro es un grupo seleccionado de -COR', -CONHR', -COOR' o -SO₂R', en donde R' es hidrogeno u un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclil o heterociclilalquil, como se expuso anteriormente;

R_1 es un grupo de formula $-CHR_4R_5$ donde R_4 y R_5 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente, seleccionado de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 o alquilo C_1-C_6 cicloalquilo, arilo, alquilo C_1-C_6 arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o alquilo C_1-C_6 heterociclil con de 1 a 3 heteroatomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o R_1 es un grupo de formula $-NHR'$, $-NR'COR''$, $-NR'CONHR''$ o $-NR'SO_2R''$, donde R' tiene los significados anteriores diferentes de hidrogeno, y R'' es hidrógeno o tiene los significados expuestos anteriormente para R' ;

R_2 es un átomo de hidrogeno o es un grupo, opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 o alquilo C_1-C_6 cicloalquilo, arilo, alquilo C_1-C_6 arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o alquilo C_1-C_6 heterociclil con. de 1 a 3 heteroatomos seleccionados entre nitrogeno, oxigeno o azufre;

Cualquier R_3 , colocado en una o más de las posiciones libres 5, 6 y 8 del anillo ftalazinona es, independientemente de cada uno, halógeno, nitro, carboxi, ciano, o un grupo opcionalmente sustituido adicionalmente y seleccionado de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 cicloalquilo, arilo, alquilo C_1-C_6 arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o alquilo C_1-C_6 heterociclil con de 1 a 3 heteroatomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o R_3 es un grupo seleccionado entre $-COR'$, $-CONHR'$, $-SO_2R'$, $-NR'R''$, $-NR'COR''$, $-NR'CONHR''$ o $-NR'SO_2R''$, donde R' y R'' son iguales o diferentes, hidrogeno o un grupo como se expuso anteriormente; m es 0 o un entero de 1 a 3;

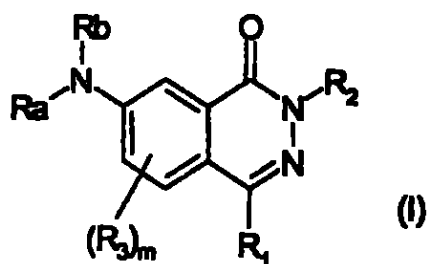
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En una realización preferida del método descrito previamente, la enfermedad causada y/o asociada con una actividad de proteína quinasa alterada es seleccionada del grupo consistente en cáncer, desordenes proliferativos celulares, enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes y desordenes neurodegenerativas.

Los tipos específicos de cáncer que se pueden tratar incluyen carcinoma, carcinoma de célula escamosa, tumores hematipoieticos de mieloides o linaje linfoides, tumores de origen mesenchymal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoxantoma, cancer folicular tiroide y sarcoma de Kaposi.

En otra realización preferida del método descrito anteriormente, el desorden proliferativo de célula es seleccionado de un grupo consistente de hiperplasia de próstata benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares blandas asociada con arteroesclerosis, fibrosis pulmonar, artritis glomerulonefritis y estenosis y restenosis post quirúrgicas.

La presente invención provee adicionalmente un derivado de amino-ftalazinona representado por la formula I.



donde

Ra y Rb son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo, opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ o alquilo C₁-C₆ cicloalquilo, arilo, alquilo C₁-C₆ arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o alquilo C₁-C₆ heterociclil con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o que alguno de Ra o Rb es hidrógeno o un grupo susituido opcionalmente de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, y el otro es un grupo seleccionado de -COR', -CONHR', -COOR' o -SO₂R', en donde R' es hidrogeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclil o heterociclilalquil, como se expuso anteriormente;

R₁ es un grupo de formula -CHR₄R₅ donde R₄ y R₅ son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente, seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ o alquilo C₁-C₆ cilcoalquilo, arilo, alquilo C₁-C₆ arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o alquilo C₁-C₆ heterociclil con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o R₁ es un grupo de formula -NHR', -NR'COR'', -NR'CONHR'' o -NR'SO₂R'', donde R' tiene los significados anteriores diferentes de hidrogeno, y R'' es hidrógeno o tiene los significados expuestos anteriormente para R';

R_2 es un átomo de hidrogeno o es un grupo, opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 o alquilo C_1-C_6 cicloalquilo, arilo, alquilo C_1-C_6 arilo, heterocilcil de 5 a 7 miembros o alquilo C_1-C_6 heterocilcil con 1 a 3 heteroatomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

Cualquier R_3 , colocado en una o más de las posiciones libres 5, 6 y 8 del anillo ftalazinona es, independientemente de cada uno, halógeno, nitro, carboxi, ciano, o un grupo opcionalmente sustituido adicionalmente y seleccionado de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 cicloalquilo, arilo, alquilo C_1-C_6 arilo, heterocilcil de 5 a 7 miembros o alquilo C_1-C_6 heterocilcil con 1 a 3 heteroatomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o R_3 es un grupo seleccionado entre $-COR'$, $-CONHR'$, $-SO_2R'$, $-NR'R''$, $-NR'COR''$, $-NR'CONHR'$ o $-NR'SO_2R''$, donde R' y R'' son iguales o diferentes, hidrogeno o un grupo como se expuso anteriormente; m es 0 o un entero de 1 a 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

excluyendo los compuestos N-[3,4-dihidro-4-oxo-1-(4-piridinilmetil)-6-ftalazinil]-acetamida y N-[3,4-dihidro-4-oxo-1-(4-piridinilmetil)-6-ftalazinil]-2,2,2-trifluoro-acetamida.

Los compuestos de la formula (I), objeto de la presente invención, puede tener átomos de carbono asimétricos y por lo tanto puede existir ya sea como mezclas racémicas o como isómeros racémicos individuales.

En consecuencia, todos los isómeros posibles y su mezclas tanto de los metabolitos y los bio-precursores farmacéuticamente aceptables (de otra forma referidos como pro-fármacos) de los compuestos de la formula (I), así como cualquier método terapéutico de tratamiento que los incluya, están

también dentro del alcance de la presente invención.

Como se usa aquí, y a menos que se especifique de otra forma, con el término átomo de halógeno, nos referimos a átomos de cloro, bromo, flúor o yodo.

Con el término alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado nos referimos a grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

Con el término cicloalquilo C_3-C_6 nos referimos a un grupo como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, cinclopentilo o ciclohexilo.

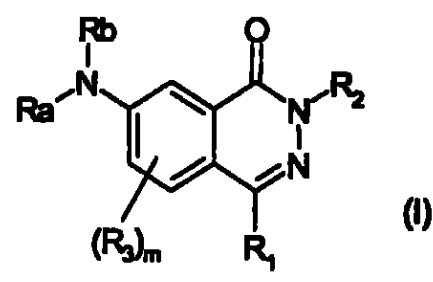
Con el término arilo nos referimos a mono-, bi- o poli- tanto carboxílico como hidrocarburo heterocíclico de 1 a 4 mitades de anillo, fusionadas entre sí o enlazadas por enlaces simples, en donde al menos uno de los anillos carboxicíclico o heterocíclico es aromático.

Ejemplos no limitantes de grupos arilo son por ejemplo fenilo, indanilo, bifenilo, α - o β -naftilo, fluorenilo, 9,10-dihidroantracenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, imidazopiridilo, 1,2-metilenedioxifenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirrolil-fenilo, furilo, fenil-furilo, benzotetrahidrofuranilo, oxazolilo, isoxalolilo, pirazolilo, cromenilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, isoindolinil-fenil, quinolinilo, isoquinolinilo, 2,6-difenil-piridill, uinoxalinilo, pirazinil, fenil-quinolinilo, benzofurazanilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo y similares.

Con el término heterociclil de 5 a 7 miembros, de ahí que incluyen grupos heterocíclicos aromáticos también referidos como grupos arilo, adicionalmente nos referimos a carbociclo de 5 a 7 miembros saturados o parcialmente insaturados en donde uno o más átomos de carbono son reemplazados por 1 a 3 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre,

Además de los grupos heteroarilo anteriores, ejemplos adicionales de grupos heterociclil de 5 a 7 miembros, opcionalmente benzocondensados o adicionalmente sustituidos son 1,3-dioxolano, pirano, pirrolidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano, azepina, diazepina y similares.

De acuerdo a la presente formula (I), es claro para el experto que cuando m es 0 no hay grupos R_3 o, en otras palabras, las posiciones 5, 6 y 8 del anillo ftalazinona, según el sistema numérico siguiente, no están sustituidos o están sustituidos con hidrógeno



Asimismo, cuando m es 1 o 2, uno o dos sustituyentes de R_3 , iguales o diferentes entre si, están presentes en una o dos de las posiciones 5, 6 u 8; finalmente, cuando m es 3, todas las posiciones disponibles 5, 6 y 8 están ocupadas por grupos R_3 , iguales o diferentes, como se indicó anteriormente.

Según los significados anteriores dados a los sustituyentes Ra, Rb, R', R'', R₂, R₃, R₄ y R₅, cualquiera de los grupos anteriores puede opcionalmente ser sustituidos adicionalmente en cualquiera de las posiciones libres por uno o más grupos, por ejemplo de 1 a 6 grupos seleccionados de: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), carboxi, ciano, alquilo, alquilo perfluorinado, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, grupos amino y derivados de estos como por ejemplo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, ureido, alquilureido arilureido; grupos carbonilamino y derivados de estos, tales como por ejemplo formilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino; grupos hidroxilo y derivados de estos como por ejemplo alcoxi, ariloxy, alquilcarboniloxy, arilcarboniloxy, cicloalquenoiloxy o alquilideneaminoxy; grupos carbonilos y derivados de estos tales como alquilcarbonil, arilcarbonil, alcoxicarbonil, ariloxycarbonil, cicloalquiloxyarbonil, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil; derivados sulfurados tales como alquiltio, ariltio, alquilsulfonil, arilsulfonil, alquilsulfinil, arilsulfinil, arilsulfoniloxy, aminosulfonil, alquilaminosulfonil o dialquilaminosulfonil.

A su tiempo, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores pueden adicionalmente ser sustituidos por uno o más de los grupos mencionados previamente.

Dentro de estos últimos grupos, y a menos que se especifique de otra forma en la presente descripción, el término alquilo perfluorinado se refiere a grupos alquilo C1-C6 lineales o ramificados como se definió anteriormente, en donde más de un átomo de hidrógeno es reemplazado por átomos de flúor. Ejemplo de grupos alquilo perfluorinados son por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-

hexafluoropropil-2-il y similares.

Con el término alquenilo o alquinilo nos referimos a alquenilo C_2-C_8 lineal o ramificado o grupo alquinilo tal como por ejemplo vinilo, alilo, isopropenilo, 1-,2- o 3-butenilo, isobutilenilo, hexenilo, etinilo, 1- o 2-propinilo, butinilo y similares.

De los anteriores, es claro para el experto que nombrar por ejemplo cicloalquilalquilo, arilalquilo, heterociclilalquil, alcoxi, alquiltio, ariloxi, arilalcoxi, heterocicliloxi, heterociclilalcoxi, alquilcarboniloxi y similares, tiene que referirse como se interpreta convencionalmente desde las parte de las cuales se deriva.

Como ejemplo, el término heterociclil-alcoxi permanece para un grupo alcoxi (ej. alquil-oxi) adicionalmente sustituido por un grupo heterocíclico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Formula (I) son las sales de adición de ácidos con orgánicos e inorgánicos, ej., ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maléico, tartárico, cítrico, benzóico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico; así como las sales con bases orgánicas e inorgánicas, ej., metales alcalinos o alcalinoterreos, especialmente hidróxidos de sodio, potasio, calcio o magnesio, carbonatos o bicarbonatos, aminas acíclicas o cíclicas, preferiblemente metiplaca, etiplaca, dietiplaca, trietiplaca o piperidina.

Una primera clase de compuestos preferidos de la invención está

representada por los compuestos de la Formula (I) en donde uno entre Ra o Rb es un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado opcionalmente sustituido y el otro es un grupo -COR' en donde R' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aril, arilalquilo, heterociclilo o heteociclilalquilo, como se estableció anteriormente, y R₁, R₂, R₃ y m son como se definió antes.

Más preferiblemente, dentro de esta clase, están los compuestos de la Formula (I) en donde R₁ es un grupo -CHR₄R₅ en donde R₄ y R₅ son como se definió anteriormente, R₂ es hidrógeno y m es 0.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los compuestos de la formula (I) en donde alguno de Ra o Rb es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado opcionalmente sustituido y el otro es un grupo -CONHR' donde R' es un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, como se expuso anteriormente, y R₁, R₂, R₃ y m son como se definió antes.

Más preferiblemente, dentro de esta clase se encuentran los compuestos de la formula (I) donde R₁ es un grupo -CHR₄R₅ en donde R₄ y R₅ son como se definió anteriormente, R₂ es hidrógeno y m es 0.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los compuestos de la formula (I) en donde alguno de Ra o Rb es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado opcionalmente sustituido y el otro es un grupo -COOR' donde R' es un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, arilo, arilarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, como se expuso anteriormente, y R_1 , R_2 , R_3 y m son como se definió antes.

Más preferiblemente, dentro de esta clase se encuentran los compuestos de la formula (I) donde R_1 es un grupo $-\text{CHR}_4\text{R}_5$ en donde R_4 y R_5 son como se definió anteriormente, R_2 es hidrógeno y m es 0.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los compuestos de la formula (I) en donde alguno de R_a o R_b es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado opcionalmente sustituido y el otro es un grupo $-\text{SO}_2\text{R}'$ donde R' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, como se expuso anteriormente, y R_1 , R_2 , R_3 y m son como se definió antes.

Más preferiblemente, dentro de esta clase se encuentran los compuestos de la formula (I) donde R_1 es un grupo $-\text{CHR}_4\text{R}_5$ en donde R_4 y R_5 son como se definió anteriormente, R_2 es hidrógeno y m es 0.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los compuestos de la formula (I) en donde R_a o R_b son átomos de hidrógeno y R_1 , R_2 , R_3 y m son como se definió antes.

Más preferiblemente, dentro de esta clase se encuentran los compuestos de la formula (I) donde R_1 es un grupo $-\text{CHR}_4\text{R}_5$ en donde R_4 y R_5 son como se definió anteriormente, R_2 es hidrógeno y m es 0.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención está representada por

los compuestos de la formula (I) en donde alguno de Ra o Rb es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente seleccionado de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, como se expuso anteriormente, y R₁, R₂, R₃ y m son como se definió antes.

Más preferiblemente, dentro de esta clase se encuentran los compuestos de la formula (I) donde R₁ es un grupo -CHR₄R₅ en donde R₄ y R₅ son como se definió anteriormente, R₂ es hidrógeno y m es 0.

Ejemplos específicos de los compuestos preferidos de la formula (I) de la invención, opcionalmente en forma de sales farmacéuticamente aceptables son:

1. Metil ester ácido 4-(4-oxo-6-propionilamino-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil)-benzoico;
2. Metil ester ácido 4-[4-oxo-6-(4-trifluorometil-benzoilamino)-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;
3. Metil ester ácido 4-[6-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;
4. Metil ester ácido 4-[6-(3,4-dimetoxi-benzoilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;
5. Metil ester ácido 4-[6-ciclopentil-propionilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;
6. Metil ester ácido 4-[4-oxo-6-(2-propil-pentanoilamino)-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;
7. Metil ester ácido 4-[4-oxo-6-[3-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;

8. Metil ester ácido 4-{6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil}-benzoico;
9. Metil ester ácido 4-[4-oxo-6-[3-p-tolil-ureido]-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;
10. Metil ester ácido 4-{6-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil}-benzoico;
11. Metil ester ácido 4-{6-[3-(3-dicloro-fenil)-ureido]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil}-benzoico;
12. Metil ester ácido 4-[4-oxo-6-(3-piridin-3-il-ureido)-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;
13. Metil ester ácido 4-(6-amino-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil)-benzoico;
14. N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
15. N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
16. Acido furan-2-carboxílico-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
17. N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3,4-dimeoxi-benzamida;
18. N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida;
19. Acido -2-propil-pentanóico [1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
20. 1-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
21. 1-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
22. 1-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;
23. 1-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-

fenil)-urea;

24. 1-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;

25. 1-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-urea;

26. 7-amino-4-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-2H-ftalazin-1-ona;

27. N-(1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-propionamida;

28. N-(1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-4-trifluorometil-benzamida;

29. Acido furan-2-carboxílico {1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il}-amida;

30. N-(1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3,4-dimetoxi-benzamida;

31. N-(1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-ciclopentil-propionamida;

32. acido 2-propil-pentanoico {1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il}-amida;

33. 1-[1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;

34. 1-[1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;

35. 1-[1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;

36. 1-[1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

37. 1-[1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;

38. 1-[1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-

urea;

39. 7-amino-4-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-2H-ftalazin-1-ona;

40. N-[4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;

41. N-[4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;

42. Acido furan-2-carboxílico (4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida;

43. N-[4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3,4-dimetoxi-benzamida;

44. N-[4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-pronionamida;

45. acido 2-propil-pentanoico (4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida;

46. 1-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;

47. 1-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-(3-metoxi-fenil)-urea;

48. 1-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-p-tolil)-urea;

49. 1-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

50. 1-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;

51. 1-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-piridin-3-il-urea;

52. 7-amino-4-tiofen-3-ilmetil-2H-ftalazin-1-ona;

53. N-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;

54. N-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;

55. Acido furan-2-carboxílico [1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;

56. N-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3,4-dimetoxi-benzamida;
57. N-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida;
58. Acido-2-propil-pentanóico [1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
59. 1-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
60. 1-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-(3-metoxi-fenil)-urea;
61. 1-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;
62. 1-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
63. 1-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
64. 1-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-urea;
65. 7-amino-4-(3-metoxi-bencil)-2H-ftalazin-1-ona;
66. N-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-propionamida;
67. N-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-4-trifluorometil-benzamida;
68. Acido furan-2-carboxílico (4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida;
69. N-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3,4-dimetoxi-benzamida;
70. N-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-ciclopentil-propionamida;
71. Acido 2-propil-pentanoico (4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida;
72. 1-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
73. 1-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-(3-metoxi-fenil)-urea;
74. 1-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-p-tolil-urea;
75. 1-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
76. 1-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
77. 1-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-piridin-3-il-urea;

78. 7-amino-4-propil-2H-ftalazin-1-ona;
79. N-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
80. N-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
81. Acido furan-2-carboxílico [1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
82. N-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3,4-dimetoxi-benzamida;
83. N-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida;
84. Acido 2-propil-pentanoico [1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
85. 1-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
86. 1-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
87. 1-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;
88. 1-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
89. 1-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
90. 1-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il)-urea;
91. 7-amino-4-(3,3-dimetil-butil)-2H-ftalazin-1-ona;
92. N-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
93. N-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
94. Acido furan-2-carboxílico [4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
95. N-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3,4-dimetoxi-

- benzamida;
96. N-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida;
97. Acido 2-propil-pentanoico [4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
98. 1-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
99. 1-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-(3-metoxi-fenil)-urea;
100. 1-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;
101. 1-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
102. 1-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
103. 1-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-urea;
104. 7-amino-4-(3-fenil-propil)-2H-ftalazin-1-ona;
105. N-[4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
106. N-[4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
107. Acido furan-2-carboxílico [4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
108. Acido N-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-succinámico etil ester;
109. N-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-ciclopentil-propionamida;
110. Acido-2-propil-pentanóico (4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida;
111. 1-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;

112. 1-(3-metoxi-fenil)-3-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-urea;
113. 1-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-p-tolil-urea;
114. 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-urea;
115. 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-urea;
116. 1-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-piridin-3-il-urea;
117. 7-amino-4-piridin-3-ilmetil-2H-ftalazin-1-ona;
118. N-[4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
119. N-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
120. N-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
121. Acido-furan-2-carboxílico [1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
122. Acido N-(1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-succinámico etil éster;
123. N-(1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-ciclopentil-propionamida;
124. Acido-2-propil-pentanóico (1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida;
125. 1-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
126. 1-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
127. 1-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;
128. 1-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-

- fenil)-urea;
129. 1-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
130. 1-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-urea;
131. 7-amino-4-(4-cloro-bencil)-2H-ftalazin-1-ona;
132. N-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
133. N-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-fenil-benzamida;
134. Acido furan-2-carboxílico [1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
135. Acido N- [1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-succinámico etil éster;
136. N-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida;
137. Acido-2-propil-pentanóico [1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
138. 1-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
139. 1-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea
140. 1-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;
141. 1-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
142. 1-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
143. 1-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-urea;
144. 7-amino-4-(4-ciano-bencil)-2H-ftalazin-1-ona;
145. N-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;

146. N-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
147. Acido furan-2-carboxílico [1-(3-floro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
148. Acido N- [1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-succinámico etil éster;
149. N-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida;
150. Acido-2-propil-pentanóico [1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
151. 1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
152. 1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
153. 1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;
154. 1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
155. 1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
156. 1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-urea;
157. 7-amino-4-(3-fluoro-bencil)-2H-ftalazin-1-ona;
158. N-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
159. N-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
160. Acido furan-2-carboxílico [1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
161. Acido N-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-succinámico etil éster;

162. N-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida;
163. Acido-2-propil-pentanóico [1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
164. 1-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
165. 1-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea
166. 1-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;
167. 1-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
168. 1-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
169. 1-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-urea;
170. 7-amino-4-(3-metil-bencil)-2H-ftalazin-1-ona;
171. N-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
172. N-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
173. Acido furan-2-carboxílico [1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
174. Acido N-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-succinámico etil éster;
175. N-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida;
176. Acido-2-propil-pentanóico [1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
177. 1-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;

178. 1-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea
179. 1-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;
180. 1-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
181. 1-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
182. 1-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-urea;
183. 7-amino-4-(2,4-dicloro-bencil)-2H-ftalazin-1-ona;
184. N-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-propionamida;
185. N-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-4-trifluorometil-benzamida;
186. Acido furan-2-carboxílico (4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida;
187. Acido N-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-succinámico etil éster;
188. N-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-ciclopentil-propionamida;
189. Acido-2-propil-pentanóico (4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida;
190. 1-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
191. 1-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3-metoxi-fenil)-urea
192. 1-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-p-tolil-urea;
193. 1-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

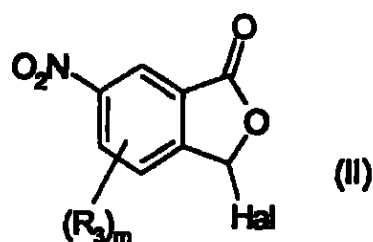
194. 1-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
195. 1-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-piridin-3-il-urea;
196. 7-amino-4-oxo-quinolin-3-ilmetil-2H-ftalazin-1-ona;
197. N-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
198. N-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
199. Acido furan-2-carboxílico [4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
200. Acido N-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-succinámico etil éster;
201. N-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida;
202. Acido-2-propil-pentanóico [4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
203. 1-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
204. 1-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea
205. 1-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;
206. 1-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
207. 1-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
208. 1-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-urea;

209. 7-amino-4-(2- trifluorometil-bencil)-2H-ftalazin-1-ona;

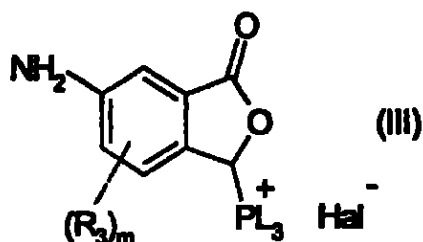
Como se expuso anteriormente, el proceso de preparación de los derivados de amino-ftalazinona de la formula (I) representa un objeto adicional a la presente invención.

Los compuestos de la formula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden de esta forma ser obtenidas por medio de un proceso que comprende:

a) Reacción de un compuesto de la formula (II)

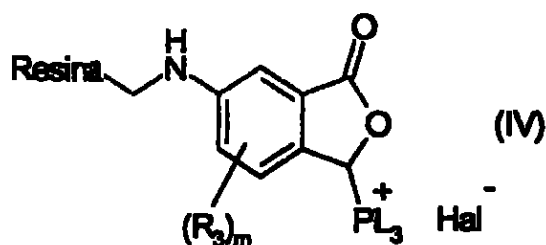


en donde R_3 y m tienen los significados reportados anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno con un derivado de fosfina apropiado (PL_3), a condiciones reductoras opcionales, para obtener un compuesto de la formula (III)



donde P es un átomo de fósforo y L son los ligandos de fosfina;

b) Reacción del compuesto de la Formula (III) con una resina CHO aldehídica, en presencia de un agente reductor apropiado, para obtener un compuesto soportado de resina de la formula (IV)

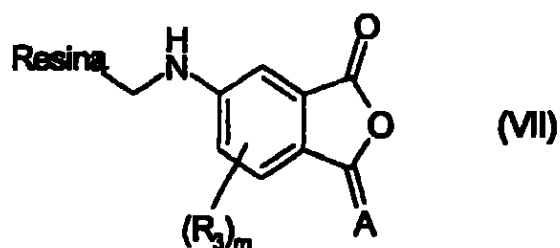


donde R_3 , m , P , L Hal y la Resina son como se definió anteriormente;

b) reacción de un compuesto de la formula (IV) con un derivado carbonilo de la formula (V) o un derivado nitroso de la formula (VI)



donde R_4 , R_5 y R' son como se definió antes, para obtener el compuesto de la formula (VII)



donde A es un grupo $=CR_4R_5$ o $=NR'$, respectivamente; y opcionalmente la reacción de un compuesto de la formula (VII) según cualquiera de los pasos alternativos d.1) o d.2) siguientes:

31 54

d.1) con uno de los derivados de la formula (VIII), (IX), (X) o (XI), a condiciones básicas opcionales,

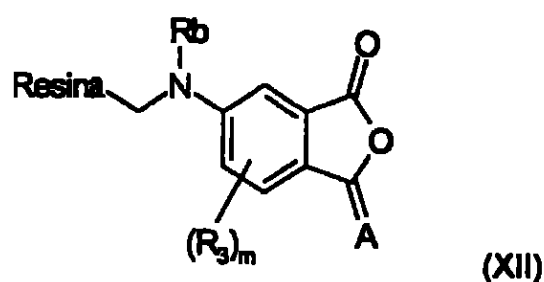
R'COZ (VIII)

R'NCO (IX)

R'OCOZ (X)

R'SO₂Z (XI)

Donde Z es un átomo de halógeno o un grupo saliente apropiado y R' es como se definió anteriormente, para obtener el compuesto de la formula (XII)



donde Rb es -COR', -CONHR', -COOR' o SO₂R', respectivamente; o

d.2) con un compuesto de la formula XIII

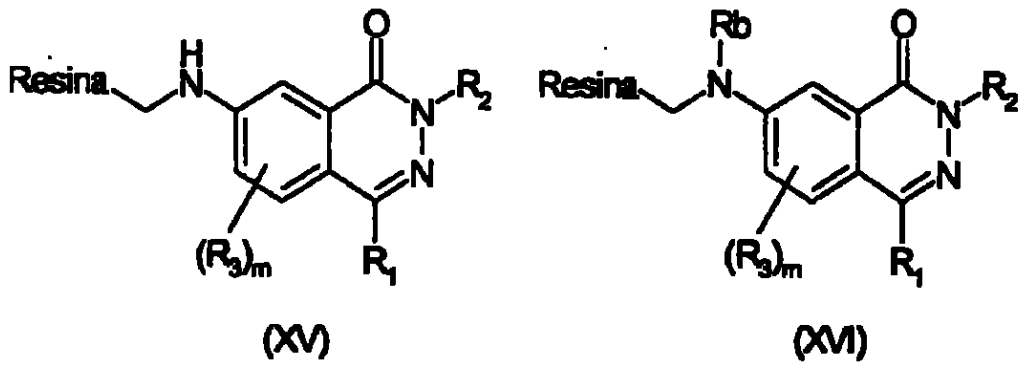
Rb-Z (XIII)

Donde Z es un átomo de halógeno y Rb es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo como se definió anteriormente, para obtener el compuesto correspondiente de la formula (XII) anterior;

e) Reacción de los compuestos obtenidos de este modo de la formula (VII) o (XII) con un derivado de hidrazina de la formula (XIV)

R₂-NH-NH₂ (XIV)

Donde R₂ es como se definió antes, para obtener los compuestos de la formula (XV) o (XVI), respectivamente:



donde R_b, R₂, R₃, m y la Resina son como se definió antes y R₁ es un grupo de la formula -CHR₄R₅ o -NHR' donde R₄, R₅ y R' son como se definió anteriormente;

f) reacción de los compuestos de la formula (XV) o (XVI) en condiciones ácidas para obtener el compuesto de la formula I y, según se desee, convertirlo en otro compuesto de la Formula I y/o en una sal farmacéuticamente aceptable de este.

El proceso anterior en un proceso análogo que puede llevarse a cabo según los métodos bien conocidos.

Es claro para un experto en la técnica que si un compuesto de la Formula (I), preparado según el proceso anterior, es obtenido como una mezcla de isómeros, su separación en isómeros simples de la Formula I, realizados con técnicas convencionales, está aún dentro del alcance de la presente invención.

Asimismo, la conversión a compuestos libres (I) de una sal de estos correspondiente, según los procedimientos conocidos por la técnica, está aún dentro del alcance de la invención.

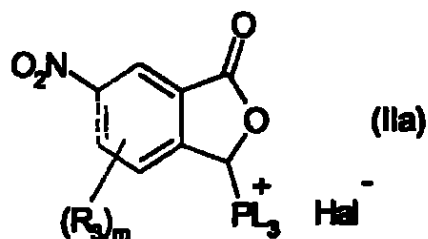
Según el paso a) del proceso, un compuesto de la formula (II) donde Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente Bromo, reacciona con un derivado de fosfina apropiado PL_3 como por ejemplo trifenilfosfina, tri-n-butilfosfina, tri-t-butilfosfina o 1,4-bis(difenilfosfino)butano.

Preferiblemente, el derivado de fosfina es trifenilfosfina PPh_3 .

La reacción puede llevarse a cabo en una variedad de solventes que por ejemplo comprenden acetato de etilo, propionato de etilo y similares, dimetilformamida, dimetilacetamida y similares; diclorometano, cloroformo y similares, acetona o acetonitrilo; se prefiere el uso de propionato de etilo. La temperatura puede variar de $20^{\circ}C$ a aproximadamente $100^{\circ}C$.

La reacción puede realizarse adicionando la fosfina a una solución del compuesto de la formula (II) o adicionando una solución de (II) a la fosfina.

Cuando se usa trifenilfosfina, el compuesto de la formula (II) se convierte directamente en el correspondiente derivado de la formula (III) llevando el grupo amino en el lugar del grupo nitro original. Alternativamente, cuando se usan reactivos PL_3 diferentes a trifenilfosfina, el compuesto de la formula (II) puede convertirse inicialmente en un derivado intermediario de la formula (IIa).



donde R_3 , m , P y L son como se definió antes, lo cual tiene que reducirse apropiadamente al compuesto de la fórmula (III).

Las condiciones de reducción a ser usadas son las usadas convencionalmente para reducir derivados nitro aromáticos a derivados de amina, y comprende el uso de agentes químicos reductores tales como dicloruro de estaño, hierro y ácido acético, zinc y ácido clorhídrico, o tricloruro de titanio.

Alternativamente, al paso de reducción puede ocurrir a condiciones de hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador apropiado, usualmente platino, paladio o paladio sobre carbón.

Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (II) se convierte convenientemente al compuesto de la fórmula (III) usando trifenilfosfina.

Según el paso b) del proceso, el compuesto de la fórmula (III) reacciona, en presencia de un agente reductor como por ejemplo, un complejo de piridina-borano, cianoborohidruro de sodio, triacetoxi borohidruro de sodio, dimetilsulfuroborano y similares, con una resina CHO aldehídica apropiada, por ejemplo, resina de poliestireno o polietilenglicol.

Preferiblemente, la resina es una resina 4-(4-formil-3-metoxifenoxi)butiril

aminometilada o 4-(4-formil-3-metoxifenoxi)butiril (NOVAGEL™).

La reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente apropiado, preferiblemente diclorometano, 2,2,2-trifluoroetanol y ácido acético, por medio de la adición de un exceso de agente de reducción, opcionalmente disuelto en el mismo solvente, directamente a la mezcla de resina y al compuesto de la formula (III), y agitándolo a una temperatura entre 0°C y 40°C aproximadamente, durante un tiempo adecuado. Como un ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo a aproximadamente 20°C y durante aproximadamente 15 horas.

Según el paso c) del proceso, el compuesto de la formula (IV) luego reacciona con un compuesto de la formula (V), o alternativamente, de la formula (VI) para obtener el derivado correspondiente de la formula (VII).

La reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada como trietilamina, diisopropilamina, piperidina, carbonato de sodio, carbonato de cesio, t-butoxido de potasio, metóxido de sodio, diazabicycloundeceno, hidróxido de potasio y similares, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase adecuado.

El compuesto de la formula (V) o alternativamente de la formula (VI) se adiciona a una suspensión del compuesto de la formula (IV) en un solvente apropiado como diclorometano, dimetil formamida, tetrahidrofurano o similares. Luego la temperatura es traída a un valor apropiado, como por ejemplo de -70°C aprox., a 40°C aprox según el electrófilo (V) o (VI), y se adiciona la base. Se lleva a cabo la agitación por un tiempo apropiado, por ejemplo, de 2 a 15 horas aproximadamente.

El producto de la formula (VII) obtenido de este modo puede adicionalmente reaccionar según cualquiera de los pasos alternativos d.1) o d.2), o procesarse directamente según el paso e).

Según el paso d.1) del proceso, en particular el compuesto de la formula (VII) reacciona con un derivado de ácido carboxílico de la formula (VIII), con un isocianato de la formula (IX), con un derivado de clorofornato de la formula (X) o con un derivado sulfonil de la formula (XI), para obtener el compuesto correspondiente de la formula (XIII) donde Rb es un grupo de formula $-\text{COR}'$, $-\text{CONHR}'$, $-\text{COOR}'$ o $-\text{SO}_2\text{R}'$, respectivamente.

Cuando se usa un compuesto de la formula (VIII), (X) o (XI), Z es preferiblemente un átomo de helógeno e, incluso más preferiblemente, un átomo de cloro. En esta instancia, el compuesto de la formula (VII) es suspendida en un solvente apropiado como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o similares, y luego se adiciona una base apropiada, como tiretiplaca, diisopropiletiplaca, carbonato de sodio o similares. El electrófilo de la formula general (VIII), (X), o (XI) es luego adicionado y la mezcla se agita de 2 a 15 horas aproximadamente, a una temperatura entre 20 y 80°C. Cuando se usa un isocianato de la formula general (IX), las condiciones de reacción son las mismas a las reportadas anteriormente excepto que la base puede no ser requerida. En el último caso se puede opcionalmente usar un catalizador como dimetilamino piridina.

Se aplican consideraciones sustancialmente análogas cuando se considera el paso d.2) del proceso donde el compuesto de la formula (VII) es

adicionalmente convertido al correspondiente derivado de amina funcionalizado de la formula (XII), de acuerdo con los métodos conocidos.

Como un ejemplo, el compuesto de la formula (VII) puede reaccionar con un derivado de la formula (XIII) donde Z es halógeno, por ejemplo bromo, y Rb es un grupo arilalquilo como el grupo bencilo, trabajando con métodos convencionales.

De acuerdo con el paso e) del proceso, el compuesto de la formula (VII) obtenido del paso c), o alternativamente, el compuesto de la formula (XII) obtenido de cualquiera de los pasos d.1) o d.2), reacciona con hidrazina o un derivado de hidrazina de la formula (XIV) para obtener los compuestos correspondientes de la formula (XV) o (XVI).

El compuesto de la formula (XII) es suspendido en un solvente apropiado, preferiblemente dimetilfarnamida, en presencia de hidrato de hidrazina u otro derivado de hidrazina de la formula general (XIV) y se agita a una temperatura apropiada, por ejemplo a 20°C durante 2 a 20 horas aproximadamente.

Según el paso f) del proceso, los compuestos de la formula (XV) o (XVI) reaccionan a condiciones ácidas, preferiblemente en presencia de ácido trifluoroacético, para producir el compuesto deseado de la formula (I). Los compuestos de la formula (XV) o (XVI) pueden de este modo ser suspendidos en una solución de ácido trifluoroacético al 5-95% en diclorometano y la mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 20°C a temperatura de reflujo, durante un tiempo que varia entre 5 minutos y 3 horas.

De lo anterior, es claro para el experto que al llevar a cabo la disociación de la resina anterior a partir del compuesto de la formula (XV), se obtendrán los derivados correspondientes que tienen tanto Ra como Rb como átomos de hidrógeno.

Asimismo, es claro para el experto, que si se desea, cualquiera de los compuestos anteriores de la formula (I) pueden adicionalmente convertirse, por medio de los métodos convencionales de trabajo, en otros compuestos de la formula (I) como se estableció en el paso f).

Como un ejemplo, los compuestos de la formula (I) donde tanto Ra como Rb son diferentes a átomos de hidrógeno pueden prepararse según métodos conocidos, por medio de la reacción de cualquier compuesto de la formula (I) con Ra o Rb como átomo de hidrógeno, en otro compuesto de la formula (I) que tiene este mismo átomo de hidrógeno siendo reemplazado por un grupo apropiado.

Para la preparación de los compuestos de la formula (I) según cualquier variante del proceso, las cuales están todas dentro del alcance de la presente invención, los grupos opcionales funcionales tanto de los materiales de inicio los intermediarios de estos, que pueden aparecer por reacciones secundarias no deseadas, necesitan ser protegidos adecuadamente según las técnicas convencionales.

Asimismo. La conversión de estos últimos en compuestos desprotegidos libres se puede realizar según los procedimientos conocidos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la formula (I) o, alternativamente, sus compuestos libres de las sales de estos, pueden obtenerse según los métodos convencionales,

Los compuestos de la formula (II) son conocidos o preparados fácilmente según los métodos conocidos [ver, para referencia, j. Org. Chem. (1985), 50, 4120-4125; J. Chem. Soc. (1961), 5275-5284].

Alternativamente, los compuestos de la formula (II) donde Hal representa un átomo de Bromo, pueden prepararse como se reportó en los ejemplos de trabajo, esto es, por medio de la reacción comercial disponible de 6-nitro-ftalida a condiciones de bromación, por ejemplo, con bromo en presencia de peróxido de hidrógeno acuoso, en un solvente adecuado como mezclas diclorometano/agua o hexano/agua, a una temperatura que varía de 20°C a reflujo.

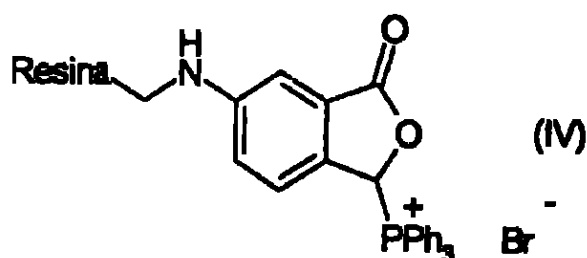
Los compuestos de la formula (V), (VI), (VIII), (IX), (X), (XI), (XIII) y (XIV) son conocidos o pueden prepararse fácilmente según los métodos conocidos.

De igual forma, la resina R-CHO aldehídica, los derivados de fosfina PL3 y cualquier otro reactivo apropiado del proceso son compuestos conocidos que están disponibles comerciales o se preparan fácilmente según los métodos conocidos,

Los compuestos de la formula (I) de la invención se prepararon ventajosamente según las técnicas combinatorias de química ampliamente conocidas en la técnica, por medio de la realización de las reacciones mencionadas, entre varios intermediarios en una forma serial.

Por lo tanto, todos los compuestos preferidos de la invención, siempre que sean apropiados e forma de sales farmacéuticamente aceptables, están aquí convenientemente indicados y definidos como productos del proceso, esto es, como productos de la formula (I) que pueden obtenerse por ejemplo, a través de un proceso definido.

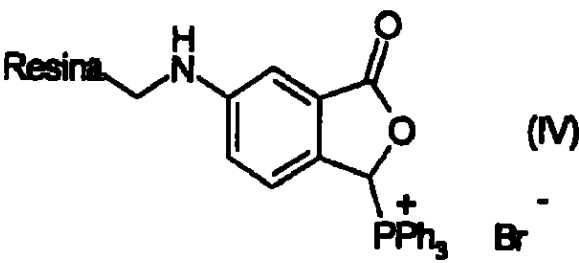
En consecuencia, lo que se provee aquí es cualquier compuesto específico de la formula (I) que se obtiene, por ejemplo a través de una técnica combinatoria de química según el proceso de la invención, primero por medio de la reacción del compuesto de la formula (IV)



con cada uno de los derivados de aldehído de la formula (V), como se establece en la Tabla I; por medio de la reacción de cualquiera de los compuestos resultantes de la formula (VII) con cada uno de los derivados de cloruro de acilo de la formula (VII), como se establece en la Tabla II; por medio de la reacción de cualquiera de los compuestos resultantes de la formula (XII) con hidrazina; y por medio del trabajo según el paso f) del proceso.

Lo que también se provee es cualquier compuesto específico de la formula (I), el cual se puede obtener por ejemplo, a través de una técnica

combinatoria de química de acuerdo con el proceso de la invención, primero por la reacción de un compuesto de la formula (IV)



con cada uno de los derivados de aldehído de la formula (V), como se establece en la Tabla I; por medio de la reacción de cualquiera de los compuestos resultantes de la formula (VII) con cada uno de los derivados de isocianato de la formula (IX), como se establece en la Tabla III; por medio de la reacción de cualquiera de los compuestos resultantes de la formula (XII) con hidrazina, y por medio del trabajo según el paso f) del proceso.

Tabla I.
Derivados de aldehído de la Formula (V) R₄-CO-R₅ (R₅=H)

1.	3,5-diiodo-4-hidroxibenzaldehído
2.	3-yodobenzaldehído
3.	3,5-dibromobenzaldehído
4.	4-bromotiofen-2-carboxaldehído
5.	2-naftaldehído
6.	n-etil-carbazol-3-aldehído
7.	4-cloro-1-metilpirazol-2-carboaldehído
8.	(3-formil-2-fenil-1h-pirazol-5-il)metil-acetato
9.	1-acetil-3-indolecarboxaldehído
10.	metil 4-formil-1-metilpirrola-2-carboxilato
11.	3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzaldehído
12.	5-(metiltio)-2-tiofencarboxaldehído
13.	4-(metiltio)banzalaldehído
14.	3-nitro-4-(2-piridiltio)benzalaldehído
15.	5-metil-2-tiofencarboxaldehído
16.	3-acetoxibenbalaldehído
17.	3,4-dimetilbenzalaldehído
18.	4-piridinecarboxaldehído n-óxido
19.	4-fluoro-3-metilbenzalaldehído
20.	2,6-dicloroisonicotinalaldehído
21.	2-(2,4-difluorofenil)-2-furalaldehído

22.	2-(4-bromobenzoi)-1-benzofuran-5-carbohaldehido
23.	2-benzoi-1-benzofuran-5-carbaldehido
24.	2-butuil-4-formilimidazol
25.	5-benciloxi-1h-pirolo[2,3-n]piridin-3-carboxaldehido
26.	6-metil-2-piridincarboxaldehido
27.	4-[4-tert-butil]tiazol-2-il]benzaldehido
28.	5-formil-2,4-dimetozi-pirimidina
29.	2-[(4-clorobencil)tio]pirimidin-2-carbaldehido
30.	3-fluoro-2-hidroxibenzaldehido
31.	3-hidroxibezaldehido
32.	3-carboxibenzaldehido
33.	4-vinilbenzaldehido
34.	5-(2,5-diclorofenil)2-furaldehido
35.	2-fluoro-5-nitrobenzaldehido
36.	5-(4-nitrofenil)-2-furaldehido
37.	4-dimetilaminobenzaldehido
38.	4-[3-(dimetilamino)propoxi]benzaldehido
39.	4-n-butilbenzaldehido
40.	4-(4-bencilpiperazino)benzaldehido
41.	2,2'-bitiofen-5-carboxaldehido
42.	4-[4-(1-adamantil)-1,3-tiazol-2-il]benzaldehido
43.	4-formil-trans-estilbeno
44.	6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-carbaldehido
45.	4-(feniletinil)benzaldehido
46.	3,3'-(4-formilfenilimino)dipropionitrilo
47.	6-formil-2-(metiltio)nicotinonitrilo
48.	4-cianobenzaldehido
49.	3-[(4-formilfenoksi)metil]tiofen-2-carbonitrilo
50.	2-(3-formil-1h-indol-1-il)benzonitrilo
51.	2-fomril-6-metoxifenil 2,6-difluorobenzoato
52.	Tert-butil 4-formil-2-metoxifenil carbonato
53.	4-(difluorometoxi)benzaldehido
54.	2-[1-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]tiofen-5-carboxaldehido
55.	5-(3-trifluorometilfenil)furan-2-carboxaldehido
56.	2,3-difluoro-4-metilbenzaldehido
57.	3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxaldehido
58.	4-(trifluorometoxi)benzaldehido
59.	3-[(2,4,-difluorofenil)tio]-5-(trifluorometil)piridin-2-carbaldehido
60.	3,5-bis(trifluorometil)benzaldehido
61.	2,3,5,6-tetrafluorobenzaldehido
62.	4-(metilsulfonil)benzaldehido
63.	1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1h-indole-3-carbaldehido
64.	4-formil-2-metoxifenil 2,4,5-triclorobencensulfonato
65.	4-formilfenil 2,3,4,5,6-pentametilbencensulfonato
66.	3-(4-formilfenil)-2-(piridin-2-il)sulfonil)acrilonitrilo
67.	4-acetamidobenzaldehido
68.	4[[5-cloro-2-oxipirimidin-1(2h)-il]metoxi]benzaldehido
69.	4-(5-formil-2-furil)bencen-1-sulfonamida
70.	3-benzo[1,3]dioxo-5-il-2-metil-propionaldehido
71.	3-(feniltio)butiraldehido
72.	3-cloro-4,4,4-trifluoro-2-fenilbutanal
73.	2-ciano-2-fenilacetaldehido
74.	3-metoxifenilacetaldehido

45
 63
 66

75.	piridin-3-carboxaldehido
76.	4-clorobenzaldehido
77.	4-cianobenzaldehido
78.	3-fluorobenzaldehido
79.	m-tolualdehido
80.	2,4-diclorobenzaldehido
81.	quinolin-3-carboxaldehido
82.	2-(trifluorometil)benzaldehido
83.	metil 4-formilbenzoato
84.	4-cloro-3-fluorobenzaldehido
85.	4-nitroninamaldehido
86.	3-tiofencarboxaldehido
87.	3-metoxibenzaldehido
88.	Propionaldehido
89.	3,3-dimetilbutiraldehido
90.	3-fenilpropionaldehido

Tabla II

Derivados de cloruro de acilo de la formula (VIII) R'COZ (Z=Cl)

1.	3,5-bis(trifluorometil)benzoil cloruro
2.	benzoil cloruro
3.	2-bromobenzoil cloruro
4.	2-fluorobenzoil cloruro
5.	2,4-difluorobenzoil cloruro
6.	2,6-difluorobenzoil cloruro
7.	2-clorobenzoil cloruro
8.	2,4-diclorobenzoil cloruro
9.	2-metoxibenzoil cloruro
10.	2(trifluorometil)benzoil cloruro
11.	o-toluoil cloruro
12.	3-bromobenzoil cloruro
13.	3-fluorobenzoil cloruro
14.	3-clorobenzoil cloruro
15.	3,4-diclorobenzoil cloruro
16.	m-anisoil cloruro
17.	3,4-dimetoxibenzoil cloruro
18.	3,4,5-trimetoxibenzoil cloruro
19.	3,5-dimetoxibenzoil cloruro
20.	3-(trifluorometil)benzoil cloruro
21.	m-toluoil cloruro
22.	4-bromobenzoil cloruro
23.	4-fluorobenzoil cloruro
24.	4-clorobenzoil cloruro
25.	p-anisoil cloruro
26.	4-etoxibenzoil cloruro
27.	4-n-butoxibenzoil cloruro
28.	4-bifenilcarbonil cloruro
29.	4-(trifluorometil)benzoil cloruro
30.	4-tert-butilbenzoil cloruro
31.	p-toluoil cloruro

32.	4-etilbenzoil cloruro
33.	4-n-propilbenzoil cloruro
34.	4-n-butilbenzoil cloruro
35.	pivaloil cloruro
36.	isobutiril cloruro
37.	2-etilhexanoil cloruro
38.	acetil cloruro
39.	fenoxiacetil cloruro
40.	4-clorofenoxiacetil cloruro
41.	metoxiacetil cloruro
42.	fenilacetil cloruro
43.	tert-butilacetil cloruro
44.	isovaleril cloruro
45.	propionil cloruro
46.	hidrocinamoil cloruro
47.	butiril cloruro
48.	pentanoil cloruro
49.	4-yodobenzoil cloruro
50.	ciclopropanocarbonil cloruro
51.	ciclobutanocarbonil cloruro
52.	ciclopentanocarbonil cloruro
53.	3-ciclopentilpropionil cloruro
54.	ciclohexanocarbonil cloruro
55.	4-cianobenzoil cloruro
56.	2-furoil cloruro
57.	1-naftoil cloruro
58.	2-naftoil cloruro
59.	tiofen-2-carbonil cloruro
60.	tiofen-2-acetil cloruro
61.	(3,4-dimetoxifenil)acetil cloruro
62.	3,5-diclorobenzoil cloruro
63.	2,5-difluorobenzoil cloruro
64.	3,4-difluorobenzoil cloruro
65.	9-fluoroenona-4-carbonil cloruro
66.	3,5-difluorobenzoil cloruro
67.	benciloxiacetil cloruro
68.	3-cianobenzoil cloruro
69.	(2,5-dimetoxifenil)acetil cloruro
70.	3-metoxifenilacetil cloruro
71.	nicotinoil cloruro clorhidrato
72.	isonicotinoil cloruro clorhidrato
73.	2,4,6-trimetilbenzoil cloruro
74.	difenilacetil cloruro
75.	2-metilvaleril cloruro
76.	3,4-metilendioxibenzoil cloruro
77.	2,4-dimetoxibenzoil cloruro
78.	2-fenoxipropionil cloruro
79.	2-fenilbutiril cloruro
80.	2-etilbutiril cloruro
81.	2,3-diclorobenzoil cloruro
82.	4-clorofenilacetil cloruro
83.	d1-2-metilbutiril cloruro
84.	2,3-difluorobenzoil cloruro

85.	1-(4-clorofenil)-1-ciclopentanocarbonil- cloruro
86.	2-etoxi-1-naftoil cloruro
87.	benzo[b]tiofen-2-carbonil cloruro
88.	4-(trifluorometoxi)benzoil cloruro
89.	2-(trifluorometoxi)benzoil cloruro
90.	3-clorobenzo[b]tiofen-2-carbonil cloruro
91.	2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil cloruro
92.	2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil cloruro
93.	2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil cloruro
94.	3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil cloruro
95.	4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoil cloruro
96.	4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil cloruro
97.	2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoil cloruro
98.	2,3,6-trifluorobenzoil cloruro
99.	2,4,5-trifluorobenzoil cloruro
100.	3-(trifluorometoxi)benzoil cloruro
101.	isoxazol-5-carbonil cloruro
102.	2,4,6-trifluorobenzoil cloruro
103.	2,5-bis(trifluorometil)benzoil cloruro
104.	2,3,4-trifluorobezoil cloruro
105.	2,4,6-trifluorobezoil cloruro
106.	2,4-dicloro-5-fluorobenzoil cloruro
107.	4-metoxifenilacetil cloruro
108.	5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoil cloruro
109.	2-cloro-6-fluorobenzoil cloruro
110.	2-bromo-5-metoxibenzoil cloruro
111.	ciclopentilacetil cloruro
112.	3-cloro-4-fluorobenzoil cloruro
113.	3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil cloruro
114.	4-fluorofenilacetil cloruro
115.	4-tert-butilfenoxiacetil cloruro
116.	7-imidazol-1-il-5,8-dihidro-naftalen-2-carbonil cloruro
117.	4-imidazol-1-ilmetil-benzoil cloruro
118.	4-bromo-3-metilbenzoil cloruro

Tabla III

Derivados de isocianato de la formula (IX) R'NCO

1.	fenil isocianato
2.	2-bromofenil isocianato
3.	2-fluorofenil isocianato
4.	2,4-difluorofenil isocianato
5.	2,6-difluorofenil isocianato
6.	2-clorofenil isocianato
7.	2,3-diclorofenil isocianato
8.	2,4-diclorofenil isocianato
9.	2,5-diclorofenil isocianato
10.	2,6-diclorofenil isocianato
11.	2-metoxifenil isocianato
12.	2,4-dimetoxifenil isocianato
13.	2,5-dimetoxifenil isocianato

48

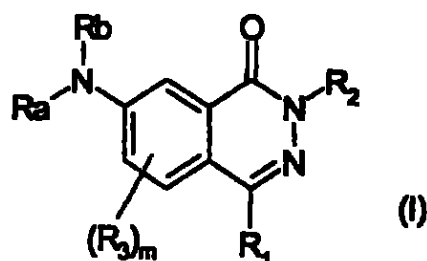
66 69

14.	2-etoxifenil isocianato
15.	2-(trifluorometil)fenil isocianato
16.	o-tolil isocianato
17.	2,6-dimetilfenil isocianato
18.	2-etilfenil isocianato
19.	3-bromofenil isocianato
20.	3-fluorofenil isocianato
21.	3-clorofenil isocianato
22.	3,4-diclorofenil isocianato
23.	3-metoxifenil isocianato
24.	3-(trifluorometil)fenil isocianato
25.	m-tolil isocianato
26.	4-bromofenil isocianato
27.	4-fluorofenil isocianato
28.	4-clorofenil isocianato
29.	4-metoxifenil isocianato
30.	4-(trifluorometil)fenil isocianato
31.	p-tolil isocianato
32.	Benzoil isocianato
33.	3,5-bis(trifluorometil)fenil isocianato
34.	Bencil isocianato
35.	3,5-bis(trifluorometil)fenil isocianato
36.	2,5-difluorofenil isocianato
37.	2,4,5-triclorofenil isocianato
38.	2,4,6-triclorofenil isocianato
39.	2-isopropilfenil isocianato
40.	2,3-dimetilfenil isocianato
41.	4-metoxi-2-metilfenil isocianato
42.	2,4-dimetilfenil isocianato
43.	2,5-dimetilfenil isocianato
44.	2-etil-6-metilfenil isocianato
45.	3-cianofenil isocianato
46.	5-cloro-2,4-dimetoxifenil isocianato
47.	3-cloro-4-metilfenil isocianato
48.	3,5-diclorofenil isocianato
49.	5-cloro-2-metoxifenil isocianato
50.	3,4,5-trimetoxifenil isocianato
51.	3,5-dimetoxifenil isocianato
52.	3-(metiltio)fenil isocianato
53.	3-acetilfenil isocianato
54.	3,4-dimetilfenil isocianato
55.	3,5-dimetilfenil isocianato
56.	2-metoxi-5-metilfenil isocianato
57.	3-etilenfenil isocianato
58.	4-bromo-2-(trifluorometil)fenil isocianato
59.	4-cloro-2-(trifluorometil)fenil isocianato
60.	4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato
61.	4-yodofenil isocianato
62.	4-fenoxifenil isocianato
63.	4-etoxifenil isocianato
64.	4-acetilfenil isocianato
65.	4-isopropilfenil isocianato
66.	4-etilfenil isocianato

47
 67
 70

67.	4-n-butilfenil isocianato
68.	2,4,6-trimetilfenil isocianato
69.	2-isopropil-6-metilfenil isocianato
70.	2,6-dietilfenil isocianato
71.	5-cloro-2-metilfenil isocianato
72.	4-cloro-2-metilfenil isocianato
73.	4-(trifluorometoxi)fenil isocianato
74.	2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil isocianato
75.	2-cloro-6-metilfenil isocianato
76.	2,4,5-trimetilfenil isocianato
77.	3-cloro-2-metoxifenil isocianato
78.	3-cloro-2-metilfenil isocianato
79.	3-cloro-4-fluorofenil isocianato
80.	4-bromo-2-metilfenil isocianato
81.	4-bromo-2,6-dimetilfenil isocianato
82.	2,6-dibromo-4-fluorofenil isocianato
83.	4-butoxifenil isocianato
84.	3-fluoro-4-metilfenil isocianato
85.	5-fluoro-2-metilfenil isocianato
86.	2-bifenil isocianato
87.	4-bifenilil isocianato
88.	2-bromo-4,6-difluorofenil isocianato
89.	(r) – (+) –1-feniletil isocianato
90.	1-(1-naftil)etil isocianato
91.	(s)-(+) -1-(1-naftil)etil isocianato
92.	3,4-difluorofenil isocianato
93.	2-(trifluorometoxi)fenil isocianato
94.	4-benciloxifenil isocianato
95.	4-bromo-2-clorofenil isocianato
96.	4-bromo-2-fluorofenil isocianato
97.	2-fluoro-5-metilfenil isocianato
98.	2,3,4-trifluorofenil isocianato
99.	2-(difluorometoxi)fenil isocianato
100.	4-(difluorometoxi)fenil isocianato
101.	2-metilbencil isocianato
102.	2-clorobencil isocianato
103.	4-fluorobencil isocianato
104.	4-metoxibencil isocianato
105.	2,6-difluorobenzoil isocianato
106.	4-fluorobenzoil isocianato
107.	2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil isocianato
108.	2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil isocianato
109.	2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil isocianato
110.	4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil isocianato
111.	2-(tert-butil)fenil isocianato
112.	3-piridil isocianato

En consecuencia, un objeto adicional de la presente invención es una biblioteca de dos o más derivados de amino-ftalazinona de la formula (I)



donde

Ra y Rb son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo, opcionalmente substituido adicionalmente, seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ o alquilo C₁-C₆ cicloalquilo, arilo, alquilo C₁-C₆ arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o alquilo C₁-C₆ heterociclil con de 1 a 3 heteroatomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o alguno de Ra o Rb es hidrógeno o un grupo susituido opcionalmente de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, y el otro es un grupo seleccionado de -COR', -CONHR', -COOR' o -SO₂R', en donde R' es hidrogeno u un grupo opcionalmente substituido seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclil o heterociclilalquil, como se expuso anteriormente;

R₁ es un grupo de formula -CHR₄R₅ donde R₄ y R₅ son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo substituido opcionalmente, seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ o alquilo C₁-C₆ cicloalquilo, arilo, alquilo C₁-C₆ arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o alquilo C₁-C₆ heterociclil con de 1 a 3 heteroatomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o R₁ es un grupo de formula -NHR', -NR'COR'', -NR'CONHR'' o -NR'SO₂R'', donde R' tiene los significados reportados anteriormente diferentes de hidrogeno, y R'' es hidrógeno o tiene los significados expuestos anteriormente para R';

R₂ es un átomo de hidrogeno o es un grupo, opcionalmente substituido

adicionalmente, seleccionado de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ o alquilo C₁-C₈ cicloalquilo, arilo, alquilo C₁-C₈ arilo, heterocicil de 5 a 7 miembros o alquilo C₁-C₈ heterocicil con 1 a 3 heteroatomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

Cualquier R₃, colocado en una o más de las posiciones libres 5, 6 y 8 del anillo ftalazinona es, independientemente de cada uno, halógeno, nitro, carboxi, ciano, o un grupo opcionalmente sustituido adicionalmente y seleccionado de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, alquilo C₁-C₈ cicloalquilo, arilo, alquilo C₁-C₈ arilo, heterocicil de 5 a 7 miembros o alquilo C₁-C₈ heterocicil con de 1 a 3 heteroatomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o R₃ es un grupo seleccionado entre -COR', -CONHR', -SO₂R', -NR'R'', -NR'COR'', -NR'CONHR' o -NR'SO₂R'', donde R' y R'' son iguales o diferentes, hidrogeno o un grupo como se expuso anteriormente; m es 0 o un entero de 1 a 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

De lo anterior, es claro para el experto que una vez una biblioteca de derivados de aminonaftalazinona es preparada de esta forma, por ejemplo, consistente en pocos miles de compuestos de la formula (I), dicha biblioteca puede ser muy ventajosamente usada para la selección hacia objetivos dados de quinasas, como se reportó anteriormente.

Ver, para referencia general de bibliotecas de compuestos y usos de estos como herramientas para la detección de actividades biológicas, J. Med. Chem, 1999, 42, 2373-2382; y Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000), 223-276.

Farmacología

Los compuestos de la formula (I) son activos como inhibidores de proteína quinasa y por lo tanto son útiles, por ejemplo para restringir la proliferación irregular de células tumorales.

En terapia, estos se pueden usar en el tratamiento de diferentes tumores como por ejemplo carcinomas, ej. carcinoma mamario, carcinoma pulmonar, carcinoma de páncreas, carcinoma de colon, tumores en ovario o endometriales; sarcomas, ej. tejidos blandos y sarcomas de huesos, y malignancias como leucemias.

Adicionalmente, los compuestos de la formula (I) también son útiles para el tratamiento de otros desordenes de proliferación de células como psoriasis, proliferación de células blandas vasculares asociadas con arterioesclerosis y estenosis y restenosis postquirúrgica y en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La actividad inhibidora de los inhibidores de proteína quinasa putativa y la potencia de los compuestos seleccionados se determinó a través de un método de prueba basado en el uso de placa de agujeros (miliporo) Multiscreen-PH 96, en la cual se colocaba un papel filtro de fosfoalulosa en cada fondo de agujero permitiendo el fijado del sustrato positivo cargado después del paso de lavado/filtración.

Cuando una mitad de fosfato marcado con radiactividad era transferido por la quinasa ser/threo a la histona filtro-enlace, la luz emitida fue medida en un contador de escintilación.

57 71 74

Ensayo de Inhibición de actividad cdk2/Ciclin A

Reacción de quinasas: Se adicionaron: sustrato H1 de histona 1.5 μM , ATP 25 μM (0.2 μCi $\text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$), 30 ng de baculovirus coexpresado cdk2/Ciclin A, inhibidor 10 μM en un volumen final de 100 μl de buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl_2 10 mM, DTT 7.5 mM) a cada agujero de un fondo de una placa de agujeros de fondo de 96 U. Después de 10 minutos de incubación a 37 $^{\circ}\text{C}$, la reacción se detuvo mediante 20 μl de EDTA 120 mM.

Captura: Se transfirieron 100 μl de cada agujero a una placa Multiscreen para permitir la selección del sustrato al filtro de fosfocelulosa. Las placas luego se lavaron 3 veces con 150 μl /agujero de PBS libre de $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ y se filtró por medio del sistema de filtración Multiscreen.

Detección: Se permitió que los filtros se secaran a 37 $^{\circ}\text{C}$, luego se adicionaron 100 μl /agujero de escintilante y se detectaron histona H1 marcado ^{33}P por medio del conteo de radiatividad en el instrumento Top-Count.

Resultados: Se analizaron los datos y se expresaron como % de inhibición referido a la actividad total de la enzima (=100%).

Todos los compuestos que mostraron ($\geq$) 50% fueron analizados adicionalmente con el fin de estudiar y definir la potencia (IC_{50}) así como el perfil cinético del inhibidor a través del cálculo de K_i .

Determinación de IC_{50} : El protocolo usado fue el mismo descrito

anteriormente, donde los inhibidores fueron probados a diferentes concentraciones que varían entre 0.0045 y 10 μM . Los datos experimentales fueron analizados por el Programa de Computadora GraphPad Prism usando la ecuación logística de cuatro parámetros:

$$y = \text{fondo} + (\text{tope-fondo}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - x) \times \text{pendiente}))}$$

donde x es el logaritmo de la concentración del inhibidor, y es la respuesta; y empieza en el fondo y va aumentando hacia el tope con una forma sigmoide.

Cálculo de K_i : Tanto la concentración de ATP como la del sustrato H1 histona variaron: 4, 8, 12, 24, 48 μM para ATP (conteniendo proporcionalmente $P^{33}\gamma\text{-ATP}$ diluido) y 0.4, 0.8, 1.2, 2.4, 4.8 μM para el histona que se usaron en ausencia y presencia de dos diferentes concentraciones de inhibidores escogidos apropiadamente.

Los datos experimentales fueron analizados por el programa de Computadora "SigmaPlot" para la determinación del K_i , usando una ecuación de sistema bi-reactante aleatorio:

$$V = \frac{V_{\max} \frac{(A)(B)}{A_k a_k b}}{1 + \frac{(A)}{K_A} + \frac{(B)}{K_B} + \frac{(A)(B)}{a K_A K_B}}$$

Donde A = ATP y B = histona H1

Además, los compuestos seleccionados han sido calificados sobre un panel de quinasas ser/threo estrictamente relacionados a los ciclos de células (cdk2/ciclin E, cdk1/ciclin B1, cdk4/Ciclin D1), y también para especificidad

sobre MAPK, PKA, EGFR, IGF1-R, Cdc7/dbf4 y aurora-2.

Ensayo de Inhibición de la actividad cdk2/Ciclin E

Reacción de quinasas: Se adicionaron: sustrato H1 de histona (sigma # H-5505) 1.5 μ M, ATP 25 μ M (0.2 μ Ci $P^{33}\gamma$ -ATP), 15 ng de baculovirus coexpresado cdk2/Ciclin E, concentraciones apropiadas de inhibidor en un volumen final de 100 μ l de buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT+BSA 0.2 mg/ml) a cada agujero de una placa de agujeros de fondo de 96 U. Después de 10 minutos de incubación a 37 °C, la reacción se detuvo mediante 20 μ l de EDTA 120 mM.

Captura: Se transfirieron 100 μ l de cada agujero a una placa Multiscreen para permitir la selección del sustrato al filtro de fosfocelulosa. Las placas luego se lavaron 3 veces con 150 μ l/agujero de PBS libre de Ca^{++}/Mg^{++} y se filtraron por medio del sistema de filtración Multiscreen.

Detección: Se permitió que los filtros se secaran a 37 °C, luego se adicionaron 100 μ l/agujero de escintilante y se detectó histona H1 marcada ^{33}P por medio del conteo de radiatividad en el instrumento Top-Count.

Ensayo de Inhibición de la actividad cdk1/Ciclin B1

Reacción de quinasas: Se adicionaron: sustrato H1 de histona (sigma #H-5505) 1.5 μ M, ATP 25 μ M (0.2 μ Ci $P^{33}\gamma$ -ATP), 30 ng de baculovirus coexpresado cdk2/Ciclin B1, concentraciones apropiadas de inhibidor en un volumen final de 100 μ l de buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM,

54 74 77

DTT+BSA 0.2 mg/ml) a cada agujero de una placa de agujeros de fondo de 96 U. Después de 10 minutos de incubación a 37 °C, la reacción se detuvo mediante 20 µl de EDTA 120 mM.

Captura: Se transfirieron 100 µl de cada agujero a una placa Multiscreen para permitir la selección del sustrato al filtro de fosfocelulosa. Las placas luego se lavaron 3 veces con 150 µl/agujero de PBS libre de Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ y se filtraron por medio del sistema de filtración Multiscreen.

Detección: Se permitió que los filtros se secaran a 37 °C, luego se adicionaron 100 µl/agujero de escintilante y se detectó histona H1 marcada ³³P por medio del conteo de radiatividad en el instrumento Top-Count.

Ensayo de Inhibición de la actividad cdk4/Ciclina D1

Reacción de quinasas: Se adicionaron: Sustrato de ratón GST-Rb(769-921) (# sc-4112 de Santa cruz) 0.4 µM µM, ATP 10 µM (0.5 µCi P³³γ-ATP), 100 ng de baculovirus coexpresado GST-cdk4/GST-Ciclin D1, concentraciones apropiadas de inhibidor en un volumen final de 50 µl de buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, DTT+BSA 0.2 mg/ml) a cada agujero de una placa de agujeros de fondo de 96 U. Después de 40 minutos de incubación a 37 °C, la reacción se detuvo mediante 20 µl de EDTA 120 mM.

Captura: Se transfirieron 60 µl de cada agujero a una placa Multiscreen para permitir la selección del sustrato al filtro de fosfocelulosa. Las placas luego se lavaron 3 veces con 150 µl/agujero de PBS libre de Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ y se filtraron por medio del sistema de filtración Multiscreen.

Detección: Se permitió que los filtros se secaran a 37 °C, luego se adicionaron 100 µl/agujero de escintilante y se detectó fragmento Rb marcado ^{33}P por medio del conteo de radiatividad en el instrumento Top-Count.

Ensayo de Inhibición de la actividad MAPK

Reacción de quinasas: Se adicionaron: sustrato MBP (sigma # M-1891) 10 µM, ATP 25 µM (0.2 µCi $\text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$), 25 ng de GSP-MAPK expresado bacteriamente (Upstate Biotechnology # 14-173), concentraciones apropiadas de inhibidor en un volumen final de 100 µl de buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl_2 10 mM, DTT+BSA 0.1 mg/ml) a cada agujero de una placa de agujeros de fondo de 96 U. Después de 15 minutos de incubación a 37 °C, la reacción se detuvo mediante 20 µl de EDTA 120 mM.

Captura: Se transfirieron 100 µl de cada agujero a una placa Multiscreen para permitir la selección del sustrato al filtro de fosfocelulosa. Las placas luego se lavaron 3 veces con 150 µl/agujero de PBS libre de $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ y se filtraron por medio del sistema de filtración Multiscreen.

Detección: Se permitió que los filtros se secaran a 37 °C, luego se adicionaron 100 µl/agujero de escintilante y se detectó MBP marcado ^{33}P por medio del conteo de radiatividad en el instrumento Top-Count.

Ensayo de Inhibición de la actividad PKA

56
76 79

Reacción de quinasa: Se adicionaron: sustrato H1 de histona (sigma #H-5505) 10 μ M, ATP 10 μ M (0.2 μ Ci $P^{33}\gamma$ -ATP), 1U de PKA de corazón bobino (sigma # 2645), concentraciones apropiadas de inhibidor en un volumen final de 100 μ l de buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT+BSA 0.2 mg/ml) a cada agujero de una placa de agujeros de fondo de 96 U. Después de 5 minutos de incubación a 37 °C, la reacción se detuvo mediante 20 μ l de EDTA 120 mM.

Captura: Se transfirieron 100 μ l de cada agujero a una placa Multiscreen para permitir la selección del sustrato al filtro de fosfocelulosa. Las placas luego se lavaron 3 veces con 150 μ l/agujero de PBS libre de Ca^{++}/Mg^{++} y se filtraron por medio del sistema de filtración Multiscreen.

Detección: Se permitió que los filtros se secaran a 37 °C, luego se adicionaron 100 μ l/agujero de escintilante y se detectó histona H1 marcada ^{33}P por medio del conteo de radiatividad en el instrumento Top-Count.

Ensayo de inhibición de la actividad EGFR

Reacción de quinasa: Se adicionaron: sustrato house biotinilado PoliGluTyr (sigma # 0275) 2.5 nM, ATP 25 μ M (0.3 μ Ci $P^{33}\gamma$ -ATP), 80 ng de baculovirus expresado GST-EGFR, concentraciones apropiadas de inhibidor en un volumen final de 100 μ l de buffer (HEPES 50 mM pH 7.5, $MnCl_2$ - $MnCl_2$ 3 mM, DTT 1 nM + $NaVO_3$ 3 μ M, BSA 0.1 mg/ml) a cada agujero de una placa de agujeros de fondo de 96 U. Después de 5 minutos de incubación a 37 °C; la reacción se detuvo mediante 20 μ l de EDTA 120 mM.

Captura: Se transfirieron 100 μ l de cada agujero a una placa streptavidin-flashplate, para permitir la selección del sustrato biotinilado al filtro de fosfocelulosa. Las placas luego se lavaron 3 veces con 150 μ l/agujero de PBS libre de $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$.

Detección: Conteo de radiatividad en el instrumento Top-Count.

Ensayo de Inhibición de la actividad IGF1-R

El ensayo de inhibición de la actividad IGF1-R se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente protocolo:

Reacción de quinasas: Se adicionaron: sustrato MBP biotinilado (sigma cat. # M-1891) 10 μ M, inhibidor 0-20 μ M, ATP frío 6 μ M, ATP ^{33}P -ATP 2 nM y 22.5 ng de IGF1-R (pre-incubado durante 30 minutos a temperatura ambiente con ATP 60 frío μ M), en un volumen final de 30 μ l de buffer (HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl_2 3 mM, DTT 1 mM, NaVO_3 3 μ M) a cada agujero de una placa de agujeros de fondo de 96 U. Después de 35 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 100 μ l de buffer PBS que contenía EDTA 32 mM, ATP 500 μ M frío, Triton X100 0.1% y 10 mg/ml de lechos de SPA recubiertos de streptavidin. Después de 15 minutos de incubación, 110 μ L de suspensión fueron retirados y transferidos a OPTIPLATES de 96 agujeros que contenían 100 μ L de CsCl 5M. Después de 4 horas, las placas fueron leídas durante 2 minutos en un lector de radiactividad Packard Top-Count.

Resultados: Los datos experimentales fueron analizados con el programa GraphPad Prism.

Adicionalmente, la actividad inhibitoria de los inhibidores de proteína quinasa putativa y la potencia de los compuestos seleccionados fue también determinada a través de un método de ensayo basado en el uso de un ensayo de placa de 96 agujeros de SPA (Ensayo de proximidad de escintilación). El ensayo se base en la habilidad de los lechos de SPA recubierto de streptavidin para capturar un peptido biotinilado derivado de un sitio de fosforilación de la histona.

Cuando una mitad de fosfato marcado se transfiere por la quinasa de ser/threo al peptido histona biotinilado, se mide la luz emitida en un contador de escintilación.

Ensayo de inhibición de la actividad cdk5/p25

El ensayo de inhibición de la actividad cdk5/p25 se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente protocolo:

Reacción de quinasa: Se adicionaron: sustrato histona peptido biotinilado 1.0 μ M, P33g-ATP 0.25 uCi, complejo 4 nM cdk5/p25 4 nM, inhibidor 0-100 μ M en un volumen final de 30 μ l de buffer (Hepes 20 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 15 mM, DTT 1 Mm) a cada agujero de una placa de agujeros de fondo de 96 U. Después de 20 minutos de incubación a 37°C, la reacción se detuvo mediante la adición de lechos de buffer 500 ug en salina amortiguada con fosfato (in phosphate-buffered saline) que contenía Triton X100 0.1%, ATP 50 uM y EDTA 5 mM. Se dejó que los lechos se sentaran, y se detectó la radiactividad incorporada en peptido marcado 33P en un contador de

escintilación Top Count.

Resultados: Los datos fueron analizados y expresados como % de Inhibición usando la formula:

$$100X (1-(\text{desconocido} - \text{Bkg})/(\text{Control Enz.} - \text{Bkg}))$$

Los valores IC50 fueron calculados usando una variación de la ecuación loggística de cuatro parámetros:

$$Y = 100 / [1 + 10^{((\text{LogEC50}-X) * \text{pendiente})}]$$

Donde X = log (uM) y Y = % de inhibición.

Ensayo de Inhibición de la actividad Cdc7/dbf4

En ensayo de inhibición de la actividad Cdc7/dbf4 se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo.

El sustrato Biotin-MCM2 es trans-fosforilado por el complejo Cdc7/Dbf4 en presencia de ATP trazado con γ^{33} -ATP. El sustrato Biotin MCM2 es luego capturado por los lechos de SPA recubiertos de Streptavidin y la extensión de fosforilación fue evaluada mediante un conteo β .

El ensayo de inhibición de la actividad Cdc7/dbf4 se realizó en una placa de 96 agujeros según el siguiente protocolo.

A cada agujero de la placa se le adicionaron:

- 10 μ l de sustrato (biotintilado MCM2, 6 μ M de concentración final).
- 10 μ l de enzima (Cdc7/Dbf4, concentración final 12.5 nM)
- 10 μ l de compuesto de prueba (12 concentraciones en aumento desde

nM a μ M para generar una curva de dosis – respuesta)

- 10 μ l de una mezcla de ATP fría (10 μ M de concentración final) y ATP radiactivo (relación molar 1/2500 con ATP fría) que luego fue usada para iniciar la reacción que se permitió realizar a 37°C.

El sustrato, enzima y ATP fueron diluidos en HEPES 50 Mm pH 7.9 que contiene $MgCl_2$ 15 mM, DTT 2 mM, $NaVO_3$ 3 μ M glicerofosfato 2 mM y BSA 0.2 mg/ml. L solvente para los compuestos de prueba también contenía DMSO 10%.

Después de incubación durante 20 minutos, la reacción se detuvo por la adición a cada agujero de 100 μ l de PBS pH 7.4 que contienen EDTA 50 mM, ATP fría 1 mM, Triton x 100 0.1% y lechos de SPA recubiertos streptavidin 10mg/ml.

Después de 15 minutos de incubación a temperatura ambiente para permitir que ocurra la interacción de los lechos SPA MCM2-Streptavidin biotintilados; lo lechos fueron atrapados en placas de filtro de agujeros (Unifilter^R GF/BTM) usando un Packard Cell Harvester (Filtermate), se lavaron con agua destilada y se contaron usando un Top count (Packard).

A los conteos se les sustrajeron los blancos y luego se analizaron los datos experimentales (cada punto en triplicado) para la determinación del IC50 usando un análisis de regresión no lineal (Sigma Plot).

Ensayo de Inhibición de la actividad aurora-2

La actividad inhibitoria y la potencia de los compuestos seleccionados se determinó a través de un método de ensayo basado en el uso de lechos de ensayo de proximidad de escintilación de streptavidin (amershamharcia biotech) corrido en la placa de 96 agujeros.

Al final de la reacción, el sustrato peptido biotinilado fue capturado con los lechos y subsecuentemente se permitió su estratificación usando CsCl_2 .

Cuando un moiety fosfato marcado con radiactividad se transfiere por la quinasa al peptido fijado en los lechos, se mide la luz emitida en un contador de escintilación.

El ensayo de inhibición de la actividad Aurora-2 se realizó en una placa de 96 agujeros según el siguiente protocolo.

Reacción de quinasa: Se adicionaron: peptido biotinilado 8 μM (4 repeticiones de LRRWSLG), ATP 10 μM (0.5 μCi $\text{P}^{33}\text{g-ATP}$, Aurora2 10 nM, inhibidor 10 μM en un volumen final de 60 μl de buffer (HEPES 50 mM pH 7.0, MgCl_2 10 mM, DTT 1 Mm, 0.125 mg/ml BSA, ortovanadato 3 μM) a cada agujero de una placa de agujeros de fondo de 96 U. Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo y se capturó el peptido biotinilado mediante la adición de 100 μl de suspensión de lecho.

Estratificación: Se adicionaron 100 μL de CsCl_2 7.5 M a cada pozo y se dejó permancer una hora antes de hacer el conteo de radiactividad en el instrumento Top Counter.

Resultados: Los datos fueron analizados y expresados como % de Inhibición referidos a la actividad total de la enzima (=100%).

Todos los compuestos que mostraron $\geq 60\%$ fueron analizados adicionalmente con el fin de estudiar la potencia por medio del cálculo de IC50.

El protocolo usado fue el mismo descrito anteriormente, excepto que se usó la dilución serial del inhibidor. Los datos experimentales fueron ajustados por regresión no lineal usando la siguiente ecuación:

$$V = V_0 + \frac{(V_0 - V_b)}{1 + 10^{n(\log IC_{50} - \log [I])}}$$

con V_b es la velocidad de línea de fondo, V es la velocidad de reacción observada, V_0 es la velocidad en ausencia de inhibidores y $[I]$ es la concentración del inhibidor.

Los compuestos de la formula (I) de la presente invención, apropiados para la administración a mamíferos, ej. a humanos, puede ser administrada por las rutas usuales y el nivel de dosis depende de la edad, peso, condiciones del paciente y la vía de administración.

Por ejemplo, una dosis apropiada adoptada para administración oral de un compuesto de la formula (I) puede variar de 10 aproximadamente 10 a 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas de dosis, e.g. oralmente, en forma de tabletas, cápsulas, tabletas de

86
83

azúcar o recubiertas de película, soluciones líquidas o suspensiones; rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, e.g. intramuscularmente, o por inyección o infusión intravenosa, y/o intratecal y/o intraespinal.

Adicionalmente, Los compuestos de la invención pueden administrarse ya sea como agentes simples, o alternativamente, en combinación con tratamientos anticancerígenos conocidos tales como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citoestáticos y citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferon, inhibidores ciclooxigenantes (e.g. inhibidores COX-2), inhibidores metalomatrixproteasa, inhibidores telomerasa, inhibidores quinasa tirosina, agentes receptores del factor antitumor, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis, inhibidores de transferencia farnesil, inhibidores del camino de transducción de señal ras-raf, inhibidores del camino de célula, otros inhibidores cdk, agentes de fijación tubulin, inhibidores topoisomerasa I, inhibidores topoisomerasa II y similares.

Como un ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser administrados en combinación con una o más agentes quimioterapéuticos tales como, exemestano, formestano, anastrozol, letrozol, fadrozol, taxano, derivado de taxano, taxanos encapsulados, CPT-11, derivados de camptotecina, glicosidos antraciclina, e.g., doxorubicin, isarubicin, etoposida, navelbina, vinblastina, carboplatin, cisplatin, estramustina, celecoxib, tamoxifen, raloxifen, sugen SU-5416, Sugén SU-6668, herceptin, y similares, opcionalmente dentro de las formulaciones liposomales de estos.

Formulada como una dosis fija, dicha combinación de productos usa compuestos de esta invención dentro del rango de dosis descrito anteriormente y el otro agente activo farmacéuticamente dentro del rango de dosis aprobado.

Los compuestos de la formula (I) pueden usarse secuencialmente con agentes anticancerígenos si una formulación de combinación es inapropiada.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un excipiente aceptable (que puede ser un vehículo o un diluyente).

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención son preparadas usualmente siguiendo los métodos convencionales y son administradas en un forma farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, e.g. lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de papa; lubricantes, e.g. sílice, talco, esteárico, estearato de magnesio o de calcio y/o polietilenglicoles; agentes fijadores, e.g. almidones, goma arábica, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o pirovinil pirrolidona; agentes de desagregación, e.g. un almidón, alginico, alginatos o glicilate de almidón de sodio; mexclas efervexcentes, colorante, endulzantes, agentes humectantes como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y en general, sustancias no tóxicas y farmacéuticamente inactivas usadas en formulaciones farmaceúticas.

Dichas preparaciones farmacéuticas pueden fabricarse de forma conocida, por ejemplo, por medio de procesos de mezclado, granulado, tableteado, recubrimiento con azúcar o recubrimiento de película.

Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser por ejemplo jarabes, emulsiones y suspensiones.

Los jarabes pueden contener como vehículo, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitos y/o sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol de polivinilo.

Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, e.g. agua esterilizada, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, e.g., propilenglicol, y si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaina. Las soluciones para inyecciones intravenosas o infusiones pueden contener como cargador, por ejemplo, agua esterilizada o preferiblemente pueden ser en forma de soluciones salinas isotónicas acuosas estériles o pueden contener un vehículo como propilenglicol.

Los supositorios pueden contener junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, e.g. manteca de cacao, polietilenglicol, surfactante de ester graso de sorbitan polioxielileno o lecitina.

Los siguientes ejemplos ilustran pero no limitan la presente invención.

Métodos Generales

Se realizó una cromatografía sobre sílica gel (grado Merck 9385, 60 Å). Se llevó a cabo una HPLC/MS sobre una columna Waters X Terra RP 18 (4.6 x 50 mm, 3.5 μ m) usando un sistema Waters 2790 HPLC equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masa de cuatro polos simples Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de ión de electrorociado (ESI). La fase móvil A fue buffer de acetato de amonio 5 mM (pH 5.5 con ácido acético/acetonitrilo 95:5), y la fase Móvil B fue H₂O/acetonitrilo (5:95). Gradiente de 10 a 90% de B en 8 minutos, retención de 90% de B en 2 minutos. Detección UV a 220 nm y 254 nm. Rata de flujo 1 ml/min. Volumen de inyección 10 μ l. Escaneo total, rango de masa de 100 a 800 amu. El voltaje capilar fue de 2.5 kV. Temperatura de fuente fue de 120°C; Cono fue de 10 V. Tiempos de retención (HPLC r.t.) están dados en minutos a 220 nm o 254 nm. La masa está dada como relación m/z.

Si es necesario, los compuestos han sido purificados por medio del HPLC Preparativo sobre una columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 μ m) usando un HPLC 600 preparativo equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masa de cuatro polos simples Micromass mod. ZMD, ionización de electrorociado, modo positivo. La fase móvil A fue agua 0.01% TFA, y la fase Móvil B fue acetonitrilo. El gradiente de 10 a 90% de B en 8 minutos, retención de 90% de B en 2 minutos. Rata de flujo 20 ml/m.

La espectroscopía ¹H-NMR fue realizada en un Mercury VX 400 operando a 400.45 MHz, equipado con una sonda de doble resonancia de 5 mm (iH {¹⁵N-³¹P} ID_PG Varian).

Ejemplo 1

6-nitro-3-bromo-3H-isobenzofuran-1-ona (II)

Se adicionó a 125 ml de una solución de diclorometano de 6-nitroftalida (8.0 g, 0.047 mol), bromo (8.25 g, 0.052 mol, 1.15 eq) y peróxido de hidrógeno (5.07 g de una solución en agua al 35%, equivalente a 1.77 de peróxido de hidrogeno, 0.052 mol, 1,15 eq). La mezcla fue ligeramente sometida a reflujo durante 11 horas, luego enfriada y concentrada por medio de evaporación del solvente. La capa acuosa fue separada, y la fase orgánica fue lavada con agua antes del secado (Na_2SO_4).

Después de la evaporación del solvente, el residuo crudo fue purificado por cromatografía flash sobre silica gel (hexano – acetato de etilo 8-2 a 7-3). Se obtuvieron 8.18 g del compuesto del título. $[\text{M}-1] = 257$; HPLC r.t. 5.37; ^1H -NMR (CDCl_3), señales de diagnóstico (ppm): 7.47 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.74 (d, 1H).

Ejemplo 2

(5-amino-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-trifenil-bromuro fosfonio (III)

Una solución de 6-nitro-3-bromo-3H-isobenzofuran-1-ona (8.7 g, 0.034 mol) en propionato de etilo (464 ml) fue calentada a 70-75°C, y agitada mientras se le adicionaba por gotas 313 ml de una solución de propionato de etilo de trifenil fosfina (36 g, 0.137 mol, 4 eq) durante un tiempo de 7 horas. Se continuó con el calentamiento y la agitación durante la noche, y luego la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente. El precipitado fue recogido, secado bajo vacío y purificado por cromatografía flash sobre silica gel. Se uso un gradiente de diclorometano-metanol-ácido acético de 97-3-0 a 93-5-2 como eluyente, para producir 6.2 g del compuesto del título. $[\text{M}]^+ = 410$;

68 88 91

HPLC r.t. 4.72; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), señales de diagnóstico (ppm): 6.01 (br. S, 2H intercambiable con agua deuterada), 6.49 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.65-8.00 (m, 15H), 8.17 (s, 1H).

Ejemplo 3

(5-{2-metoxi-4-[3-(4-resina-bencilcarbamoil)-propoxil]-bencilamino}-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-trifenil-bromuro fosfonio

El compuesto del ejemplo 2 (252 mg, 0.514 mmol) se disolvió en 15.25 ml de una mezcla de solvente hecha de diclorometano 813.5 ml), trifluoroetanol (1.5 ml) y ácido acético (0.25 ml). Se vertió resina *Novabiochem* 4-(4-formil-3-metoxifenoxi)butiril aminometilada (326 mg, sustitución declarada 0.94 mmol/g, 0.6 eq) en la solución, y la suspensión resultante fue ligeramente agitada durante 9 horas antes de adicionarle por goteo el completo piridina-borano (250 μl , ~ 6 mmol, 10 eq). Después de 40 horas la resina fue filtrada, lavada con diclorometano, metanol y de nuevo diclorometano, luego secada al vacío (518 mg, carga calculada: 0.78 mmol/g; IR: 1787 cm^{-1} , banda de extensión de lactona).

Ejemplo 4

4-[3-metoxi-4-{3-oxo-1-[1-piridin-3-il-metilideno]-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-ilamino}-metil)-fenoxil-N-(4-resina-bencil)-butiramida

El (5-{2-metoxi-4-[3-(4-resina-bencilcarbamoil)-propoxil]-bencilamino}-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-trifenil-bromuro fosfonio del ejemplo 3 (100 mg, 0.078 meq) fue suspendido en diclorometano seco (3 ml); Se adicionó piridina-3-carbohidraldehído (50 μl , aprox. 6 eq) seguida por TEA (50 μl). Se mantuvo agitación a temperatura ambiente durante 20 horas y luego la

69 89 92

resina fue filtrada y lavada con diclorometano, metanol, y de nuevo con diclorometano antes de secarla en vacío (IR: 1773 cm^{-1}).

Ejemplo 5

N-(2-metoxi-4-[3-(4-resina-bencilcarbamoyl)-propoxil]-bencil)-N-(3-oxo-1-[1-piridin-3-il-metilideno]-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-benzamida

El 4-[3-metoxi-4-({3-oxo-1-[1-piridin-3-il-metilideno]-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il-amino}-metil)-fenoxi]-N-(4-resina-bencil)-butiramida del ejemplo 4 fue suspendido en diclorometano seco (3 ml); se adicionaron diisopropil etilamina (200 μl) y cloruro de benzoilo (100 μl , ~ 10 eq) en este orden. Después de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas, la resina fue filtrada y lavada con diclorometano, metanol y de nuevo diclorometano antes de secarla al vacío (IR: 1786 cm^{-1}).

Ejemplo 6

4-[3-metoxi-4-(1-[3-oxo-1-[1-piridin-3-il-metilideno]-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il]-3-p-tolil-ureidometril)-fenoxi]-N-(4-resina-bencil)-butiramida

El 4-[3-metoxi-4-({3-oxo-1-[1-piridin-3-il-metilideno]-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il-amino}-metil)-fenoxi]-N-(4-resina-bencil)-butiramida del ejemplo 4 fue suspendido en diclorometano seco (3 ml) y se adicionó p-toluil isocianato (100 μl , ~10eq). Después de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas, la resina fue filtrada y lavada con diclorometano, metanol y de nuevo diclorometano antes de secarla al vacío.

Ejemplo 7

N-{2-metoxi-4-[3-(4-resina-bencilcarbamoil)-propoxil]-bencil}-N-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-benzamida

El N-{2-metoxi-4-[3-(4-resina-bencilcarbamoil)-propoxil]-bencil}-N-{3-oxo-1-[1-piridin-3-il-metilideno]-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il}-benzamida del ejemplo 5 fue suspendido en dimetilformamida (3 ml) y se adicionó hidrazina acuosa (solución al 25% aproximadamente) (400 µl, aprox. 40 eq). Después de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas, la resina fue filtrada, lavada con dimetilformamida, metanol y diclorometano antes de secarla al vacío. (IR: desaparición de banda de extensión de lactona).

Ejemplo 8

4-{3-metoxi-4-[1-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-p-tolil-ureidometil-fenoxi]-N-(4-resina-bencil)-butiramida

El 4-{3-metoxi-4-[1-(3-oxo-1-[1-piridin-3-il-metilideno]-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-3-p-tolil-ureidometril)-fenoxi]-N-(4-resina-bencil)-butiramida del ejemplo 6 fue suspendido en dimetilformamida (3 ml) y se adicionó una solución de hidrazina (solución al 25% aproximadamente) (400 ml, aprox. 40 eq). Después de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas, la resina fue filtrada, lavada con dimetilformamida, metanol y diclorometano antes de secarla al vacío.

Ejemplo 9

N-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-benzamida

El N-{2-metoxi-4-[3-(4-resina-bencilcarbamoil)-propoxi]-bencil}-N-(4-oxo-1-

24 91 94

piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-benzamida del ejemplo 7 fue suspendido en una solución de TFA 20% en DCM (3 ml), y se agitó a temperatura durante 2 horas. La resina fue filtrada y la solución fue recolectada y secada produciendo 15 mg del compuesto del título. $[M+1]^+ = 357$; HPLC r.t. 4.02; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), señales de diagnóstico /ppm); 4.39 (s, 2H), 7.47-7.62 (m, 3H), 7.93-8.05 (m, 3H), 8.26 (dd, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.65 (br.s, 1H), 12.45 /s, 1H, intercambiable con agua).

Ejemplo 10

1-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-p-tolil-urea

El 4-{3-metoxi-4-[1-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-p-tolil-urreidometil-fenoxi]-N-(4-resina-bencil)-butiramida del ejemplo 8 fue suspendido en una solución de TFA 20% en DCM (3 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La resina fue filtrada y la solución fue recolectada y secada produciendo 11 mg del compuesto del título. $[M+1]^+ = 386$; HPLC r.t. 4.72; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), señales de diagnóstico (ppm): 2.23 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.70 (br.S, 1H), 9.22 (br.s, 1H), 12.38 (br.s, 1H).

Trabajando en forma análoga y por medio de la reacción de la formula (III) con el aldehído apropiado de la formula (V) y luego con el derivado de acil cloruro apropiado de la formula (VIII) o isocianato de la formula (IX), se prepararon los siguientes compuestos:

7-amino-4-(4-cloro-bencil)-2H-ftalazin-1-ona

$[M+1]^+ = 286$; HPLC r.t. 4.62; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), señales de diagnóstico (ppm): 4.11 (s, 2H), 6.97 (dd, 1H), 7.24-7.32 (m, 5H), 7.56 (d, 1H), 12.05 (s, 1H, intercambiable con agua deuterizada).

7-amino-4-(4-metoxi-bencil)-2H-ftalazin-1-ona

$[M+1]^+ = 282$ HPLC r.t. 3.83; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), señales de diagnóstico (ppm): 3.68 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 6.10 (s, 2H, intercambiable con agua deuterizada), 6.82 (d, 2H), 6.97 (dd, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.57 (d, 1H).

7-amino-4-(4-nitro-bencil)-2H-ftalazin-1-ona

$[M+1]^+ = 297$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), señales de diagnóstico (ppm): 4.29 (s, 2H), 6.18 (s, 2H, intercambiable con agua deuterizada), 7.00 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.57 (m, 3H), 8.14 (d, 2H).

N-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-propionamida: $[M+H]^+ = 309$; HPLC r.t. 2.88.

N-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-4-trifluorometil-benzamida; $[M+H]^+ = 425$; HPLC r.t. 5.1.

Acido furan-2-carboxílico (4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida; $[M+H]^+ = 346$; HPLC r.t. 3.37.

N-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-ciclopentil-propionamida; $[M+H]^+ = 377$; HPLC r.t. 4.99.

Acido 2-propil-pentóico (4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida; $[M+H]^+ = 379$; HPLC r.t. 5.09.

1-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea; $[M+H]^+ = 440$; HPLC r.t. 5.29.

1-(3-metoxi-fenil)-3-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-urea; $[M+H]^+ = 402$; HPLC r.t. 4.33.

1-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-p-tolil-urea; $[M+H]^+ = 386$; HPLC r.t. 4.62.

1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-urea;

73 96 93
[M+H]⁺ = 408; HPLC r.t. 4.58.

1-(3,4-dicloro-fenil)-3-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-urea;

[M+H]⁺ = 440; HPLC r.t. 5.59.

N-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida; [M+H]⁺ = 342; HPLC r.t. 5.18.

N-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzmida;

[M+H]⁺ = 4588; HPLC r.t. 7.13.

Acido furan-2-carboxílico [1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida; [M+H]⁺ = 380; HPLC r.t. 5.66

N-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-

propionamida; [M+H]⁺ = 410; HPLC r.t. 7.22

Acido 2-propil-pentanoico [1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida; [M+H]⁺ = 412; HPLC r.t. 7.33.

1-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-

urea; [M+H]⁺ = 473; HPLC r.t. 7.26.

1-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;

[M+H]⁺ = 435; HPLC r.t. 6.43.

1-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea; [M+H]⁺ = 419; HPLC r.t. 6.74.

1-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

[M+H]⁺ = 441; HPLC r.t. 6.71.

N-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida; [M+H]⁺ = 333; HPLC r.t. 4.26.

N-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-

benzamida; [M+H]⁺ = 449; HPLC r.t. 6.3.

Acido furan-2-carboxílico [1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida; [M+H]⁺ = 371; HPLC t.r. 4.72.

N-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-

propionamida; $[H+R]^+ = 401$; HPLC r.t. 6.3.

Acido 2-propil-pentanóico [1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida; $[H+R]^+ = 403$; HPLC r.t. 6.42.

1-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea; $[M+H]^+ = 464$; HPLC r.t. 6.46; ^1H -NMR (DMSO- d_6), señales de diagnóstico (ppm): 4.34 (s, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.80-7.88 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 12.44 (br.s, 1H)

1-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea; $[M+H]^+ = 426$; HPLC r.t. 5.59.

1-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalacin-6-il]-3-p-tolil-urea; $[M+H]^+ = 410$; HPLC r.t. 5.89.

1-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-3(2,4-difluoro-fenil)-urea; $[M+H]^+ = 432$; HPLC r.t. 6.

N-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida; $[M+H]^+ = 326$; HPLC r.t. 4.69; ^1H -NMR (DMSO- d_6), señales de diagnóstico (pp.); 1.08 t, 3H), 2.35 (q, 2H), 4.24 (s, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 10.35 (br.s, 1H), 12.42 (br.s, 1H).

N-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida; $[M+H]^+ = 442$; HPLC r.t. 6.68.

Acido furan-2-carboxílico [1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida; $[M+H]^+ = 364$; HPLC r.t. 5.16.

N-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida; $[M+H]^+ = 394$; HLPC r.t. 6.73.

Acido 2-propil-pentanico [1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida; $[M+H]^+ = 396$; HPLC r.t. 6.85.

1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea; $[M+H]^+ = 457$; HPLC r.t. 6.86.

1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-3-metoxi-fenil)-urea; $[M+H]^+ = 419$; HPLC r.t. 5.98.

N-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida; $[M+H]^+ = 322$; HPLC r.t. 4.92.

N-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida; $[M+H]^+ = 438$; HPLC r.t. 6.93.

Acido 2-furan-carboxílico [1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida; $[M+H]^+ = 360$; HPLC r.t. 5.38.

N-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida; $[M+H]^+ = 390$; HPLC r.t. 6.95.

Acido 2-propil-pentanóico [1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida; $[M+H]^+ = 392$; HPLC r.t. 7.08.

1-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea; $[M+H]^+ = 453$; HPLC r.t. 7.04.

1-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea; $[M+H]^+ = 415$; HPLC r.t. 6.18.

1-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea; $[M+H]^+ = 399$; HPLC r.t. 6.48.

1-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidroxi-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; $[M+R]^+ = 421$; HPLC r.t. 6.5.

N-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida: $[M+H]^+ = 376$; HPLC r.t. 5.83; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), señales de diagnóstico (ppm); 1.09 (t, 3H), 2.37 (q, 2H), 4.33 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.56 (d, 1H), 10.39 (s, 1H), 12.33 (s, 1H).

N-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida; [M+H]⁺= 492; HPLC r.t. 7.68; ¹H-NMR (DMSO-d₆), señales de diagnóstico (ppm); 4.37 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.27 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H), 10.96 (br.S, 1H), 12.41 (br.S, 1H).

Acido furan-2-carboxílico [1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida; [M+H]⁺= 414; HPLC r.t. 6.26.

Acido -[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]- succinámico etil ester; [M+H]⁺=; HPLC r.t. 6.11.

N-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida; [M+H]⁺= 444; HPLC r.t. 7.82; ¹H-NMR (DMSO-d₆), señales de diagnóstico (ppm); 1.00-1.85 (m, 11H), 2.37 (t, 2H), 4.33 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.00 (dd 1H), 8.56 (dd, 1H), 10.40 (br.s, 1H), 12.33 (br.s, 1H).

Acido-2-propil-pentanóico [1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida; [M+H]⁺= 446; HPLC r.t. 7.94; ¹H-NMR (DMSO-d₆), señales de diagnóstico (ppm): 1.00-1.85 (m, 9H), 1.58-1.66 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.56 (dd, 1H), 10.40 (br. s, 1H), 12.33 (br. S, 1H).

1-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea; [M+H]⁺= 507; HPLC r.t 7.83.

1-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea; [M+H]⁺= 469; HPLC r.t. 7.02; ¹H-NMR (DMSO-d₆), señales de diagnóstico

(ppm): 3.73 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.82-7.90 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.91 (br.s, 1H), 9.35 (br.s, 1H), 12.31 (br.s, 1H).

1-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-uera; [M+H]⁺ = 453; HPLC r.t. 7.35.

1-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; [M+H]⁺ = 475; HPLC r.t. 7.38; ¹H-NMR (DSO-d₆), señales de diagnóstico (ppm): 4.33 (s, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 12.33 (s, 1H).

N-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-propionamida; [M+H]⁺ = 359; HPLC r.t. 4.01.

N-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-4-trifluorometil-benzamida; [M+H]⁺ = 475; HPLC r.t. 6; ¹H-NMR (DSO-d₆), señales de diagnóstico (ppm): 4.51 (s, 2H), 7.57 (dt, 1H), 7.69 (dt, 1H), 7.87-8.00 (m, 4H), 8.09 (s, 1H), 8.15-8.20 (m, 3H), 8.23 (dd, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 10.92 (s, 1H), 12.49 (s, 1H).

Acido N-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-succinámico etil éster; [M+H]⁺ = 431; HPLC r.t. 4.37.

N-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-ciclopentil-propionamida; [M+H]⁺ = 427; HPLC r.t. 5.94.

Acido-2-propil-pentanóico (4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida; $[M+H]^+ = 429$; HPLC r.t. 6.08. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), señales de diagnóstico (ppm): 0.80-0.88 (m, 6H), 1.18-1.29 (m, 4H), 1.29-1.64 (m, 4H), 2.37-2.48 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.95-8.01 (m, 3H), 8.17 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 10.36 (br.s, 1H), 12.42 (br.s, 1H).

1-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea; $[M+H]^+ = 490$; HPLC r.t. 6.16.

1-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3-metoxi-fenil)-urea: $[M+H]^+ = 452$; HPLC r.t. 5.27; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), señales de diagnóstico (ppm): 3.72 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 6.57 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.19 (, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.96 (m 2H), 8.16 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.82 (br. S, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.25 (br. S, 1H), 12.40 (br. S, 1H).

1-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-p-tolil-urea; $[M+H]^+ = 436$; HPLC r.t. 5.56.

1-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; $[M+H]^+ = 458$; HPLC r.t. 5.55; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6); señales de diagnóstico (ppm): 4.48 (s, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.54 (dt, 1H), 7.69 (dt, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.95-8.07 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 12.41 (s, 1H).

1-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea; $[M+H]^+ = 491$; HPLC r.t. 6.51.

N-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;

[M+H]⁺ = 376; HPLC r.t. 5.41.

N-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida; [M+H]⁺ = 492; HPLC, r.t. 7.23.

Acido-furan-2-carboxílico [4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida; [M+H]⁺ = 414; HPLC r.t. 5.82.

N-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-cilcopentil-propionamida; [M+H]⁺ = 444; HPLC r.t. 7.33.

Acido-2-propil-pentanóico [4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea; [M+H]⁺ = 446; HPLC r.t. 7.43.

1-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea; [M+H]⁺ = 507; HPLC r.t. 7.36.

1-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea; [M+H]⁺ = 453; HPLC r.t. 6.88.

1-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin,6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; [M+H]⁺ = 475; HPLC r.t. 6.88.

Acido 4-(4-oxo-6-propionilamino-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil)-benzoico metil éster; [M+H]⁺ = 366; HPLC r.t. 2.61.

Acido 4-[4-oxo-6-(4-trifluorometil-bencilamino)-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico metil éster; [M+H]⁺ = 482; HPLC r.t. 6.47.

Acido 4-[6-{furan-2-carbonil)-amino-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico metil éster; [M+H]⁺ = 474; HPLC r.t. 5.27.

Acido 4-[6-(3-ciclopentil-propionilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico metil éster; [M+H]⁺ = 434; HPLC r.t. 6.48.

Acido 4-[4-oxo-6-(2-propil-pentanoilamino)-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico metil éster; [M+H]⁺ = 436; HPLC r.t. 6.61.

Acido 4-[6-[3-(metoxi-fenil)-ureido]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico metil éster; [M+H]⁺ = 459; HPLC r.t. 5.74.

Acido 4-[4-oxo-6-(3-p-tolil-ureido)-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico metil éster, $[M+H]^+ = 443$; HPLC r.t. 6.03.

Acido 4-[6-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico metil éster, $[M+H]^+ = 465$; HPLC r.t. 6.04.

N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida; $[M+H]^+ = 360$; HPLC r.t. 4.04.

N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida; $[M+H]^+ = 476$; HPCL r.t. 6.3.

Acido furan-2-carboxílico [1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida; $[M+H]^+ = 398$; HPLC r.t. 4.58.

N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3,4-dimetoxi-benzamida, $[M+H]^+ = 468$; HPLC r.t. 4.97.

N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida; $[M+H]^+ = 428$; HPLC r.t. 7.3.

Acido 2-propil-pentanóico [1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida; $[M+H]^+ = 430$; HPLC r.t. 7.41.

1-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea; $[M+H]^+ = 491$; HPLC r.t. 6.54.

1-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea; $[M+H]^+ = 437$; HPLC r.t. 5.91.

N-(1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-sílil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3,4-dimetoxi-benzamida; $[M+H]^+ =$; HLPC r.t. 4.96.

N-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-propionamida; $[M+H]^+ = 314$; HPLC r.t. 4.26.

N-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-4-trifluorometil-benzamida; $[M+H]^+ = 430$; HPLC r.t. 6.43.

Acido furan-2-carboxílico (4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida; $[M+H]^+ = 352$; HPLC r.t. 4.76.

N-(4-oxo-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3,4-dimetoxi-benzamida;

[M+H]⁺ = 422; HPLC r.t. 5.16.

Acido-2-propil-pentanóico (4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-
amida; [M+H]⁺ = 384; HPLC r.t. 6.54.

1-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-
urea; [M+H]⁺ = 445; HPLC r.t. 6.57.

1-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-(3-metoxi-fenil)-urea;
[M+H]⁺ = 407; HLPC r.t. 5.66.

1-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-p-tolil-urea; [M+H]⁺ =
391; HLPC r.t. 5.98.

1-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
[M+H]⁺ = 413; HPLC r.t. 5.96.

N-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida; [M+H]⁺ =
338; HPLC r.t. 4.48.

N-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-
benzamida; [M+H]⁺ = 454; HPLC r.t. 6.52.

Acido furan-2-carboxílico [1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-
amida; [M+H]⁺ = 376; HPLC r.t. 4.95.

N-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3,4-dimetoxi-
benzamida; [M+H]⁺ = 446; HPLC r.t. 5.32.

N-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-
propionamida; [M+H]⁺ = 406; HPLC r.t. 6.53.

Acido-2-propil-pentanóico [1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-
amida; [M+H]⁺ = 408; HPLC r.t. 6.65; ¹H-NMR (DMSO-d₆), señales de
diagnóstico (ppm): 0.84 (q, 6H), 1.15-1.62 (m, 8H), 2.41 (m, 1H), 3.68 (s,
3H), 4.18 (s, 2H), 6.75 (ddd, 1H), 6.82 (dt, 1H), 6.86 (t, 1H), 7.16 (t, 1H),
7.89 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 10.34 (s, 1H), 12.41 (s, 1H).

1-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea; [M+H]⁺ = 469; HPLC r.t. 6.67.

1-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea; [M+H]⁺ = 431; HPLC r.t. 5.79.

1-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea; [M+H]⁺ = 415; HPLC r.t. 6.08.

1-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; [M+H]⁺ = 437; HPLC r.t. 6.08.

N-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-propionamida; [M+H]⁺ = 260; HPLC r.t. 3.78.

Acido furan-2-carboxílico (4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida; [M+H]⁺ = 298; HPLC r.t. 4.35.

1-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-p-tolil-urea; [M+H]⁺ = ; HPLC r.t. 5.69.

1-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; [M+H]⁺ = 359; HPLC r.t. 5.68.

N-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida; [M+H]⁺ = 336; HPLC r.t. 5.35.

N-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida; [M+H]⁺ = 452; HPLC r.t. 7.26.

Acido furan-2-carboxílico [4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida; [M+H]⁺ = 374; HPLC r.t. 5.78.

N-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3,4-dimetoxi-benzamida; [M+H]⁺ = 444; HPLC r.t. 6.11

N-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida; [M+H]⁺ = 404; HPLC r.t. 7.31.

Acido 2-propil-pentanoico [4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-

amida; $[M+H]^+ = 406$; HPLC r.t. 7.43.

1-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-

urea; $[M+H]^+ = 467$; HPLC r.t. 7.41.

1-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-(3-metoxi-fenil)-urea;

$[M+H]^+ = 429$; HPLC r.t. 6.56.

1-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea; $[M+H]^+ =$

413; HPLC r.t. 6.88.

1-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

$[M+H]^+ = 435$; HPLC r.t. 6.88.

1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]3-(2,4-difluoro-fenil)-

urea; $[M+H]^+ = 425$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), señales de diagnóstico (ppm);

4.25 (s, 2H), 6.97-7.08 (m 2H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.27-7.35 (m. 2H), 7.77

(dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.98-8.08 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.55 (s,

1H), 12.42 (s, 1H).

1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea; $[M+H]^+ =$

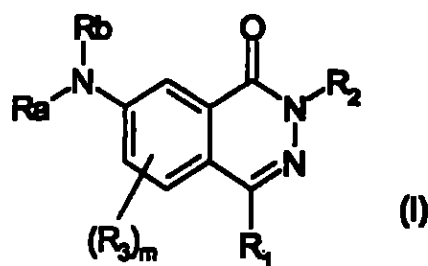
403; $^1\text{H-NMR}$ (DSO- d_6), señales de diagnóstico (ppm): 2.23 (s, 3H), 4.24 (s,

2H), 7.00 (m 1H), 7.05-7.16 (m, 4H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.79 (dd, 1H), 7.84

(d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.70 (br. S, 1H), 9.20 (br. S, 1H), 12.39 (s, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Un método para el tratamiento de enfermedades causadas y/o asociadas con una actividad alterada de proteína quinasa que comprende la administración a un mamífero en necesidad de este, de una cantidad de un derivado de amino-ftalazinona representado por la formula I.



en donde

Ra y Rb son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo, opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ o alquilo C₁-C₆ cicloalquilo, arilo, alquilo C₁-C₆ arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o alquilo C₁-C₆ heterociclil con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o que alguno de Ra o Rb es hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, y el otro es un grupo seleccionado de -COR', -CONHR', -COOR' o -SO₂R', en donde R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclil o heterociclilalquil, como se expuso anteriormente;

R_1 es un grupo de fórmula $-\text{CHR}_4\text{R}_5$ donde R_4 y R_5 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente, seleccionado de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalquilo, arilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ heterociclil con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o R_1 es un grupo de fórmula $-\text{NHR}'$, $-\text{NR}'\text{COR}''$, $-\text{NR}'\text{CONHR}''$ o $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, donde R' tiene los significados anteriores diferentes de hidrógeno, y R'' es hidrógeno o tiene los significados expuestos anteriormente para R' ;

R_2 es un átomo de hidrógeno o es un grupo, opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalquilo, arilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ heterociclil con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

Cualquier R_3 , colocado en una o más de las posiciones libres 5, 6 y 8 del anillo ftalazinona es, independientemente de cada uno, halógeno, nitro, carboxi, ciano, o un grupo opcionalmente sustituido adicionalmente y seleccionado de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalquilo, arilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ heterociclil con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o R_3 es un grupo seleccionado entre $-\text{COR}'$, $-\text{CONHR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{COR}''$, $-\text{NR}'\text{CONHR}'$ o $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, donde R' y R'' son iguales o diferentes, hidrógeno o un grupo como se expuso anteriormente; m es 0 o un entero de 1 a 3; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. El método de la Reivindicación 1 en donde la enfermedad causada por y/o asociada con una actividad alterada de proteína quinasa es un desorden de

proliferación de células seleccionado de un grupo consistente de cáncer, enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes y desordenes neurodegenerativos.

3. El método de la Reivindicación 2 en donde el cáncer es seleccionado de carcinoma, carcinoma de célula escamosa, tumores hematopoyéticos del linaje mieloide o linfoide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, queratoxantoma, cáncer folicular tiroide y sarcoma de Kaposi.

4. El método de la Reivindicación 1 en donde el desorden de proliferación de células es seleccionado de hiperplasia de próstata benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares blandas asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis glomerulonefritis y estenosis y restenosis post quirúrgicas.

5. El método de la Reivindicación 1 que provee inhibición de angiogénesis y metástasis tumoral.

6. El método de la Reivindicación 1 que comprende además someter a un mamífero en necesidad del mismo, a una terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con al menos un agente citoestático o citotóxico.

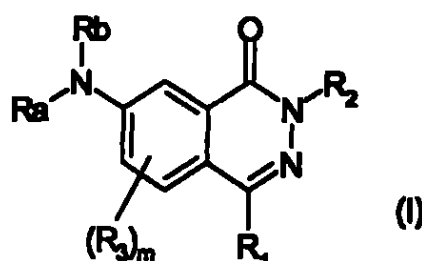
7. El método de la Reivindicación 1 en donde el mamífero en necesidad del mismo es un humano.

8. El método de la Reivindicación 1 en donde, dentro de los compuestos de la formula (I), alguno entre Ra o Rb es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo seleccionado de -COR', -CONHR', -COOR' o -SO₂R', en donde R' es como se definió en la reivindicación 1.

9. El método de la Reivindicación 1 en donde, dentro de los compuestos de la formula (I), alguno entre Ra o Rb es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo seleccionado de -COR', -CONHR', -COOR' o -SO₂R', R₂ es hidrógeno, m es 0 y R¹ y R' son como se definieron en la reivindicación 1.

10. Un método para la inhibición de la actividad de la proteína quinasa que comprende el contacto de dicha quinasa con una cantidad efectiva de un compuesto como se definió en la reivindicación 1.

11. Un derivado de amino-ftalazinona representado por la Formula (I)



donde

Ra y Rb son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo, opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ o alquilo C₁-C₈ cicloalquilo, arilo, alquilo C₁-C₈ arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o alquilo C₁-C₈ heterociclil con 1 a 3 heteroatomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o que alguno de Ra o Rb es hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente de

alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, y el otro es un grupo seleccionado de -COR', -CONHR', -COOR' o -SO₂R', en donde R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclil o heterociclilalquil, como se expuso anteriormente;

R₁ es un grupo de formula -CHR₄R₅ donde R₄ y R₅ son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente, seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ o alquilo C₁-C₆ cicloalquilo, arilo, alquilo C₁-C₆ arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o alquilo C₁-C₆ heterociclil con 1 a 3 heteroatomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o R₁ es un grupo de formula -NHR', -NR'COR'', -NR'CONHR'' o -NR'SO₂R'', donde R' tiene los significados anteriores diferentes de hidrógeno, y R'' es hidrógeno o tiene los significados expuestos anteriormente para R';

R₂ es un átomo de hidrógeno o es un grupo, opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ o alquilo C₁-C₆ cicloalquilo, arilo, alquilo C₁-C₆ arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o alquilo C₁-C₆ heterociclil con 1 a 3 heteroatomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

Cualquier R₃, colocado en una o más de las posiciones libres 5, 6 y 8 del anillo ftalazinona es, independientemente de cada uno, halógeno, nitro, carboxi, ciano, o un grupo opcionalmente sustituido adicionalmente y seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalquilo, arilo, alquilo C₁-C₆ arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o alquilo C₁-C₆ heterociclil con 1 a 3 heteroatomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o R₃ es un grupo seleccionado entre -COR', -CONHR', -SO₂R', -NR'R'', -NR'COR'', -NR'CONHR'' o -NR'SO₂R'', donde R' y

R'' son iguales o diferentes, hidrógeno o un grupo como se expuso anteriormente; m es 0 o un entero de 1 a 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

excluyendo los compuestos N-[3,4-dihidro-4-oxo-1-(4-piridinilmetil)-6-ftalazinil]-acetamida y N-[3,4-dihidro-4-oxo-1-(4-piridinilmetil)-6-ftalazinil]-2,2,2-trifluoro-acetamida.

12. Un compuesto de la formula (I) según la reivindicación 11 donde alguno entre R_a o R_b es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, y el otro es un grupo -COR', en donde R' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclil o heterociclilalquil, como se definió en la reivindicación 11, y R_1 , R_2 , R_3 y m son como se definió en la reivindicación 11.

13. Un compuesto de la formula (I) según la reivindicación 12 donde R_1 es un grupo $-CHR_4R_5$ donde R_4 y R_5 son como se definió en la reivindicación 11, R_2 es hidrógeno y m es 0.

14. Un compuesto de la formula (I) según la reivindicación 11, donde alguno entre R_a o R_b es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, y el otro es un grupo -CNHR', en donde R' es un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclil o heterociclilalquil, como se definió en la reivindicación 11, y R_1 , R_2 , R_3 y m son como se definió en la reivindicación 11.

15. Un compuesto de la formula (I) según la reivindicación 14 donde R_1 es un grupo $-CHR_4R_5$ donde R_4 y R_5 son como se definió en la reivindicación 11, R_2 es hidrógeno y m es 0.

16. Un compuesto de la formula (I) según la reivindicación 11, donde alguno entre R_a o R_b es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, y el otro es un grupo $-COOR'$, en donde R' es un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclil o heterocicliclilalquil, como se definió en la reivindicación 11, y R_1 , R_2 , R_3 y m son como se definió en la reivindicación 11.

17. Un compuesto de la formula (I) según la reivindicación 16 donde R_1 es un grupo $-CHR_4R_5$ donde R_4 y R_5 son como se definió en la reivindicación 11, R_2 es hidrógeno y m es 0.

18. Un compuesto de la formula (I) según la reivindicación 11, donde alguno entre R_a o R_b es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, y el otro es un grupo $-SO_2R'$, en donde R' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclil o heterocicliclilalquil, como se definió en la reivindicación 11, y R_1 , R_2 , R_3 y m son como se definió en la reivindicación 11.

19. Un compuesto de la formula (I) según la reivindicación 18 donde R_1 es un grupo $-CHR_4R_5$ donde R_4 y R_5 son como se definió en la reivindicación 11, R_2 es hidrógeno y m es 0.

274

21

111

20. Un compuesto de la formula (I) según la reivindicación 11, donde Ra o Rb son átomos de hidrógeno y R₁, R₂, R₃ y m son como se definió en la reivindicación 11.

21. Un compuesto de la formula (I) según la reivindicación 20 donde R₁ es un grupo -CHR₄R₅ donde R₄ y R₅ son como se definió en la reivindicación 11, R₂ es hidrógeno y m es 0.

22. Un compuesto de la formula (I) según la reivindicación 11, donde alguno entre Ra o Rb es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y el otro es un grupo opcionalmente sustituido adicionalmente seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, o heterocicliclalquil, como se definió en la reivindicación 11, y R₁, R₂, R₃ y m son como se definió en la reivindicación 11.

23. Un compuesto de la formula (I) según la reivindicación 22 donde R₁ es un grupo -CHR₄R₅ donde R₄ y R₅ son como se definió anteriormente, R₂ es hidrógeno y m es 0.

24. Un compuesto de la formula (I) como se definió en la reivindicación 11, opcionalmente en forma de sales farmacéuticamente aceptables, seleccionadas de:

1. Metil éster del ácido 4-(4-oxo-6-propionilamino-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil)-benzoico;
2. Metil éster del ácido 4-[4-oxo-6-(4-trifluorometil-benzoilamino)-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;

3. Metil éster del ácido 4-{6-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;
4. Metil éster del ácido 4-{6-(3,4-dimetoxi-benzoilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;
5. Metil éster del ácido 4-{6-ciclopentil-propionilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;
6. Metil éster del ácido 4-{4-oxo-6-(2-propil-pentanoilamino)-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;
7. Metil éster del ácido 4-{4-oxo-6-[3-3-trifluorometil-fenil]-ureido]-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;
8. Metil éster del ácido 4-{6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;
9. Metil éster del ácido 4-{4-oxo-6-[3-p-tolil-ureido]-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;
10. Metil éster del ácido 4-{6-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;
11. Metil éster del ácido 4-{6-[3-(3-dicloro-fenil)-ureido]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;
12. Metil éster del ácido 4-{4-oxo-6-(3-piridin-3-il-ureido)-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-benzoico;
13. Metil éster del ácido 4-(6-amino-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil)-benzoico;
14. N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
15. N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
16. Ácido furan-2-carboxílico-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;

17. N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3,4-dimetoxi-benzamida;
18. N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida;
19. Acido 2-propil-pentanóico [1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
20. 1-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
21. 1-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
22. 1-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;
23. 1-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
24. 1-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
25. 1-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-urea;
26. 7-amino-4-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-2H-ftalazin-1-ona;
27. N-(1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-propionamida;
28. N-(1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-4-trifluorometil-benzamida;
29. Acido furan-2-carboxílico {1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il}-amida;
30. N-(1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3,4-dimetoxi-benzamida;
31. N-(1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-ciclopentil-propionamida;

32. acido 2-propil-pentanoico {1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il}-amida;
33. 1-{1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il}-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
34. 1-{1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il}-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
35. 1-{1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il}-3-p-tolil-urea;
36. 1-{1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il}-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
37. 1-{1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il}-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
38. 1-{1-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il}-3-piridin-3-il-urea;
39. 7-amino-4-[(E)-3-(4-nitro-fenil)-alil]-2H-ftalazin-1-ona;
40. N-[4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
41. N-[4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
42. Acido furan-2-carboxilico (4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida;
43. N-[4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3,4-dimetoxi-benzamida;
44. N-[4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-pronionamida;
45. acido 2-propil-pentanoico (4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida;
46. 1-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
47. 1-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3-metoxi-fenil)-urea;

48. 1-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-p-tolil)-urea;
49. 1-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(2,4-difluoro-fenil)-
urea;
50. 1-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3,4-dicloro-fenil)-
urea;
51. 1-(4-oxo-1-tiofen-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-piridin-3-il)-urea;
52. 7-amino-4-tiofen-3-ilmetil-2H-ftalazin-1-ona;
53. N-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
54. N-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-
benzamida;
55. Acido furan-2-carboxílico [1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-
il]-amida;
56. N-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3,4-dimetoxi-
benzamida;
57. N-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-
propionamida;
58. Acido 2-propil-pentanóico [1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-
6-il]-amida;
59. 1-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-
fenil)-urea;
60. 1-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
61. 1-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil)-urea;
62. 1-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-
urea;
63. 1-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-
urea;
64. 1-[1-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il)-urea;
65. 7-amino-4-(3-metoxi-bencil)-2H-ftalazin-1-ona;

66. N-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-propionamida;
67. N-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-4-trifluorometil-benzamida;
68. Acido furan-2-carboxilico (4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida;
69. N-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3,4-dimetoxi-benzamida;
70. N-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-ciclopentil-propionamida;
71. Acido 2-propil-pentanoico (4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida;
72. 1-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
73. 1-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-(3-metoxi-fenil)-urea;
74. 1-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-p-tolil-urea;
75. 1-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
76. 1-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
77. 1-(4-oxo-1-propil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-piridin-3-il-urea;
78. 7-amino-4-propil-2H-ftalazin-1-ona;
79. N-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
80. N-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
81. Acido furan-2-carboxilico [1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
82. N-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3,4-dimetoxi-benzamida;
83. N-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida;
84. Acido 2-propil-pentanoico [1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
85. 1-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
86. 1-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
87. 1-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;

88. 1-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-
urea;
89. 1-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-
urea;
90. 1-[1-(3,3-dimetil-butil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il)-urea;
91. 7-amino-4-(3,3-dimetil-butil)-2H-ftalazin-1-ona;
92. N-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
93. N-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-
benzamida;
94. Acido furan-2-carboxilico [4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-
amida;
95. N-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3,4-dimetoxi-
benzamida;
96. N-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-
propionamida;
97. Acido 2-propil-pentanoico [4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-
amida;
98. 1-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-
urea;
99. 1-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
100. 1-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;
101. 1-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-
urea;
102. 1-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-
urea;
103. 1-[4-oxo-1-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-urea;
104. 7-amino-4-(3-fenil-propil)-2H-ftalazin-1-ona;
105. N-[4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;

106. N-[4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
107. Acido furan-2-carboxílico [4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
108. Acido N-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-succínámico etil éster;
109. N-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-ciclopentil-propionamida;
110. Acido-2-propil-pentanóico (4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida;
111. 1-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
112. 1-(3-metoxi-fenil)-3-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-urea;
113. 1-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-p-tolil-urea;
114. 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-urea;
115. 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-urea;
116. 1-(4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-piridin-3-il-urea;
117. 7-amino-4-piridin-3-ilmetil-2H-ftalazin-1-ona;
118. N-[4-oxo-1-piridin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
119. N-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
120. N-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
121. Acido-furan-2-carboxílico [1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;

- 122
119
- 99
122. Acido N-(1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-succinámico etil éster;
123. N-(1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-ciclopentil-propionamida;
124. Acido-2-propil-pentanóico (1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida;
125. 1-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
126. 1-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
127. 1-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;
128. 1-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
129. 1-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
130. 1-[1-(4-cloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-urea;
131. 7-amino-4-(4-cloro-bencil)-2H-ftalazin-1-ona;
132. N-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
133. N-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-fenil-benzamida;
134. Acido furan-2-carboxílico [1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
135. Acido N- [1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-succinámico etil éster;
136. N-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida;
137. Acido-2-propil-pentanóico [1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;

138. 1-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
139. 1-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea
140. 1-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;
141. 1-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
142. 1-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
143. 1-[1-(4-ciano-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-urea;
144. 7-amino-4-(4-ciano-bencil)-2H-ftalazin-1-ona;
145. N-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
146. N-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
147. Acido furan-2-carboxílico [1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
148. Acido N- [1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-succinámico etil éster;
149. N-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida;
150. Acido-2-propil-pentanóico [1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
151. 1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
152. 1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
153. 1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;

154. 1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
155. 1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
156. 1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-urea;
157. 7-amino-4-(3-fluoro-bencil)-2H-ftalazin-1-ona;
158. N-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
159. N-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
160. Acido furan-2-carboxílico [1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
161. Acido N-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-succinámico etil éster;
162. N-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida;
163. Acido-2-propil-pentanóico [1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
164. 1-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
165. 1-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea
166. 1-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;
167. 1-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
168. 1-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
169. 1-[1-(3-metil-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-urea;
170. 7-amino-4-(3-metil-bencil)-2H-ftalazin-1-ona;

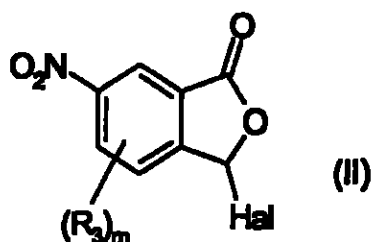
171. N-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
172. N-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
173. Acido furan-2-carboxílico [1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
174. Acido N-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-succinámico etil éster;
175. N-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida;
176. Acido-2-propil-pentanóico [1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
177. 1-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
178. 1-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea
179. 1-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;
180. 1-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
181. 1-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
182. 1-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-urea;
183. 7-amino-4-(2,4-dicloro-bencil)-2H-ftalazin-1-ona;
184. N-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-propionamida;
185. N-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-4-trifluorometil-benzamida;
186. Acido furan-2-carboxílico (4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida;

187. Acido N-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-succinámico etil éster;
188. N-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-ciclopentil-propionamida;
189. Acido-2-propil-pentanóico (4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-amida;
190. 1-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
191. 1-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3-metoxi-fenil)-urea
192. 1-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-p-tolil-urea;
193. 1-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
194. 1-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
195. 1-(4-oxo-1-quinolin-3-ilmetil-3,4-dihidro-ftalazin-6-il)-3-piridin-3-il-urea;
196. 7-amino-4-oxo-quinolin-3-ilmetil-2H-ftalazin-1-ona;
197. N-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-propionamida;
198. N-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-4-trifluorometil-benzamida;
199. Acido furan-2-carboxílico [4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
200. Acido N-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-succinámico etil éster;
201. N-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-ciclopentil-propionamida;

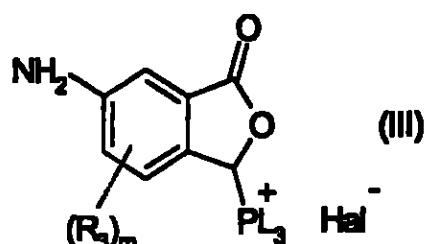
202. Acido-2-propil-pentanóico [4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-amida;
203. 1-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
204. 1-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea
205. 1-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-p-tolil-urea;
206. 1-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
207. 1-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
208. 1-[4-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-ftalazin-6-il]-3-piridin-3-il-urea;
209. 7-amino-4-(2- trifluorometil-bencil)-2H-ftalazin-1-ona;

25. Un proceso para la preparación de los compuestos de la formula (I) como se definió en la reivindicación 11, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, que comprende:

a) Reacción de un compuesto de la formula (II)

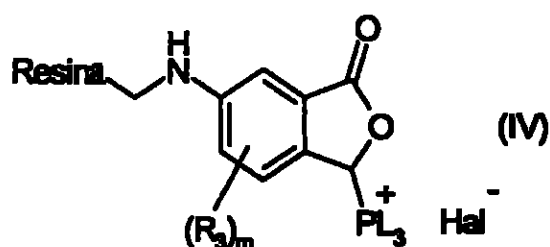


en donde R_3 y m son como se definió en la reivindicación 11 y Hal representa un átomo de halógeno con un derivado de fosfina apropiado (PL_3), a condiciones reductoras opcionales, para obtener un compuesto de la formula (III)



donde P es un átomo de fósforo y L son los ligandos de fosfina;

b) Reacción del compuesto de la Formula (III) con una resina CHO aldehídica, en presencia de un agente reductor apropiado, para obtener un compuesto soportado de resina de la formula (IV)

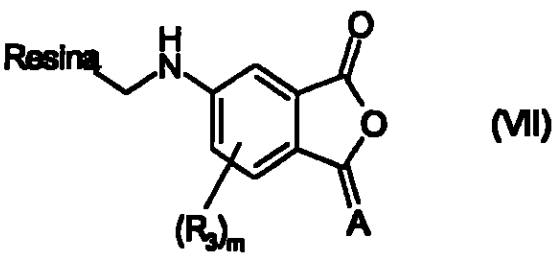


donde R_3 , m , P, L Hal y la Resina son como se definió anteriormente;

(c) reacción de un compuesto de la formula (IV) con un derivado carbonilo de la formula (V) o un derivado nitroso de la formula (VI)



donde R₄, R₅ y R' son como se definió en la reivindicación 11, para obtener el compuesto de la formula (VII)

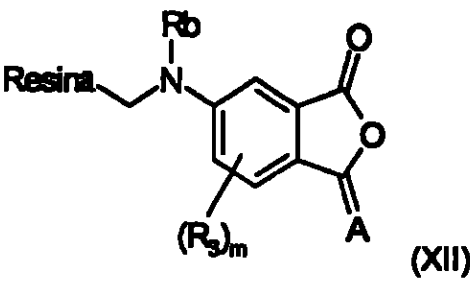


donde A es un grupo =CR₄R₅ o =NR', respectivamente; y opcionalmente la reacción de un compuesto de la formula (VII) según cualquiera de los pasos alternativos d.1) o d.2) siguientes:

d.1) con uno de los derivados de la formula (VIII), (IX), (X) o (XI), a condiciones básicas opcionales,



Donde Z es un átomo de halógeno o un grupo saliente apropiado y R' es como se definió en la reivindicación 11, para obtener el compuesto de la formula (XII)



donde Rb es -COR', -CONHR', -COOR' o SO₂R', respectivamente; o

d.2) con un compuesto de la formula (XIII)

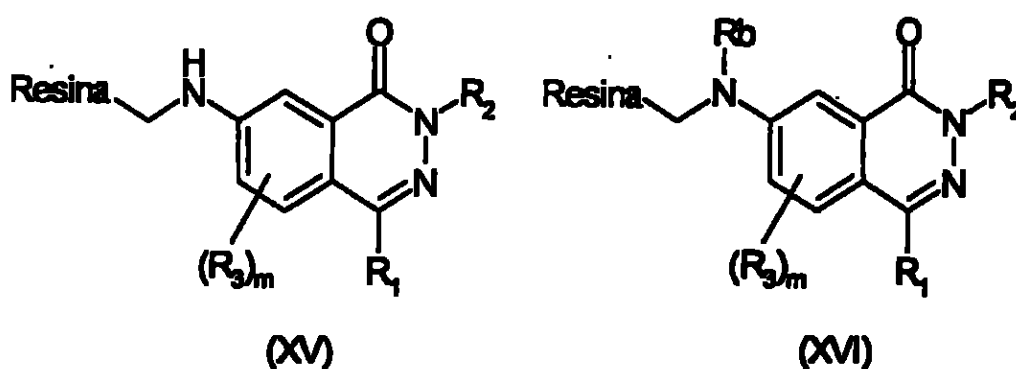


Donde Z es un átomo de halógeno y Rb es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo como se definió en la reivindicación 11, para obtener el compuesto correspondiente de la formula (XII) anterior;

e) Reacción de los compuestos obtenidos de este modo de la formula (VII) o (XII) con un derivado de hidrazina de la formula (XIV)



Donde R₂ es como se definió en la reivindicación 11, para obtener los compuestos de la formula (XV) o (XVI), respectivamente:



donde Rb, R₂, R₃, m y la Resina son como se definió antes y R₁ es un grupo de la formula -CHR₄R₅ o -NHR' donde R₄, R₅ y R' son como se definió anteriormente;

f) reacción de los compuestos de la formula (XV) o (XVI) en condiciones ácidas para obtener el compuesto de la formula I y, según se desee, convertirlo en otro compuesto de la Formula I y/o en una sal farmacéuticamente aceptable de este.

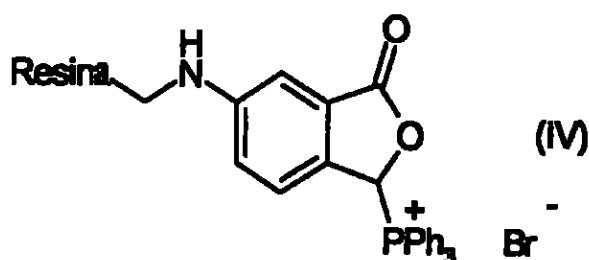
26. El proceso de la reivindicación 25, en donde en el paso a), el derivado de fosfina es trifenilfosfina PPh_3 .

27. El proceso de la reivindicación 25, en donde en el paso b), el agente reductor es seleccionado entre un complejo de piridina-borano, cianoborohidruro de sodio, triacetoxi borohidruro de sodio o dimetilsulfuroborano,

28. El proceso de la reivindicación 25, en donde en el paso d.1), se usa un compuesto de la formula (VIII), (X), o (XI), en donde Z es un átomo de cloro.

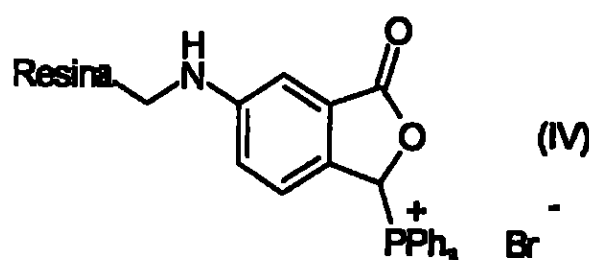
29. El proceso de la reivindicación 25, en donde en el paso f), las condiciones ácidas son alcanzadas usando ácido trifluoroacético.

30. Cualquier compuesto específico de la formula (I), como se definió en la reivindicación 11, que sea obtenible, por ejemplo a través de una técnica química combinatoria de acuerdo al proceso expuesto en la reivindicación 25, primero por la reacción del compuesto de la formula (IV)



con cada uno de los derivados de aldehído de la Fórmula (V), como se expuso en la Tabla I; por reacción de cualquiera de los compuestos resultantes de la fórmula (VII) con cada uno de los derivados de cloruro de acilo de la fórmula (VIII), como se expuso en la Tabla II; por reacción de cualquiera de los compuestos resultantes de la fórmula (VII) con hidrazina; y pro medio del trabajo según el paso f) del proceso de la reivindicación 25.

31. Cualquier compuesto específico de la fórmula (I), como se definió en la reivindicación 11, que sea obtenible, por ejemplo a través de una técnica química combinatoria de acuerdo al proceso expuesto en la reivindicación 25, primero por la reacción del compuesto de la fórmula (IV)

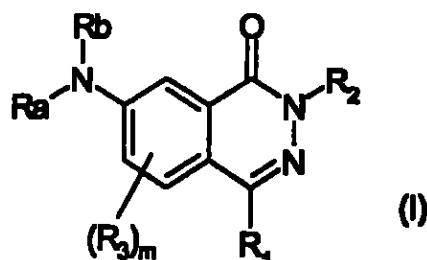


con cada uno de los derivados de aldehído de la Fórmula (V), como se expuso en la Tabla I; por reacción de cualquiera de los compuestos resultantes de la fórmula (VII) con cada uno de los derivados de isocianato de la fórmula (IX), como se expuso en la Tabla III; por reacción de cualquiera

110
123
130

de los compuestos resultantes de la fórmula (XIII) con hidrazina; y por medio del trabajo según el paso f) del proceso de la reivindicación 25.

32. Una biblioteca de dos o más derivados de amino-ftalazinona de la fórmula (I)



donde

Ra y Rb son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo, opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ o alquilo C₁-C₆ cicloalquilo, arilo, alquilo C₁-C₆ arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o alquilo C₁-C₆ heterociclil con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o alguno de Ra o Rb es hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y el otro es un grupo seleccionado de -COR', -CONHR', -COOR' o -SO₂R', en donde R' es hidrógeno u un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclil o heterociclilalquil, como se expuso anteriormente;

R₁ es un grupo de fórmula -CHR₄R₅ donde R₄ y R₅ son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente, seleccionado de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ o alquilo C₁-C₆ cicloalquilo, arilo, alquilo C₁-C₆ arilo, heterociclil de 5 a 7 miembros o

alquilo C₁-C₈ heterocíclico con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o R₁ es un grupo de fórmula -NHR', -NR'COR'', -NR'CONHR'' o -NR'SO₂R'', donde R' tiene los significados reportados anteriormente diferentes de hidrógeno, y R'' es hidrógeno o tiene los significados expuestos anteriormente para R';

R₂ es un átomo de hidrógeno o es un grupo, opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ o alquilo C₁-C₈ cicloalquilo, arilo, alquilo C₁-C₈ arilo, heterocíclico de 5 a 7 miembros o alquilo C₁-C₈ heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

Cualquier R₃, colocado en una o más de las posiciones libres 5, 6 y 8 del anillo ftalazinona es, independientemente de cada uno, halógeno, nitro, carboxi, ciano, o un grupo opcionalmente sustituido adicionalmente y seleccionado de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ o alquilo C₁-C₈ cicloalquilo, arilo, alquilo C₁-C₈ arilo, heterocíclico de 5 a 7 miembros o alquilo C₁-C₈ heterocíclico con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o R₃ es un grupo seleccionado entre -COR', -CONHR', -SO₂R', -NR'R'', -NR'COR'', -NR'CONHR'' o -NR'SO₂R'', donde R' y R'' son iguales o diferentes, hidrógeno o un grupo como se expuso anteriormente; m es 0 o un entero de 1 a 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

33. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) como se definió en la reivindicación 11 y, al menos, un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

34. Una composición farmacéutica según la reivindicación 33, que comprende adicionalmente uno o más agentes quimioterapéuticos, como

una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia anticáncerígena.

35. Un producto o kit que comprenda un compuesto de la reivindicación 11 o una composición farmacéutica de este como se definió en la reivindicación 33, y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia anticáncerígena.

36. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió en la reivindicación 11, para uso como medicamento.

37. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió en la reivindicación 11, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades causadas y/o asociadas con una actividad alterada de la proteína quinasa.

38. El uso según la reivindicación 37 para el tratamiento de tumores.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 23
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ 1
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ [x]

INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

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

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

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

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a):
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
PHARMACIA ITALIA S.P.A

Oficio N° 03743

ASUNTO:	Radicación N°	04 - 19499
	Solicitud Internacional	PCT/EP02/08544
	Fecha inicio fase nacional	07/03/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

□ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 ABR 2004

202059