Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

CSA826302

CQF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

AFECTACION

PATENTE DE INVENCIÓN
PCT

EXPEDIENTE N° 08-53936

TITULO: DERIVADOS DE PIRIDAZINONA

CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K31/50 // A61K31/501
A61P35/00

SOLICITANTE: MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO: DARMSTADT, ALEMANIA

APODERADO: DARIO CARDENAS NAVAS

BOGOTÁ, D.C. 28/05/2008

SS

7-2008

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-053936- -00000-0000

Fecha. 2008-05-28 13:46:22 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios. 328

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

① [ ] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capítulo I [ ] Capítulo II

[X] ②) SOLICITANTE	Nombre: **Merck Patent GMBH** Dirección: Frankfurter Strasse 250 64293 Darmstadt, Alemania Nacionalidad o Domicilio: Darmstadt, Alemania Lugar de Constitución: Alemania Teléfono: 3123600 Fax: 3122410 E-mail: general@cardenasycardenas com	**IDENTIFICACION** C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [X] Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: **DARIO CARDENAS NAVAS** Dirección: Carrera 7 No 71-52 Torre B Piso 9 Teléfono: 3123600 Fax: 3123600 E-Mail: **general@cardenasycardenas.com**	**IDENTIFICACION** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual _____ Número 17066629 TP 1250
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: 1. Dieter Dorsch 2. Oliver Schadt 3. Andree Blaukat	
	Dirección: 1. Koenigsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ram-stadt, Darmstadt, Alemania 2 Forststrasse 4, 63517 Rodenbach, Darmstadt, Alemania 3. Am Kligenteich 17 a, 64367 Muehtal, Darmstadt, Alemania	
	Nacionalidad: 1. Alemán 2. Alemán 3. Alemán	

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/010668 Fecha 07.11.2006
Publicación Internacional No. WO 2007/065518 A1 Fecha 14.06.2007

⑥ **Título(54):**

DERIVADOS DE PIRIDAZINONA

⑦ **Clasificación Internacional (51):** A61K31/50 // A61K31/501 // A61P35/00

⑧ **Prioridad** SI [X] NO [ ]

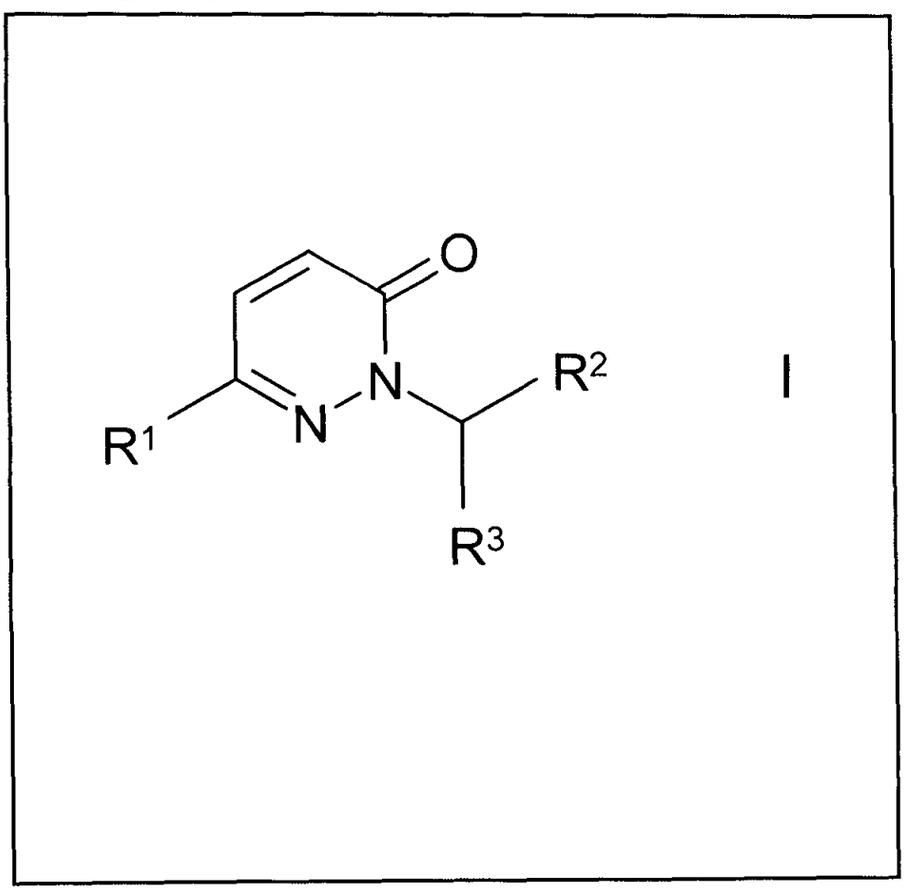
(33)País de Origen	(32)Fecha	(31)N° de Solicitud
ALEMANIA	05.12.2005	10 2005 057 924.8

⑨ **Comprobante de Pago No.:** 08-34.364 **Fecha** 29/04/08

⑩ **ANEXOS**

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

11 FIGURA CARACTERISTICA



I

12 Solicito la Concesión de la patente,

NOMBRE: **DARIO CARDENAS NAVAS**

FIRMA:

C.C. 17066629 BTA TP. 1250 C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 34,364
FECHA : ABRIL 29 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-053936- -00000-0000
Fecha: 2008-05-28 13:46:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 328

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARDENAS Y CARDENAS P.I.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	786365	29/04/2008	2,744,000.00

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

NT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		501,000.00
		TOTAL :	$	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

CARDENAS & CARDENAS

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ABOGADOS

BEGLAUBIGTER AUSDRUCK

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

1. **Anzahl der bisherigen Eintragungen:**

   2

2. **a) Firma:**

   Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung

   b) Sitz, Niederlassung, Zweigniederlassungen:

   Darmstadt

   c) Gegenstand des Unternehmens:

   Der Erwerb, die Verwaltung und die Verwertung gewerblicher Schutzrechte.

3. **Grund- oder Stammkapital:**

   50.000,00 DEM

4. **a) Allgemeine Vertretungsregelung:**

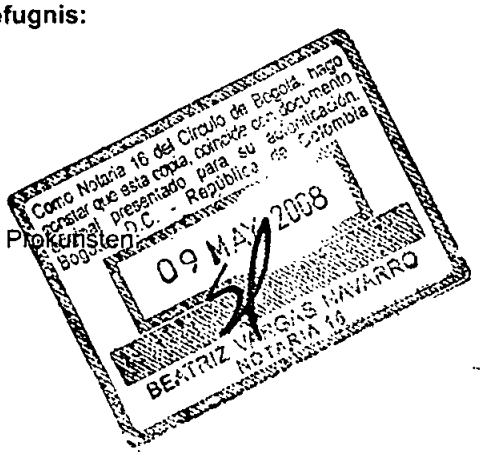
   Ist nur ein Geschäftsführer bestellt, so vertritt er die Gesellschaft allein. Sind mehrere Geschäftsführer bestellt, so wird die Gesellschaft durch zwei Geschäftsführer oder durch einen Geschäftsführer gemeinsam mit einem Prokuristen vertreten.

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

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

5. **Prokura:**

   Gesamtprokura gemeinsam mit einem Geschäftsführer oder einem anderen Prokuristen:
   Dr. Hartmann, Arno, Reinheim, *29.10.1960
   Dr. Horstmann, Stefan, Heppenheim, *09.09.1967
   Dr. Losert, Wolgang, Hünfelden, *06.03.1957



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

   Gesellschaft mit beschränkter Haftung

   Gesellschaftsvertrag vom 18.03.1970
   Zuletzt geändert durch Beschluss vom 25.07.1985

   b) Sonstige Rechtsverhältnisse:

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

18

...isregister B des ...tsgerichts Darmstadt	Abteilung B Wiedergabe des aktuellen Registerinhalts Abruf vom 25.3.2008 16:07	Nummer der Firm **HRB 15...**
-Ausdruck-	Seite 2 von 2	

17.07.2006



Die Übereinstimmung des von mir,

Notar **Alexander Pfeiffer**
in Darmstadt,

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

Darmstadt, den 25.03.2008

Alexander Pfeiffer
- N o t a r -

ALEXANDER PFEIFFER NOTAR IN DARMSTADT

Como Notaria 16 del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia, coincide con documento original presentado para su autenticación. Bogotá, D.C. - República de Colombia
09 MAY 2008
BEATRIZ VARGAS NAVARRO
NOTARIA 16

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Bestätigt 26. März 2008

5. in Darmstadt 6. am ....
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter 910 E 2/1 - 6.116/08.....
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift

Im Auftrag

Wellenreuther
Vorsitzender Richter

Como Notaria 18 del Círculo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con documento original presentado para su autenticación. Bogotá D.C. República de Colombia
09 MAY 2008
BEATRIZ VARGAS NAVARRO
NOTARIA 18

Handelsregister
Amtsgerichts D...

Extracto autenticado 12729-P

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

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

   2

2. **a) Razón social:**

   Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung

   b) Domicilio, agencia, sucursales

   Darmstadt

   c) Objeto de la empresa

   La adquisición, administración y valuación de derechos protegidos.



3. **Capital social:**

   50.000,00 marcos alemanes

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

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

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

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

5. **Poder:**

Poder general junto con un gerente u otro apoderado:

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

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

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

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

Sociedad Limitada

Contrato de sociedad, del 18 de marzo de 1970

Modificado por última vez mediante acuerdo del 25 de julio de 1986

b) Otras relaciones jurídicas:

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

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

7. a) Fecha de la última anotación:

17 de julio de 2006

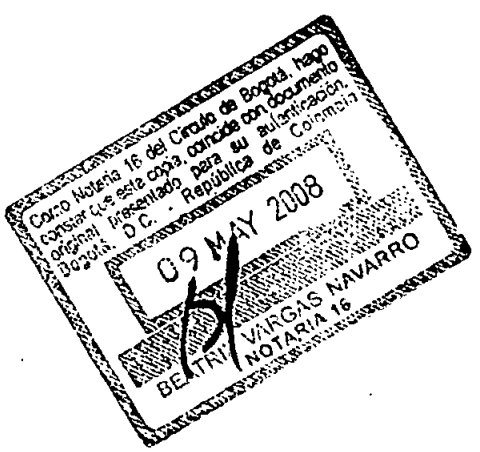
Por este medio, se autentica la coincidencia del extracto preparado por mí, Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt, extraído del Registro comercial electrónico, con el contenido mostrado en la pantalla.

Darmstadt, 25 de marzo de 2008

Alexander Pfeiffer

Notario

(firma y sello)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

   El presente documento público

2. está firmado por Alexander Pfeiffer, en Darmstadt

3. en su calidad de Notario

4. el documento está provisto del sello del Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt

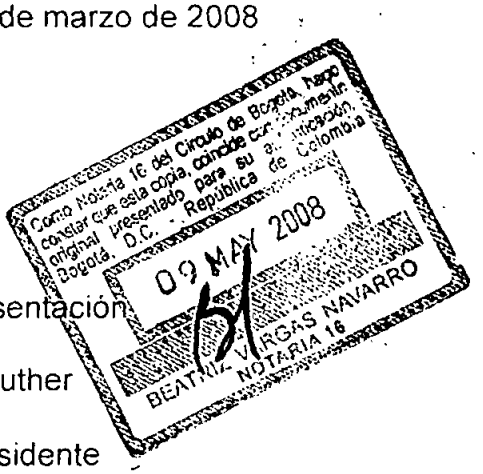
confirmado

5. en Darmstadt 6. el 26 de marzo de 2008

7. por el Presidente del Tribunal regional

8. bajo el No. 910 E 2 / 1 - 616 / 08

9. Sello: 10. Firma



En representación

Wellwnreuther

Juez-Presidente

(firma y sello)

Mayra B. Fajardo T.
Auxiliar Oficial Juramentado
Resol. Min. Justicia No. 8240/96

24

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

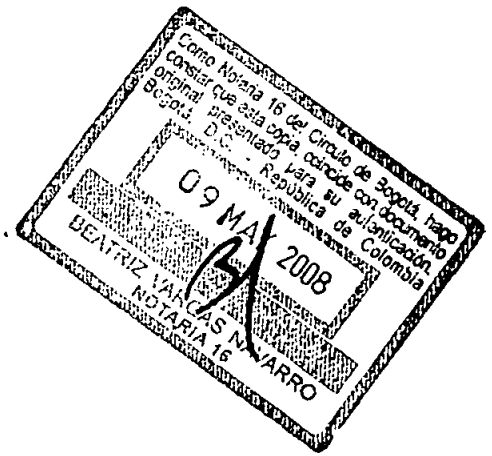
115315

2008 MAY -8 P 12:13

Marco Fajardo

DENTRO DE LA FECHA APARECE EN EL
DOCUMENTO PRESENTADO
LAS FIRMAS INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



12729-P

- **Colombia** -

POWER OF ATTORNEY

In the city of Darmstadt, on the 7 day of the month of April, of the year two thousand and eight (2.008), before me, Alexander Pfeiffer, Notary Public, appeared Dr. Hartmann and Dr. Horstmann of _____ age, and domiciled at Darmstadt, Germany, and stated:

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

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

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

Signed At _____

On _____

6

Merck Patent GmbH

ppa.

By _____
Dr. Hartmann

ppa.

Dr. Horstmann

Notary Public

Como Notaria 16 del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia, coincide con documento original presentado para su autenticacion. Bogotá, D.C. - República de Colombia

09 MAY 2008

BEATRIZ VARGAS NAVARRO
NOTARIA 16

NOTARIAL CERTIFICATION

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

I am certain of all these facts because I have examined the respective documents consisting of _____ _____ all of which I hereby attest.

Notary Public (signature)
Issued and signed at
Dated



(LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED)

El suscrito CONSUL DE COLOMBIA en

CERTIFICA

1. Que el Señor _____ quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada las funciones de _____ y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

2. Que tuvo a la vista las pruebas que demuestran que la Compañía _____, domiciliada en _____ existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes del respectivo país.

3. Que el Señor _____, quien firmó el Poder que precede en su carácter de _____, está autorizado para representarla en este acto y otorgar el poder.

_____

CONSUL



Roll of Deeds No. 403 for 2008

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

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

business address:
Frankfurter Straße 250 in 64293 Darmstadt / Germany

- who are personally known to me -.

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

Merck Patent GmbH in Darmstadt

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

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

Darmstadt, this 07 April 2008

ALEXANDER PFEIFFER NOTAR DARMSTADT

- Alexander Pfeiffer -
Notary

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Alexander Pfeiffer in Darmstadt

Bestätigt

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

im Auftrag

Wellenreuther
Vorsitzender Richter

Der Präsident des Landgerichts Darmstadt

Cano Notaría 16 del Círculo de Bogotá, Hago constar que esta copia, coincide con documento original presentado para su autenticación. Bogotá, D.C., República de Colombia

09 MAY 2008

BEATRIZ VARGAS NAVARRO
NOTARIA 16

Martha S. Sarmiento S.

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

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

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

Traducción realizada por Martha Sofía Sarmiento Solano, Traductora e Intérprete Oficial Español – Inglés - Español, nombrada para el cargo mediante Resolución del Ministerio de Justicia, Nº 835, del 3 de mayo de 1988.

COLOMBIA -

PODER DE ABOGADO

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

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

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

Martha L. Sarmiento L.
Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

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

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

12

Martha S. Sarmiento S.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

FIRMADO EN: _____

EL: _____

Merck Patent GmbH

ppa.
(Firma Autógrafa)
Dr. Hartmann

ppa.
(Firma Autógrafa)
Dr. Horstmann

Por: _____

Notario Público



Martha S. Sarmiento S.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

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

Tengo la certeza sobre la veracidad de todos estos hechos debido a que examiné los documentos respectivos que consisten en_____.
Doy testimonio de todo lo anterior.

Por: _____
NOTARIO PÚBLICO (firma)

Expedido y firmado en
Fecha:

Como Notaria 16 del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia, coincide con documento original presentado para su autenticación. Bogotá, D.C. - República de Colombia
09 MAY 2008
BERENICE VARGAS NAVARRO
NOTARIA 16

(Este documento se debe legalizar a través de Apostilla)

Martha L. Sarmiento L.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

Lista de Escrituras No. 403 para el año 2008

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

1) El señor **Dr. Arno Hartmann**
   Nacido el 29 de octubre de 1960
   Y
2) El señor **Dr. Stefan Horstmann**
   Nacido el 9 de septiembre de 1967

   Dirección comercial:
   Frankfurter Staβe 250 in 64293 Darmstadt/ Germany

- A quienes conozco personalmente -

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

Merck Patent GmbH en Darmstadt

Como fiel del Circulo de Bogotá, hago constar que el(la) señor(a) conoce con documento original presentado su autenticación. Bogotá, D.C. - Registraduría Nacional del Estado Civil de Colombia
09 MAY 2008
BEATRIZ VARGAS NAVARRO
NOTARIA 16

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

13

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

Darmstadt, 7 de abril de 2008.

Firma y sello de:

Firma Autógrafa - Ilegible
- Alexander Pfeiffer -
Notario

CERTIFICO QUE ESTA ES UNA TRADUCCIÓN FIEL DEL INGLÉS AL ESPAÑOL DE LOS DOCUMENTOS QUE HE TENIDO A LA VISTA; QUE SOY TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL ACREDITADA POR RESOLUCIÓN Nº 835 DEL 3 DE MAYO DE 1988 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA Y QUE ESTOY REGISTRADA ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.

Bogotá, 29 de abril de 2008.

Martha S. Sarmiento S.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

Como Notaría 16 del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia, coincide con documento original presentado para su autenticación. D.C. - República de Colombia
09 MAY 2008
BEATRIZ VARGAS NAVARRO
NOTARIA 16

16

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

   El presente documento público

2. está firmado por Alexander Pfeiffer, en Darmstadt

3. en su calidad de Notario

4. el documento está provisto del sello del Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt

confirmado

5. en Darmstadt 6. el 8 de abril de 2008

7. por el Presidente del Tribunal regional

8. bajo el No. 910 E 2 / 1 - 735 / 08

9. Sello: 10. Firma

   En representación

   Wellwnreuther

   Juez-Presidente

   (firma y sello)



17

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2008 MAY -8 P 12:13

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

115316

ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE CONFORMIDAD
CON LAS FIRMAS REGISTRADAS

Como Notaria 16 del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia, coincide con documento original presentado para su autenticación. Bogotá, D.C. - República de Colombia

09 MAY 2008

BEATRIZ VARGAS NAVARRO
NOTARIA 16

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X__ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) MERCK PATENT GMBH

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

(74) Apoderado: DARIO CARDENAS NAVAS

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	32) ***Fecha***	(33) ***País***
	10 2005 057 924.8	**05.12.2005**	**Alemania**

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: ***07.11.2006***
No. de solicitud ***PCT/EP2006/010668***

(87) Publicación internacional
Fecha: *14.06.2007*
N° publicación: ***WO 2007/036278 A2***

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

26

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL

21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
51) Clasificación Internacional :

71)Solicitante(s) MERCK PATENT GMBH

72) Inventor(es)

74) Apoderado:

30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
10 2005 057 924.8	**05.12.2005**	**Alemania**

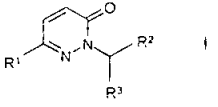
85) Fecha límite inicio fase nacional:
86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: ***07.11.2006***
No. de solicitud ***PCT/EP2006/010668***

(87) Publicación internacional
Fecha: *14.06.2007*
No. Publicación ***WO 2007/036278 A2***

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

54) Titulo: **DERIVADOS DE PIRIDAZINONA**

57) Resumen: Los compuestos de la fórmula I



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

77

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

(21) N° de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad (31) *No. Prioridad* 32) *Fecha* (33) *Pais*
10 2005 057 924.8 05.12.2005 Alemania

(51) Int Cl:

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

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

(74) Apoderado: **DARIO CARDENAS NAVAS**

(85) Fecha limite inicio fase nacional:

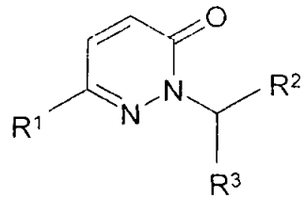
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: ***07.11.2006***
No. de solicitud ***PCT/EP2006/010668***

(87) Publicación internacional
Fecha: *14.06.2007*
N° publicación: ***WO 2007065518 A1***

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

Resumen:

Los compuestos de la fórmula I



I

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

DECLARATION OF INVENTORSHIP

WITH ASSIGNMENT

We, the undersigned

Dr. Dieter Dorsch; Dr. Oliver Schadt;
Dr. Andree Blaukat

citizens of

Germany

residing at

Frankfurter Str. 250
64293 Darmstadt

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

Pyridazinone Derivatives

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

Merck Patent GmbH
Darmstadt

residing at

Darmstadt

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

Granted and signed at

on

INVENTORS:

Dr. Dieter Dorsch; Dr. Oliver Schadt;

Dr. Andree Blaukat

DECLARACION DE INVENTORES

CON TRANSFERENCIA

Nosotros, LOS FIRMANTES

de nacionalidad AMBOS DE ALEMANIA

domiciliados en AMBOS EN DARMSTADT, ALEMANIA.

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

DERIVADOS DE PIRIDAZINONA.

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

MERCK PATENT GMBH.

domiciliada en DARMSTADT, ALEMANIA.

quien podrá solicitar y obtener a su nombre el registro de la patente correspondiente en la República de Columbia ejerciendo todos los derechos que a ello corresponde.

Dado y firmado en

a los dias del mes de de 20

INVENTORES:

File No. 701/2006

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

1) Mr. Dr. **Dieter Dorsch**
2) Mr. Dr. **Oliver Schadt**
and
3) Mr. Dr. **Andree Blaukat**

business address: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Straße 250
- all identified by Identity card -.

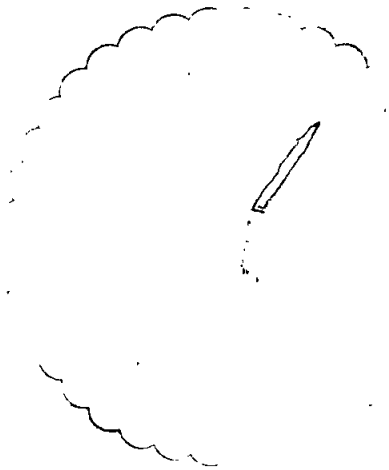
The notary asked the appeared whether he or any member of his firm had acted in the matter which is the subject of this instrument, except in a notarial matter. The appeared denied.

Darmstadt, the 18th day of September 2006

- Alexander Pfeiffer -
notary



3L



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Bestätigt

5. in Darmstadt 6. am 19. Sep. 2006
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter 910 E 2/1 - 1709/06
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift

Der Präsident des Landgerichts in Darmstadt

Im Auftrag

Pfannenschmidt
Richterin am Landgericht

Registro No. 701/2006

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

1) El señor **Dr. Dieter Dorsch**
2) El señor **Dr. Oliver Schadt**

Y

3) El señor **Dr. Andree Blaukat**

Dirección comercial: D- 64293 Darmstadt Frankfurter Staβe 250

- Todos identificados con Tarjeta de identidad -

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

Darmstadt, 18 de septiembre de 2006.

Firma y sello de:

ALEXANDER PFEIFFER NOTAR IN DARMSTADT

Firma Autógrafa - Ilegible
- Alexander Pfeiffer -
Notario

CERTIFICO QUE ESTA ES UNA TRADUCCIÓN FIEL DEL INGLÉS AL ESPAÑOL DE LOS DOCUMENTOS QUE HE TENIDO A LA VISTA; QUE SOY TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL ACREDITADA POR RESOLUCIÓN Nº 835 DEL 3 DE MAYO DE 1988 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA Y QUE ESTOY REGISTRADA ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.

Bogotá, 8 de Mayo de 2008.

Martha S. Sarmiento S.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

   el presente documento público

2. está firmado por Alexander Pfeiffer

3. en su calidad de Notar

4. el documento está provisto del sello del Notario Alexander Pfeiffer en Darmstadt

confirmado

5. en Darmstadt

6. el 19 de septiembre de 2006

7. por el Presidente del Tribunal regional

8. bajo el No. 910 E 2 / 1 – 1709 / 06

9. Sello:

10. Firma

    en representación

    Pfannenschmidt

    Jueza en el Tribunal regional

    (firma y sello)

Marco B. Fajardo V.
Traductor Oficial Juramentado
Res. Min. Justicia No. 839/86

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
14 June 2007 (14.06.2007)

(10) International Publication Number:
WO 2007/065518 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 237/14 (2006.01) *C07D 417/04* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 417/06* (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) *A61K 31/50* (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) *A61K 31/501* (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/010668

(22) International Filing Date: 7 November 2006 (07.11.2006)

(25) Filing Language: German

(26) Publication Language: German

(30) Priority Data:
10 2005 057 924.8 5 December 2005 (05.12.2005) DE

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **DORSCH, Dieter** [DE/DE]; Koenigsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). **SCHADT, Oliver** [DE/DE]; Forststrasse 4, 63517 Rodenbach (DE). **BLAUKAT, Andree** [DE/DE]; Am Klingenteich 17a, 64367 Muehltal (DE).

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

(81) Designated states *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated states *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRIDIAZINONE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF TUMOURS

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

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P05/206-ve/rg	**WEITERES VORGEHEN**	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2006/010668	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 07/11/2006	(Frühestes) Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 05/12/2005
Anmelder MERCK PATENT GMBH		

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

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

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

1. **Grundlage des Berichts**
   a. Hinsichtlich der **Sprache** beruht die internationale Recherche auf
      [X] der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
      [ ] einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache _____, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

   b. [ ] Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** siehe Feld Nr. I.

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

3. [ ] **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld Nr. III).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**
   [ ] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
   [X] wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

   PYRIDIAZINONDERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON TUMOREN

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**
   [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
   [ ] wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der **Zeichnungen**
   a. ist folgende Abbildung der **Zeichnungen** mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____
      [ ] wie vom Anmelder vorgeschlagen
      [ ] wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
      [ ] wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
   b. [X] wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/010668

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D237/14 C07D403/04 C07D403/06 C07D405/06 C07D409/04
C07D413/10 C07D417/04 C07D417/06 A61K31/50 A61K31/501
A61P35/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61K A61P

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/100960 A2 (GILEAD SCIENCES INC [US]; CANNIZZARO CARINA E [US]; CHEN JAMES M [US];) 25. November 2004 (2004-11-25) Drei Intermediate im Reaktionsschema auf Seite 547; Beispiel 246	1-15
X	WO 03/004494 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]; TSUTSUMI HIDEO [JP]; AKAHANE ATSUSHI) 16. Januar 2003 (2003-01-16) Ansprüche 1-8; Beispiel 67	1-15
X	EP 0 478 195 A1 (ROHM & HAAS [US]) 1. April 1992 (1992-04-01) Tabelle II; Verbindung 204	1-15
X	RO 79 566 A2 (INST DE CERCETARI CHIMICO FARM [RO]) 17. August 1982 (1982-08-17) Spalte 3, Zeilen 16,22; Verbindung (I)	1-15

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

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

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
19. März 2007	05/04/2007

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Stroeter, Thomas

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

37

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/010668

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr
X	RO 79 562 A2 (INST DE CERCETARI CHIMICO FARM [RO]) 17. August 1982 (1982-08-17) Spalte 3, Zeilen 8,14; Verbindung (I)	1-15
P,X	WO 2006/095666 A (KYORIN SEIYAKU KK [JP]; KOHNO YASUSHI [JP]; ADAMS DAVID ROGER [GB]; AN) 14. September 2006 (2006-09-14) Seiten 872,946; Verbindungen (1), 273-275, 299-301	1-15
X	SALIVES, RICHARD ET AL: "Solid-phase syntheses of 6-arylpyridazin-3(2H)-ones" JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY , 7(3), 414-420 CODEN: JCCHFF; ISSN: 1520-4766, 23. März 2005 (2005-03-23), XP002423455 Verbindung 1B	1-15
X	FONTAINE F ET AL: "Incorporating molecular shape into the alignment-free Grid-Independent Descriptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 47, Nr. 11, 24. April 2004 (2004-04-24), Seiten 2805-2815, XP002410361 ISSN: 0022-2623 Verbindungen 5, 15	1-15
A	COLLETTI S L ET AL: "Hybrid-designed inhibitors of p38 MAP kinase utilizing N-arylpyridazinones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 46, 2003, Seiten 349-352, XP002966978 ISSN: 0022-2623 Tabelle 1	1-28
A	WO 03/037349 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; EGGENWEILER HANS-MICHAEL [DE]; WOLF MICHAEL [D) 8. Mai 2003 (2003-05-08) das ganze Dokument	1-28
A	WO 01/09121 A (BASF AG [DE]; MOSET MARINA M [ES]; BERLANGA JOSE MARIA CASTELLANO [ES]) 8. Februar 2001 (2001-02-08) das ganze Dokument	1-28

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/010668

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004100960 A2	25-11-2004	KEINE	
WO 03004494 A	16-01-2003	KEINE	
EP 0478195 A1	01-04-1992	AT 180475 T	15-06-1999
		AU 651375 B2	21-07-1994
		AU 8460291 A	26-03-1992
		CA 2051471 A1	01-03-1993
		DE 69131268 D1	01-07-1999
		DE 69131268 T2	30-12-1999
		EG 19808 A	29-02-1996
		ES 2131506 T3	01-08-1999
		GR 3030277 T3	31-08-1999
		HU 59379 A2	28-05-1992
		IL 99542 A	11-01-2001
		JP 3242140 B2	25-12-2001
		JP 5286944 A	02-11-1993
		JP 3166782 B2	14-05-2001
		JP 5025164 A	02-02-1993
		MX 9101158 A1	04-05-1992
		NZ 239866 A	27-09-1994
		PT 99015 A	31-08-1992
		TR 26760 A	15-05-1995
		US 5552409 A	03-09-1996
RO 79566 A2	17-08-1982	KEINE	
RO 79562 A2	17-08-1982	KEINE	
WO 2006095666 A	14-09-2006	KEINE	
WO 03037349 A	08-05-2003	CA 2462525 A1	08-05-2003
		CN 1578665 A	09-02-2005
		CZ 20040516 A3	18-08-2004
		HU 0401984 A2	28-02-2005
		JP 2005515975 T	02-06-2005
		MX PA04003668 A	22-07-2004
		SK 1862004 A3	03-08-2004
		US 2004259863 A1	23-12-2004
WO 0109121 A	08-02-2001	AR 032279 A1	05-11-2003
		AU 6388900 A	19-02-2001
		BG 106392 A	29-12-2002
		BR 0012896 A	18-06-2002
		CA 2380644 A1	08-02-2001
		CN 1377346 A	30-10-2002
		CZ 20020302 A3	12-06-2002
		EP 1218373 A2	03-07-2002
		HU 0400540 A2	28-06-2004
		JP 2003506368 T	18-02-2003
		MX PA02001088 A	22-09-2003
		NO 20020487 A	12-03-2002
		NZ 516850 A	24-09-2004
		PL 354144 A1	29-12-2003
		SK 1512002 A3	06-11-2002
		TR 200200928 T2	23-09-2002
		ZA 200200477 A	22-04-2003

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

PCT

SCHRIFTLICHER BESCHEID DER INTERNATIONALEN RECHERCHENBEHÖRDE

(Regel 43*bis*.1 PCT)

Absendedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 210 (Blatt 2)	siehe Formular PCT/ISA/
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: siehe Formular PCT/ISA/220	**WEITERES VORGEHEN** siehe Punkt 2 unten

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP2006/010668	07.11.2006	05.12.2005

Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC
INV. C07D237/14 C07D403/04 C07D403/06 C07D405/06 C07D409/04 C07D413/10 C07D417/04 C07D417/06 A61K31/50 A61K31/501 A61P35/00

Anmelder
MERCK PATENT GMBH

1. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- ☐ Feld Nr. II Priorität
- ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43*bis*.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☒ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

2. **WEITERES VORGEHEN**

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem Internationale Büro nach Regel 66.1*bis* b) mitgeteilt hat, dass schriftliche Bescheide dieser Internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so ist der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

3. Nähere Einzelheiten siehe die Anmerkungen zu Formblatt PCT/ISA/220.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Datum der Fertigstellung dieses Bescheids	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	siehe Formular PCT/ISA/210	Stroeter, Thomas Tel. +49 89 2399-8088

Formblatt (PCT/ISA/237) (Deckblatt) (April 2005)

40

SCHRIFTLICHER BESCHEID DER INTERNATIONALEN RECHERCHEBEHÖRDE

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/010668

Feld Nr. I Grundlage des Bescheids

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf

   ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde

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

2. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:

   a. Art des Materials:

      ☐ Sequenzprotokoll

      ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll

   b. Form des Materials:

      ☐ in Papierform

      ☐ in elektronischer Form

   c. Zeitpunkt der Einreichung:

      ☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten

      ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in elektronischer Form eingereicht

      ☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche eingereicht

3. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, dass die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.

4. Zusätzliche Bemerkungen:

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43*bis*.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit	Ja:	Ansprüche 16-28
	Nein:	Ansprüche 1-15
Erfinderische Tätigkeit	Ja:	Ansprüche 16-28
	Nein:	Ansprüche 1-15
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ja:	Ansprüche: 1-28
	Nein:	Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regeln 43*bis*.1 und 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regeln 43*bis*.1 und 70.9)

siehe Formular 210

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und d r gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1 Die vorliegende Anmeldung offenbart N1-(Het)arylmethyl-3-(Het)aryl-substituierte 6H-Pyridazin-6-onderivate, welche als Modulatoren der Met-Kinase zur Bekämpfung von Krebserkrankungen einsetzbar sind.

2 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen. Die angegebene Numerierung der Dokumente wird auch im weiteren Verfahren beibehalten:

D1: WO 2004/100960 A2 (GILEAD SCIENCES INC) 25. November 2004
D2: WO 03/004494 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 16. Januar 2003
D3: EP-A1-0 478 195 (ROHM & HAAS [US]) 1. April 1992
D4: RO 79 566 A2 (INST DE CERCETARI CHIMICO FARM) 17. August 1982
D5: RO 79 562 A2 (INST DE CERCETARI CHIMICO FARM) 17. August 1982
D6: WO 2006/095666 A (KYORIN SEIYAKU KK) 14. September 2006
D7: SALIVES, RICHARD ET AL, JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY, 7(3), 414-420, 23. März 2005
D8: FONTAINE F ET AL, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 47, Nr. 11, 24. April 2004, Seiten 2805-2815
D9: COLLETTI S L ET AL, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 46, 2003, Seiten 349-352
D10: WO 03/037349 A (MERCK) 8. Mai 2003, in der Anmeldung erwähnt
D11: WO 01/09121 A (BASF AG) 8. Februar 2001

3 Die vorliegenden Produktansprüche 1-15 sind nicht neu im Sinne des Artikels 33(2) PCT, da sie Verbindungen umfassen welche bereits in D1-D5, D7 und D8 offenbart wurden. Es wird auf die im Recherchebericht genannten Passagen dieser Dokumente verwiesen. Die weiteren Ansprüche, die auf die Herstellung und Verwendung der vorliegend beanspruchten Verbindungen ausgerichtet sind, erscheinen jedoch neu zu sein. Weitere strukturell verwandte, wenn auch nicht neuheitsschädliche, Verbindungen sind in D9 und D10 beschrieben. Diese haben

jedoch ein anderes pharmakologisches Wirkungsprofil (TNF-alpha- bzw. PDE4-Modulatoren)

4 Der vorliegend beanspruchte Gegenstand ist, soweit er gemäß Punkt V.3 nicht neuheitsschädlich getroffen wurde, erfinderisch im Sinne des Artikels 33(3) PCT, da das Problem weitere Tyrosinkinase-Modulatoren als Antikrebs-Mittel bereitzustellen in nicht nahegelegter Weise gelöst wurde: Ausgehend von den Antikrebs-Verbindungen mit 4-Heteroarylmethyliden-pyrazolin-5-on-Struktur aus dem nächstliegenden Stand der Technik D11 , hätte der Fachmann mehrere strukturelle Modifikationen duchführen müssen, um zu den vorliegend beanspruchten 1-(Hetero)arylmethyl-3-(hetero)aryl-pyridazin-6-onen zu gelangen.

5 Die vorliegenden Ansprüche sind gewerblich anwendbar und erfüllen die Erfordernisse des Art. 33(4) PCT

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

Obwohl das Dokument D6 kein Stand der Technik im Sinne von Regel 64.1(b) PCT ist, offenbart dieses Dokument einen Teil der in den vorliegenden Ansprüchen beanspruchten Merkmale. Es wird darauf hingewiesen, daß keine Prüfung hinsichtlich der Frage zur Gültigkeit der Priorität, durchgeführt worden ist.

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

MERCK PATENT GMBH
Frankfurter Str. 250
64293 Darmstadt
ALLEMAGNE

PAT
31. JAN. 2007
zahlen ☐ abk.
zurück an VE PO ☐
Rücksprache erbeten

Date of mailing *(day/month/year)* 12 January 2007 (12.01.2007)	
Applicant's or agent's file reference P05/206-ve/rg	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2006/010668	International filing date *(day/month/year)* 07 November 2006 (07.11.2006)
International publication date *(day/month/year)* **Not yet published**	Priority date *(day/month/year)* 05 December 2005 (05.12.2005)
Applicant MERCK PATENT GMBH et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote **a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances

3. *(If applicable)***An asterisk (*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes **a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
05 December 2005 (05.12.2005)	10 2005 057 924.8	DE	20 November 2006 (20.11.2006)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No +41 22 338 82 70

Authorized officer
Yolaine Cussac
Facsimile No. +41 22 338 90 84
Telephone No +41 22 338 90 12

nach Phase

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

MERCK PATENT GMBH
Frankfurter Str. 250
64293 Darmstadt
ALLEMAGNE

PAT
22. JAN. 2007
zahlen ☐ abl. ☒
zurück an ☐ PC ☐
Rücksprache erbeten

Date of mailing *(day/month/year)*	IMPORTANT NOTIFICATION
11 January 2007 (11.01.2007)	
Applicant's or agent's file reference: P05/206-ve/rg	International application No.: PCT/EP2006/010668

The applicant is hereby **notified** that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

MERCK PATENT GMBH (for all designated States except US)
DORSCH, Dieter et al (for US)

International filing date: 07 November 2006 (07.11.2006)
Priority date(s) claimed: 05 December 2005 (05.12.2005)
Date of receipt of the record copy by the International Bureau: 20 November 2006 (20.11.2006)
List of designated Offices:

AP: BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

ATTENTION: The applicant should carefully check the data appearing in this notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau. **In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex**, relating to:

- time limits for entry into the national phase - **see updated important information (as of April 2002)**
- requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Saadallah Soumia
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 70 80 Telephone No. +41 22 338 84 21

INFORMATION ON ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the **"national phase" must be entered** before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with **other special requirements** applicable in certain Offices. It is the **applicant's responsibility** to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The **applicable time limit** for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time**, in respect of certain designated or elected Offices. For **regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit)**, Office by Office, refer to the *PCT Gazette* ("Section IV" part published on a weekly basis), to the *PCT Newsletter* (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the *PCT Applicant's Guide* (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages of the site, including those of the *Gazette*, *Newsletter* and *Guide*, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

Information about the requirements for **filing a demand for international preliminary examination** is set out in the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before the date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau and if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances (Rule 17.1(c)).

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit (and all other PCT time limits) is the filing date of the earliest application whose priority is claimed (Article 2(xi)(b)).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: ANMELDEAMT

PCT

An
MERCK PATENT GMBH
Frankfurter Strasse 250
D-64293 Darmstadt
ALLEMAGNE

PAT
23. NOV. 2006
zahlen ☐ abl. ☒
zurück an PC ☐
Rücksprache erbeten

MITTEILUNG DES INTERNATIONALEN AKTENZEICHENS UND DES INTERNATIONALEN ANMELDEDATUMS

(Regel 20.5.c) PCT)

Absendedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	20-11-2006
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: P05/206-ve/rg	WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP2006/010668	07/11/2006	05/12/2005

Anmelder: MERCK PATENT GMBH

Bezeichnung der Erfindung

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, dass der internationalen Anmeldung das oben genannte internationale Aktenzeichen und internationale Anmeldedatum zuerkannt worden ist.
2. Weiterhin wird dem Anmelder mitgeteilt, dass das Aktenexemplar der internationalen Anmeldung dem Internationalen Büro am oben angegebenen Absendedatum übermittelt worden ist.
3. ☐ Sonstiges: _____

* Das Internationale Büro überwacht die Übermittlung des Aktenexemplars durch das Anmeldeamt und unterrichtet den Anmelder über dessen Eingang (mit Formblatt PCT/IB/301). Ist das Aktenexemplar bei Ablauf des vierzehnten Monats nach dem Prioritätsdatum noch nicht eingegangen, teilt das Internationale Büro dies dem Anmelder mit (Regel 22.1.c)).

Name und Postanschrift des Anmeldeamts	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Aulbers, Sabine

Formblatt PCT/RO/105 (Juli 1992; Nachdruck Juni 2005)

PCT

ANTRAG

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

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen: PCT/EP 2006 / 010668

Internationales Anmeldedatum: 07 NOV 2006 (07.11.06)

RO/EP

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts *(falls gewünscht)* *(max. 12 Zeichen)*: P05/206-ve/rg

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Pyridazinonderivate

Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

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

Merck Patent GmbH
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
DE

Telefonnr.: 0 61 51/72- 26 83

Telefaxnr.: 0 61 51/72 71 91

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

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

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

Diese Person ist:
☐ nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☐ Anwalt ☒ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Merck Patent GmbH
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
DE

Telefonnr.: 0 61 51/72- 26 83

Telefaxnr.: 0 61 51/72 71 91

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☐ **Zustellanschrift:** Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

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

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

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

SCHADT, Oliver
Forststrasse 4
63517 Rodenbach
DE

Diese Person ist:
- ☐ nur Anmelder
- ☒ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

BLAUKAT, Andree
Am Klingenteich 17a
64367 Muehltal
DE

Diese Person ist:
- ☐ nur Anmelder
- ☒ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

Diese Person ist:
- ☐ nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*:

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

Diese Person ist:
- ☐ nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*:

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

51

Feld Nr. V BESTIMMUNGEN

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

Dennoch wird

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

(Obenstehende Kästchen können nur angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, falls die internationale Anmeldung, zum Zeitpunkt ihrer Einreichung, in Feld Nr. VI die Priorität einer in dem betreffenden Staat eingereichten früheren nationalen Anmeldung beansprucht, um zu vermeiden, daß diese frühere nationale Anmeldung nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen Staaten).

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

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

Anmeldedatum der früheren Anmeldung *(Tag/Monat/Jahr)*	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat oder Mitglied der WTO	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 05. Dezember 2005 (05.12.2005)	10 2005 057 924.8	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

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

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

* *Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:* .....

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

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

ISA / EPA .....

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

Datum *(Tag/Monat/Jahr)* Aktenzeichen Staat *(oder regionales Amt)*

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen *(Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an)* :		Anzahl der Erklärungen
☐ Feld Nr. VIII (i)	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :	
☐ Feld Nr. VIII (ii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :	
☐ Feld Nr. VIII (iii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :	
☐ Feld Nr VIII (iv)	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :	
☐ Feld Nr. VIII (v)	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit :	

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung **enthält**:

(a) **auf Papier**, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	:	4
Beschreibung (ohne Sequenzprotokoll und/oder diesbezügliche Tabellen)	:	127
Ansprüche	:	44
Zusammenfassung	:	1
Zeichnungen	:	1
Teilanzahl	:	177
Sequenzprotokoll	:	
diesbezügliche Tabellen	:	
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in elektronischer Form eingereicht wird; siehe unter (c))		
Gesamtanzahl	:	177

(b) ☐ **ausschließlich in elektronischer Form** (Abschnitt 801(a)(i))
- (i) ☐ Sequenzprotokoll
- (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

(c) ☐ **auch in elektronischer Form** (Abschnitt 801(a)(ii))
- (i) ☐ Sequenzprotokoll
- (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden
- (i) ☐ Sequenzprotokoll: .....
- (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen: .....

(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)

Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei *(kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)*	Anzahl
1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung	:
2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht	:
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):	:
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	:
6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:	:
7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:	:
8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	:
9. ☐ Sequenzprotokoll in elektronischer Form *(Art und Anzahl der Datenträger)*	
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13*ter* (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
(ii) ☐ *(nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden)* zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13*ter*	:
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokoll identisch ist	:
10. ☐ Tabellen in elektronischer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokoll *(Art und Anzahl der Datenträger)*	
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-*quater*) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
(ii) ☐ *(nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden)* zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-*quater*)	:
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)	:
11. ☒ Sonstige *(einzeln aufführen)*: Form 1031	:

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Merck Patent GmbH

i.V. T. Rupp

i.V. Dr. Eiermann

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: 07 NOV 2006 (07. 11. 06)

2. Zeichnungen:
- ☒ eingegangen:
- ☐ nicht eingegangen:

3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:

4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:

5. Internationale Recherchenbehörde *(falls zwei oder mehr zuständig sind)*: ISA /

6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

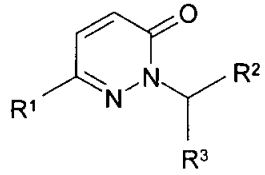
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

ABSTRACT

Verbindungen der Formel (I) worin R^1, R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sind Inhibitoren der Tyrosinkinasen, insbesondere der Met-Kinase und können u.a. zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

RESUMEN

Los compuestos de la fórmula I



I

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

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

(WO/2007/065518) PYRIDIAZINONE DERIVATIVES FOR TUMOUR TREATMENT

Note: OCR Text

The following query terms are highlighted in this document: 2007065518

WO 2007065518 20070614

PYRIDIAZINONDERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON TUMOREN

NTERGRUND DER ERFINDUNG

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und die Verwendung von

Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der Tyrosinkinasen und/oder Serin/Threonin-Kinasen eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie die

Verwendung der Verbindungen zur Behandlung kinasebedingter

Krankheiten.

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen und die Verwendung von Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Met-Kinase eine Rolle spielt.

Einer der Hauptmechanismen, durch den die Zellregulation bewirkt wird, ist durch die Transduktion der extrazellulären nale über die Membran, die wiederum biochemische Wege in der Zelle modulieren. Protein- Phosphorylierung stellt en Ablauf dar, über den intrazelluläre Signale von Molekül zu Molekül propagiert werden, was schließlich in einer

Zellantwort resultiert. Diese Signaltransduktionskaskaden sind hoch reguliert und überlappen häufig, wie aus dem Vorliegen vieler Proteinkinasen wie auch Phosphatasen hervorgeht. Phosphorylierung von Proteinen tritt vorwiegend bei Serin-, Threonin- oder Tyrosinresten auf, und Proteinkinasen wurden deshalb nach ihrer Spezifität des Phosporylierungsortes, d. h. der Serin-/ Threonin-Kinasen und Tyrosin-Kinasen klassifiziert. Da Phosphorylierung ein derartig weit verbreiteter Prozess in Zellen ist und da Zellphänotypen größtenteils von der Aktivität dieser Wege beeinflusst werden, wird zur Zeit angenommen, dass eine Anzahl von Krankheitszuständen und/oder Erkrankungen auf entweder 5 abweichende Aktivierung oder funktionelle Mutationen in den molekularen

Komponenten von Kinasekaskaden zurückzuführen sind. Folglich wurde der Charakterisierung dieser Proteine und Verbindungen, die zur Modulation ihrer Aktivität fähig sind, erhebliche Aufmerksamkeit geschenkt 10 (Übersichtsartikel siehe: Weinstein-Oppenheimer et al. Pharma. &. Therap., 2000, 88, 229-279).

Die Rolle der Rezeptortyrosinkinase Met bei der menschlichen 15 Onkogenese, sowie die Möglichkeit der Inhibierung der HGF(hepatocycte growth factor)-abhängigen Met-Aktivierung wird von S. Berthou et al. in Oncogene, Vol. 23, Nr. 31, Seiten 5387-5393 (2004) beschrieben Der dort beschriebene Inhibitor SU11274, eine Pyrrol-Indolin-Verbindung, ist potentiell zur Krebsbekämpfung geeignet. Ein anderer Met-Kinase-Inhibitor zur Krebstherapie ist von J G. Christensen et al. in Cancer Res 2003, 63(21), 7345-55 beschrieben. Von einem weiterem Tyrosinkinase-Inhibitor zur Krebsbekämpfung berichten H. Hov et al. in Clinical Cancer Research Vol. 10, 6686-6694 [25] (2004). Die Verbindung PHA-665752, ein Indolderivat, ist gegen den HGF- Rezeptor c-Met gerichtet. Weiter wird dort berichtet, daß HGF und Met erheblich zum malignen Prozess verschiedener Krebsformen, wie z.B. multipler Myeloma, betragen.

30

Die Synthese von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der Tyrosinkinasen und/oder Serin/Threonin-Kinasen, insbesondere der Met- Kinase spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung. o5 Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze bei

guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische

Eigenschaften besitzen.

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I, die die Signaltransduktion der Met-Kinase hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von Met-Kinase- bedingten Krankheiten und Leiden wie Angiogenese, Krebs, Tumorentstehung, -Wachstum und -Verbreitung, Arteriosklerose, Augenerkrankungen, wie altersbedingte Makula-Degeneration, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie, Entzündungserkrankungen, Arthritis, Thrombose, Fibrose, Glomerulonephritis, Neuro- degeneration, Psoriasis, Restenose, Wundheilung, Transplantat-abstossung, metabolische und Erkrankungen des Immunsystems, auch

Autoimmunerkrankungen, Zirrhose, Diabetes und Erkrankungen der

Blutgefässe, dabei auch Instabilität und Durchlässigkeit (Permeabilität) und dergleichen bei Säugetieren.

Feste Tumore, insbesondere schnell wachsende Tumore, können mit Met- Kinasehemmem behandelt werden. Zu diesen festen Tumoren zählen die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom.

Die vorliegende Erfindung richtet sich auf Verfahren zur Regulation,

Modulation oder Hemmung der Met-Kinase zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter Met-Kinase-Aktivität. Insbesondere lassen sich die Verbindungen der Formel I auch bei der Behandlung gewisser Krebsformen einsetzen.

Weiterhin können die Verbindungen der Formel I verwendet werden, um - A -

bei gewissen existierenden Krebschemotherapien additive oder synergistische Effekte bereitzustellen, und/oder können dazu verwendet werden, um die Wirksamkeit gewisser existierender Krebschemotherapien und -bestrahlungen wiederherzustellen. 5

Weiterhin können die Verbindungen der Formel I zur Isolierung und zur Untersuchung der Aktivität oder Expression von Met-Kinase verwendet werden. Außerdem eigenen sie sich insbesondere zur Verwendung in 10 diagnostischen Verfahren zu Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter Met-Kinase-Aktivität.

Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in Λ_C einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine in vivo antiproliferative

Wirkung aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden an einen Patienten mit einer hyperproliferativen Erkrankung verabreicht, z. B. zur Inhibition des Tumorwachstums, zur Verminderung der mit einer lymphoproliferativen Erkrankung einhergehenden Entzündung, zur

20

Inhibition der Transplantatabstoßung oder neurologischer Schädigung aufgrund von Gewebereparatur usw. Die vorliegenden Verbindungen sind nützlich für prophylaktische oder therapeutische Zwecke. Wie hierin verwendet, wird der Begriff „Behandeln" als Bezugnahme sowohl auf die

25 Verhinderung von Krankheiten als auch die Behandlung vorbestehender Leiden verwendet. Die Verhinderung von Proliferation wird durch Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen vor Entwicklung der evidenten Krankheit, z B zur Verhinderung des Tumorwachstums,

$_{00}$ Verhinderung metastatischen Wachstums, der Herabsetzung von mit kardiovaskulärer Chirurgie einhergehenden Restenosen usw. erreicht. Als Alternative werden die Verbindungen zur Behandlung andauernder Krankheiten durch Stabilisation oder Verbesserung der klinischen

Symptome des Patienten verwendet. 35 Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer

Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden,

Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von

Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des

Menschen zur Verfügung stellen.

Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.

Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.

Zur Identifizierung eines Signalübertragungswegs und zum Nachweis von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Signalübertragungswegen wurden von verschiedenen Wissenschaftlern geeignete Modelle oder

Modellsysteme entwickelt, z B. Zellkulturmodelle (z.B. Khwaja et al.,

EMBO, 1997, 16, 2783-93) und Modelle transgener Tiere (z.B. White et al , Oncogene, 2001 , 20, 7064-7072). Zur Bestimmung bestimmter Stufen in der Signalübertragungskaskade können wechselwirkende Verbindungen genutzt werden, um das Signal zu modulieren (z.B. Stephens et al., Biochemical J , 2000, 351 , 95-105). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Reagenzien zur Testung kinaseabhängiger Signalübertragungswege in Tieren und/oder Zellkulturmodellen oder in den in dieser Anmeldung genannten klinischen Erkrankungen verwendet werden.

Die Messung der Kinaseaktivität ist eine dem Fachmann wohlbekannte Technik. Generische Testsysteme zur Bestimmung der Kinaseaktivität mit Substraten, z.B Histon (z B. Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, Seiten 333-338) oder dem basischen Myelinprotein sind in der Literatur beschrieben (z B. Campos-Gonzalez, R. und Glenney, Jr., J. R. 1992, J Biol. Chem 267, Seite 14535).

Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay- Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als

Substrat mit γATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbin- düng ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar.

Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214)

Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase- konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar (Ross et al., 2002. Biochem. J.). Es gibt viele mit einer Deregulation der Zellproliferation und des Zelltods (Apoptose) einhergehende Erkrankungen. Die Leiden von Interesse schließen die folgenden Leiden ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich bei der Behandlung einer Reihe verschiedener Leiden, bei denen Proliferation und/oder Migration glatter Muskelzellen und/oder Entzündungszellen in die Intimaschicht eines Gefaßes vorliegt, resultierend in eingeschränkter Durchblutung dieses Gefäßes, z. B. bei neointimalen okklusiven Läsionen. Zu okklusiven Transplantat-Gefäßerkrankungen von Interesse zählen Atherosklerose, koronare Gefäßerkrankung nach Transplantation, Venentransplantat- stenose, peri-anastomotische Prothesenrestenose, Restenose nach Angioplastie oder Stent-

Platzierung und dergleichen.

STAND DER TECHNIK

Dihydropyridazinone zur Krebsbekämpfung sind in WO 03/037349 A1 b KeschUriebKen

Andere Pyridazine zur Behandlung von Krankheiten des Immunsystems, ischämischer und entzündlicher Erkrankungen kennt man aus EP 1 043 317 A1 und EP 1 061 077 A1. In EP 0 738 716 A2 und EP 0 711 759 B1 sind andere Dihydropyridazinone und Pyridazinone als Fungizide und Insektizide beschrieben. Andere Pyridazinone sind als cardiotonische Agenzien in US 4,397,854 beschrieben. In JP 57-95964 sind andere Pyridazinone offenbart

SAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel

worin

R^1 Ar^1 oder Het,

R^2 Ar^2 oder Het^2, R^3 H oder A,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, und/oder worin eine oder zwei CH_2-Gruppen durch O, S, SO,

SO_2 und/oder CH=CH-Gruppen ersetzt sein können, oder cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen, Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,

OR^3, $N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, $NR^3SO_2A_1$ $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_{01}A$, CO-Het^1, Het^1, $O[C(R^3)_2]$ R^3), $O[C(R^3)_2]$nHet\ NHCOOA, $NHCON(R^3J_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]$nN $(R^3)_{2l}$ $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$,

$OCONH[C(R^3)_2]$nN$(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, CHO und/oder COA substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, Ar^2 ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3, $N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN_1 $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, $NR^3SO_2A_1$ $SO_2N(R^3)$ 2l

$S(O)_{1n}A_1$ CO-Het^1, Het^1, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCOOA_1$ $NHCON(R^3)_{2l}$ $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_{2l}$ NHCOO $[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]$pHet^1, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, CHO und/oder COA substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

Het, Het^2 jeweils unabhängig voneinander einen ein-, zwei- oder dreikernigen gesattigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3, $(CH_2)pN(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN_1 $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)$, $O[C(R^3)_2]$nHet^1, NHCOOA, NHCON $(R^3)_2$, 10 $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_{2)}$ $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$,

$NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_{2)}$ $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, NR^3COA, NR^3SO_2A. $SO_2N(R^3)_2$. $S(O)_mA$. CO-Het^1, CHO_1 COA, =S, =NH, Λ_c =NA, Oxy (-0") und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

Het^1 einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A, OA, OH_1 Hal und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

62

Hal F, Cl, Br oder I, m O, 1 oder 2, n 1 , 2, 3 oder 4,

25 p O, 1 , 2, 3 oder 4 bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,

Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen $_0$Q Verhältnissen,

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der

35

Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Losungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder

Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die

Salze der erfindungsgemaßen Verbindungen als auch sogenannte

Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

r Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die ie biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat: verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen. Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z.B Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1 :1 , 1 2, 1 :3, 1 :4, 1 :5, 1 :10, 1:100 oder 1 :1000. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-11 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man a) eine Verbindung der Formel II

worin R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat.

mit einer Verbindung der Formel

R^2-CHL-R^3

worin R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

oder b) einen Rest R^2 in einen anderen Rest R^2 umwandelt, indem man eine Aminogruppe acyliert,

oder

c) daß man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

0 und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Vor- und nachstehend haben die Reste R^1, R^2 und R^3 die bei der Formel I , _ angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1 , 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin 0

Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert -Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1 ,1- , 1 ,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1- , 2- , 3- oder 4-Methylpentyl, 1 ,1- , 1 ,2- , 1 ,3- , 2,2- , 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methyl- 5 propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1 ,1 ,2- oder 1 ,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1 , 2, 3, 4, 5 oder 6 C- Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1 ,1 ,1-Trifluorethyl.

Cyclisches Alkyl (Cycloalkyl) bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

5 1

, bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.- Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p- (N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxy- carbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p- (N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methyl-

10 sulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, o-, m- oder p- Methylsulfanylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Carboxy- phenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, o-, m- oder

^ c p-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(Morpholin-4-ylcarbonyl)- phenyl, o-, m- oder p-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenyl, o-, m- oder p- (Piperidinyl-carbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-[2-(Morpholin-4-yl)ethoxy]- phenyl, o-, m- oder p-[3-(N,N-Diethylamino)propoxy]-phenyl, o-, m- oder p-

[3-(3-Diethylaminopropyl)-ureido]-phenyl, o-, m- oder p-(3-Diethylamino-

20 propoxy-carbonylamino)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2.5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2.6-, 3,4- oder 3.5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2.5-Dinitro- phenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-

25 chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino- 6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethyl- aminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-

OQ Iodphenyl, 3.6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4- bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-

63

Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor- 6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4- chlorphenyl. 35 In einer weiteren Ausführungsform bedeutet Ar^1 vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal_1 A, OR^3, CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ und/oder $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ substituiertes Phenyl.

Ar^2 bedeutet z.B. o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.- Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p- (N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxy- carbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p- (N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methyl- sulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, o-, m- oder p- Methylsulfanylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Carboxy- phenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, o-, m- oder p-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(Morpholin-4-ylcarbonyl)- phenyl, o-, m- oder p-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenyl, o-, m- oder p- (Piperidinyl-carbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-[2-(Morpholin-4-yl)ethoxy]- phenyl, o-, m- oder p-[3-(N,N-Diethylamino)propoxy]-phenyl, o-, m- oder p- [3-(3-Diethylaminopropyl)-ureido]-phenyl, o-, m- oder p-(3-Diethylamino- propoxy-carbonylamino)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitro- phenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4- chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino- 6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethyl- aminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-

Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p- Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4- bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor- 6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2.5-Dimethyl-4- chlorphenyl.

In einer weiteren Ausführungsform bedeutet Ar^2 vorzugsweise ein-, zwei- oder dreifach durch $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ und/oder $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$ bstituiertes Phenyl.

Ar^2 bedeutet besonders bevorzugt Phenyl, das in 3-Stellung durch $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA_1 NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$,

$NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ oder $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$ substituiert ist.

Ar^2 bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl, das in 3-Stellung einfach durch $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ oder $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$ substituiert ist, wobei R^3 vorzugsweise H oder Methyl,

Het^1 vorzugsweise Morpholin-4-yl, n vorzugsweise 2, 3 oder 4 und p vorzugsweise 2 oder 3 bedeuten

Het und Het^2 bedeuten, jeweils unabhängig voneinander, ungeachtet weiterer Substitutionen, z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder

3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder

5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-

Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1 ,2,3-TriazoM-, -4- oder -5-yl, 1 ,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1 ,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1 ,2,4-Oxadiazol-3- oder - 5-yl, 1 ,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1 ,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1 ,2,3-

Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, Indazolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-

Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, A-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7- Benzothiazolyl, 2-, A-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, A-, 5-, 6- oder 7-Benz- 2,1 ,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, A-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H- Benzo[1 ,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1 ,3-Benzodioxol-5-yl, 1 ,4- Benzodioxan-6-yl, 2,1 ,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl, 2,1 ,3-Benz- oxadiazol-5-yl oder Dibenzofuranyl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Ungeachtet weiterer Substitutionen können Het und Het^2 also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -A- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -A- oder

5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1 ,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder - 3-thienyl, 2,3-Dihydro-i-, -2-, -3-, -A- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, - 3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -A- imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1 ,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1 ,2,3,4- Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -A-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1 ,4-Dioxanyl, 1 ,3-Dioxan-2-, -A- oder -5-yl, Hexahydro-1 -, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -A- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1 ,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1 ,2,3,4- Tetrahydro-1-,-2-,-3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1 ,4] oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-

Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl,

3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydro- benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4- Dihydro-2H-1 ,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl, 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl, 3,4-Dihydro-2-oxo-1H- chinazolinyl, 2,3-Dihydro-benzoxazolyl, 2-Oxo-2,3-dihydro-benzoxazolyl, 2.3-Dihydro-benzimidazolyl, 1 ,3-Dihydroindol, 2-Oxo-1 ,3-dihydro-indol oder 2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazolyl.

einer weiteren Ausführungsform bedeutet Het vorzugsweise einen ein- 10 oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal substituiert sein kann.

$^{\wedge}{}_{c}$ Het bedeutet besonders bevorzugt Thiazolyl, Thienyl, Pyridyl, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl oder Benzo[1 ,3]dioxolyl.

Het^1 bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann. Het^1 bedeutet besonders bevorzugt Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1 ,3- Oxazolidin-3-yl, Imidazolidinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thienyl, Furanyl oder Pyridyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein 25 können.

Het^2 bedeutet vorzugsweise einen ein-, zwei- oder dreikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder $_{3}Q$ S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR^3,

$(CH_2)_pN(R^3)2$, Oxy (-O") und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann.

Het bedeutet besonders bevorzugt Benzimidazol, Benzotriazol, Pyridin,

35

Benzo[1 ,3]dioxol oder Benzo[2,1 ,3]thiadiazol, die unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR^3, Oxy (-O) und/oder $(CH_2)_pN(R^3)_2$ substituiert sein können, wobei R vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl bedeutet.

R^1 bedeutet vorzugsweise

3,5-Difluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl, 3,4,5- Trifluorphenyl, 3- oder 4-Cyanphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, Pyridyl, Benzo[1 ,2,5]thiadiazolyl oder Benzo[1 ,3]dioxolyl. R^1 bedeutet ganz besonders bevorzugt 3,5-Difluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl oder 3,4,5-Trifluorphenyl.

R^3 bedeutet vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind. Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten

Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis In ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-

Atomen, worin 1 -7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, bedeutet;

in Ib Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3, CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ und/oder

$O[C(R^3)_2]_nHet^1$ substituiertes Phenyl, bedeutet;

.c Het einen ein- oder zweikernigen aromatischen

Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal substituiert sein kann, bedeutet;

in Id Het Thiazolyl, Thienyl, Pyridyl, Benzo[1 ,2,5]thiadiazolyl oder

Benzo[1 ,3]dioxolyl, bedeutet;

in Ie Ar^2 ein-, zwei- oder dreifach durch $N(R^3)_2$, CN, COOA,

COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$,

$NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$ $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ und/oder $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$ substituiertes Phenyl, bedeutet.

in If Ar^2 Phenyl, das in 3-Stellung einfach durch $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA,

$NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ oder $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$ substituiert ist, bedeutet;

in Ig Het einen ein-, zwei- oder dreikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder

S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR^3, $(CH_2)pN(R^3)_2$, Oxy (-O˙) und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann, bedeutet;

in Ih Het^2 Benzimidazol, Benzotriazol, Pyridin, Benzo[1 ,3]dioxol oder Benzo[2,1 ,3]thiadiazol, die unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR^3, Oxy (-O˙˙) und/oder $(CH_2)_pN(R^3)2$ substituiert sein können, wobei

R^3 H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl bedeutet, bedeutet;

in Ii Het^1 einen einkernigen gesättigten oder aromatischen

Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann, bedeutet;

in Ij Het^1 Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-

1-yl, 1 ,3-Oxazolidin-3-yl, Imidazolidinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thienyl, Furanyl oder Pyridyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein können, bedeutet;

in Ik R^1 Ar oder Het,

R^2 Ar^2 oder Het^2,

R^3 H oder A,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-1 O C-

Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch

Hal, A, OR^3, CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ und/oder $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ substituiertes Phenyl,

Het einen ein- oder zweikernigen aromatischen

Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal substituiert sein kann, Ar^2 ein-, zwei- oder dreifach durch $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_{2)}$

$NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ und/oder $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$ substituiertes Phenyl,

Het^2 einen ein-, zwei- oder dreikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR^3, $(CH_2)_pN(R^3)_{2|}$ Oxy (-O˙˙) und/oder

=0 (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

Het^1 einen einkernigen gesattigten oder aromatischen

Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann, Hal F_1 Cl, Br oder I, n 1 , 2, 3 oder 4, p O, 1 , 2, 3 oder 4 bedeuten;

R^1 Ar^1 oder Het,

R^2 Ar^2 oder Het^2,

R^3 H oder A,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1 -6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch

Hal_1 A_1 OR^3, CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ und/oder $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ substituiertes Phenyl,

[redacted]t einen ein- oder zweikernigen aromatischen

Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal substituiert sein kann, Ar^2 Phenyl, das in 3-Stellung durch $N(R^3)_2$, CN_1 COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA_1 $NHCOOA_1$ $NHCON(R^3)_{2)}$

$NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_{2l}$ $OCONH[C(R^3)_2]nN(R^3)_{2)}$ $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3{}_1$ $NHCOO(CH_2)nO(CH_2)nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]$ $pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ oder $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$ substituiert ist,

Het^2 einen ein-, zwei- oder dreikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR^3, $(CH_2)_PN(R^3)_2$, Oxy (-O˝) und/oder

=0 (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

Het^1 einen einkernigen gesättigten oder aromatischen

Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann,

[redacted]l F, Cl, Br oder I, n 1 , 2, 3 oder 4,

P O, 1 , 2, 3 oder 4 bedeuten;

R^1 Ar^1 oder Het,

R^2 Ar^2 oder Het^2,

R R^{33} HH ooddeerr AA_{11}

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, wwoorriinn 11--77 HH--AAttoommee dduurrcchh FF uunndd//ooddeerr CCll eerrsseettzztt sein können, Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch

Hal, A, OR^3, CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ und/oder $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ substituiertes Phenyl,

Het Thiazolyl, Thienyl, Pyridyl, Benzo[1 ,2,5]thiadiazolyl oder

Benzo[1 ,3]dioxolyl,

$A_1{}^2$ Phenyl, das in 3-Stellung durch $N(R^3)_2$, CN, COOA,

COOH, OH_1 OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]nN(R^3)_{2)}$ $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]$ $_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$,

$NHCOO[C(R^3)_2]pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ oder $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$ substituiert ist,

Het^2 Benzimidazol, Benzotriazol, Pyridin, Benzo[1 ,3]dioxol oder Benzo[2,1 ,3]thiadiazol, die unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR^3, Oxy (-O˜) und/oder $(CH_2)_pN(R^3)_2$ substituiert sein können, wobei

R^3 H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl bedeutet,

Het^1 Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-

,l, 1 ,3-Oxazolidin-3-yl, Imidazolidinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thienyl, Furanyl oder Pyridyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein können,

Hal F, Cl, Br oder I_1 n 1 , 2, 3 oder 4,

P O, 1 , 2, 3 oder 4 bedeuten;

R^1 3,5-Difluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl oder 3,4,5-Trifluorphenyl,

R^2 Ar^2 oder Het^2,

R^3 H oder A, A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

Ar^2 Phenyl, das in 3-Stellung durch $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ oder $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$ substituiert ist, wobei

R^3 H oder Methyl, Het^1 Morpholin-4-yl, n 2, 3 oder 4 und p 2 oder 3 bedeuten. Het^2 Benzimidazol, Benzotriazol, Pyridin, Benzo[1 ,3]dioxol oder Benzo[2,1 ,3]thiadiazol, die unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR^3, Oxy (-O˜) und/oder

$(CH2)_pN(R^3)2$ substituiert sein können, wobei F R^3 H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl bedeutet,

Het^1 Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-

1-yl, 1 ,3-Oxazolidin-3-yl, Imidazolidinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thienyl, Furanyl oder Pyridyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein können,

Hal F, Cl, Br oder I, n 1 , 2, 3 oder 4, p 0, 1 , 2, 3 oder 4 bedeuten;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen

Verhältnissen. Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,

Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Die verwendeten Pyridazinone der Formel II werden, wenn nicht käuflich erhaltlich, in der Regel nach W J Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342 hergestellt.

Verbindungen der Formel I konnen vorzugsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel II mit einer

Verbindung der Formel III umsetzt.

In den Verbindungen der Formel III bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Aryl- sulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyl- oxy).

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in Gegenwart eines säurebindenden

Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums,

Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa

-30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan,

Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie

10 Trichlorethylen, 1 ,2-Dichlorethan ,Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert -Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-

^R methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen- glykoldimethylether (Diglyme), Ketone wie eton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff;

Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie

20

Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Besonders bevorzugt ist Acetonitril, Dichlormethan und/oder DMF.

U Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen Rest R^2 in einen anderen Rest R^2 umwandelt, z.B. indem man Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert.

30

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer

00 Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°. Die Verbindungen der Formeln I können ferner erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere

Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxy- gruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer NH_2-Gruppe eine NHR^1- Gruppe (worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, z. B BOC oder CBZ) enthalten.

Ferner sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer Hydroxyphenylgruppe eine $R^{11}O$- phenylgruppe enthalten (worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet).

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind ins- besondere un substituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch: bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder hetero- cyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl. Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie

Methoxycarbonyl. Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2- Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4- Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr, Pbf oder Pmc. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxy- schutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind

Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxy- schutzgruppen sind u.a. tert.-Butoxycarbonyl, Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p- Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind. Die COOH-Gruppen in Asparaginsäure und Glutaminsäure werden bevorzugt in Form ihrer tert -Butylester geschützt (z. B. Asp(OBut)).

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsauren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsaure Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsaure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Über- schuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet. Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut, Pbf, Pmc und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Die Tritylgruppe wird zum Schutz der Aminosäuren Histidin, Asparagin, Glutamin und Cystein eingesetzt. Die Abspaltung erfolgt, je nach gewünschtem Endprodukt, mit TFA / 10% Thiophenol, wobei die Tritylgruppe von allen genannten Aminosäuren abgespalten wird, bei Einsatz von TFA / Anisol oder TFA / Thioanisol wird nur die Tritylgruppe von His, Asn

und Gln abgespalten, wogegen sie an der Cys-Seitenkette verbleibt. Die Pbf (Pentamethylbenzofuranyl)-gruppe wird zum Schutz von Arg eingesetzt. Die Abspaltung erfolgt z.B. mit TFA in Dichlormethan

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammomiumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°. Pharmazeutische Salze und andere Formen

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenk- liehe Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum

Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliumethanolat und

Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin,

Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Sauren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat,

Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat,

Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogen- phosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxy- ethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-

Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen

Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die

Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetalsalze

Calcium und Magnesium Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethyl- aminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D- glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine.

Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Trometharnin), was jedoch keine

Einschränkung darstellen soll. Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (CrC_4) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; 5

Di(CrC_4)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (Ci_0-

Cis)Alkylhalogeniden, z B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(Ci-C4) Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quartemisieren. Mit solchen Salzen 10 können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden

Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, , $_5$ zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemi- succinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. 20

Besonders bevorzugt sind Hydrochlorid, Dihydrochlorid, Hydrobromid, Maleat, Mesylat, Phosphat, Sulfat und Succinat.

25 Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewunschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen

$_{00}$ der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche

Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im

Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren

35 jeweiligen freien Basenformen. Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin,

Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschrankung darstellen soll.

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharma- zeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre

pharmazeutisch verwendbaren 10 Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die Λ c eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten

Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und

20

Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in

Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden Bevorzugte Dosierungs- einheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, 25 wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

30

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem),

35 vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.
5

An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z B. Kapseln er Tabletten; Pulver oder Granulate: Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder 10 nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

c So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nichttoxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glyzerin, Wasser u a. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert

20 und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen

Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

25

Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum,

Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern

35 Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke,

Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süß-

Stoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z B. Akazia,

Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.a. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natrium-benzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.a. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u a. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trocken- verpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlang- samer, wie z B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymer- materialen benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt Die erfindungs- gemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten

Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können

Orale Flussigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form 10 von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene

Quantitat eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung ^{c} eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden.

Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nichttoxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether,

Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder

20 natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.a. können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können 25 gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung laßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.a.

30

Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomen- zuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen

35

Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B.

Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden. Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Trager, an die die Verbindungsmolekule gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Poly- hydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind,

z.B. Polymilchsaure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Block- copolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische

Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen

Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

'n die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, tionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren

Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-öl-Basis formuliert werden.

Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische

Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einlaufen dargereicht werden.

die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes

Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500

Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können

An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische

Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten,

Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden. Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die 5 die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden

Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfach-

10 dosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist.

^ $_c$ Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug

20 auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können, so können beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

25 Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie eines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung

$_{OO}$ sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag

35 und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro

Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung per se bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obener- 10 wähnten Krankheitszustände geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren ^ $_c$ Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten

Packungen von

20

(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und 25 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B separate $_{OO}$ Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt. VERWENDUNG

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung von tyrosinkinasebedingten Krankheiten. Zu diesen Krankheiten zählen die

Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Gefäßneubildung (oder Angiogenese), die das Wachstum fester Tumoren fördert, die Gefäßneubildung im Auge (diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula- Degeneration und dergleichen) sowie Entzündung (Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis und dergleichen).

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Krebs. Bevorzugte Karzinome für die Behandlung stammen aus der Gruppe Hirnkarzinom, Urogenitaltraktkarzinom, Karzinom des lymphatischen Systems, Magenkarzinom, Kehlkopfkarzinom und Lungen- karzinom. Eine weitere Gruppe bevorzugter

Krebsformen sind Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom. Ebensfalls umfasst ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenk- liehen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist

Eine derartige Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist, ist eine

Augenkrankheit, wie Retina-Vaskularisierung, diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen. Die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungskrankheiten, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung. Zu solchen Entzundungskrankheiten zählen zum Beispiel rheumatoide thritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis, Spät-Typ der Uberempfindlichkeitsreaktion und dergleichen.

Ebenfalls umfasst ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur

Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer tyrosinkinasebedingten Krankheit bzw. eines tyrosinkinasebedingten Leidens bei einem Säugetier, wobei man diesem Verfahren einem kranken

10 Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht. Die therapeutische Menge hängt von der jeweiligen Krankheit ab und kann vom Fachmann ohne allen großen Aufwand bestimmt werden.

A c Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Retina-Vaskularisierung.

Verfahren zur Behandlung oder Vorbeugung von Augenkrankheiten wie

20 diabetischer Retinopathie und altersbedingter Makula-Degeneration sind ebenfalls ein Bestandteil der Erfindung. Die Verwendung zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungskrankheiten wie rheumatoider Arthritis, Schuppenflechte, ontaktdermatitis und Spät-Typen der Überempfindlich-

25 keitsreaktion, sowie die Behandlung oder Vorbeugung von Knochen- Pathologien aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung Der Ausdruck „tyrosinkinasebedingte Krankheiten oder Leiden" bezieht

OQ sich auf pathologische Zustände, die von der Aktivität einer oder mehrerer Tyrosinkinasen abhängig sind Die Tyrosinkinasen sind entweder direkt oder indirekt an den Signaltransduktionswegen verschiedener Zellaktivitaten, darunter Proliferation, Adhäsion und Migration sowie Differenzierung beteiligt. Zu den Krankheiten, die mit Tyrosinkinaseaktivität assoziiert sind,

35 zählen die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Gefäßneubildung, die das Wachstum fester Tumore fordert, Gefäßneubildung im Auge (diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen) sowie Entzündung (Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis und dergleichen).

Die Verbindungen der Formel I können an Patienten zur Behandlung von

Krebs, insbesondere schnell wachsenden Tumoren, verabreicht werden.

Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen der Formel I, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

Bevorzugt ist hierbei die Met-Kinase

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate,

Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der Tyrosinkinasen durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflußt werden.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung von Met-Kinase durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflußt werden. Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung einer Krankheit, wobei die Krankheit ein fester Tumor ist.

Der feste Tumor ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der

Tumoren der Lunge, des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der

Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens und/oder des Kehlkopfs.

Der feste Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe

Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom.

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung eines Tumors des Blut- und Immunsystems, vorzugsweise zur Behandlung eines Tumors ausgewählt aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie.

Die offenbarten Verbindungen der Formel I können in Verbindung mit anderen Therapeutika, einschließlich Antikrebsmitteln, verabreicht werden.

Wie hier verwendet, betrifft der Begriff "Antikrebsmittel" jedes Mittel, das einem Patienten mit Krebs zum Zweck der Behandlung des Krebses verabreicht wird.

Die hier definierte Antikrebsbehandlung kann als alleinige Therapie ange- wendet werden oder zusätzlich zu der indungsgemäßen Verbindung herkömmliche Operation oder Strahlungstherapie oder Chemotherapie umfassen. Eine derartige Chemotherapie kann eine oder mehrere der folgenden Kategorien von Antitumormitteln umfassen: (i) antiproliferative/antineoplastische/DNA schadigende Mittel und

Kombinationen davon, wie in der medizinischen Onkologie verwendet, wie Alkylierungsmittel (zum Beispiel Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Nitrogen Mustard, Melphalan, Chlorambucil, Busulphan und Nitroso- harnstoffe); Antimetaboliten (z.B. Antifolate, wie Fluorpyrimidine, wie 5-

Fluoruracil und Tegafur, Raltitrexed, Methotrexat, Cytosinarabinosid,

Hydroxyhamstoff und Gemcitabin); Antitumor-Antibiotika (z.B. Anthra- cycline, wie Adriamycin, Bleomycin, Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin-C, Dactinomycin und Mithramycin); antimitotische Mittel (zum Beispiel Vinca-Alkaloide, wie Vincristin, Vinblastin, Vindesin und Vinorelbin, und Taxoide, wie Taxol und Taxoter); Topoisomerase-

Inhibitoren (zum Beispiel Epipodophyllotoxine, wie Etoposid und

Teniposid, Amsacrin, Topotecan, Irinotecan und Camptothecin) und zeildifferenzierende Mittel (zum Beispiel all-trans-Retinsäure, 13-cis- Retinsäure und Fenretinid); (ii) zytostatische Mittel, wie Anti-Östrogene (z.B. Tamoxifen,

Toremifen, Raloxifen, Droloxifen und Iodoxyfen), den Östrogenrezeptor nach unten regulierende Mittel (zum Beispiel Fulvestrant), Anti-Androgene (z.B. Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid und Cyproteronacetat), LHRH- Antagonisten oder LHRH-Agonisten (zum Beispiel Goserelin, Leuprorelin und Buserelin), Progesterone (zum Beispiel Megestrolacetat), Aromatase- Inhibitoren (zum Beispiel Anastrozol, Letrozol, Vorazol und Exemestan) und Inhibitoren der 5α-Reduktase, wie Finasterid;

(iii) Mittel, die die Invasion von Krebszellen hemmen (zum Beispiel

Metalloproteinase-Inhibitoren, wie Marimastat und Inhibitoren der

Urokinase-Plasminogenaktivator-Rezeptor-Funktion);

(iv) Inhibitoren der Wachstumsfaktor-Funktion, zum Beispiel umfassen solche Inhibitoren Wachstumsfaktor-Antikörper, Wachstumsfaktor- Rezeptor-Antikörper (zum Beispiel den Anti-erbb2-Antikörper Trastuzumab [Herceptin™] und den Anti-erbb1 -Antikörper Cetuximab [C225]), Famesyl- transferase-Inhibitoren, Tyrosinkinase-Inhibitoren und Serin / Threonin-Kinase-Inhibitoren, zum Beispiel Inhibitoren der epidermalen Wachstums- faktor-Familie (zum Beispiel Inhibitoren der Tyrosinkinasen der EGFR-

Familie, wie N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)- chinazolin-4-amin (Gefitinib, AZD1839), N-(3-tinylphenyl)-6,7-bis(2- methoxyethoxy)chinazolin-4-amin (Erlotinib, OSI-774) und 6-Acrylamido-N-

(3-chlor-4-fluorphenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)chinazolin-4-amin (CI

1033)), zum Beispiel Inhibitoren der von Plättchen abstammenden Wachs- tumsfaktor-Familie und zum Beispiel Inhibitoren der Hepatozytenwachs- tumsfaktor-Familie;

(v) antiangiogene Mittel, wie solche, die die Wirkungen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors hemmen (zum Beispiel der

Antikörper gegen den vaskulären Endothelzell-Wachstumsfaktor

Bevacizumab [Avastin™], Verbindungen, wie die in den veröffentlichten internationalen Patentanmeldungen WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 und WO 98/13354 offenbarten) und Verbindungen, die durch andere Mechanismen wirken (zum Beispiel Linomid, Inhibitoren der Integrin-αvß3-Funktion und Angiostatin);

(vi) gefäßschädigende Mittel, wie Combretastatin A4 und in den internationalen Patentanmeldungen WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 und WO 02/08213 offenbarte Verbindungen;

(vii) Antisense-Therapien, zum Beispiel diejenigen, die gegen die vorstehend aufgelisteten Ziele gerichtet sind, wie ISIS 2503, ein anti-Ras-

Antisense;

(viii) Genetherapieansatze, einschließlich beispielsweise Ansätze zum

Ersetzen von veränderten Genen, wie verändertem p53 oder verändertem BRCA1 oder BRCA2, GDEPT- (gene-directed enzyme pro-drug-Therapie-) Ansätze, die diejenigen, die Cytosindesaminase, Thymidinkinase oder ein bakterielles Nitroreduktase-Enzym verwenden, sowie Ansätze zur Erhöhung der Patiententoleranz gegenüber Chemotherapie oder Strahlungstherapie, wie Multi-Drug-Resistence-Gen-Therapie; und (ix) Immuntherapieansätze, einschließlich beispielsweise Ex-vivo- und In-vivo-Ansätzen zur Erhöhung der Immunogenität von Patiententumor- zellen, wie Transfektion mit Cytokinen, wie Interleukin 2 Interleukin 4 oder Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor, Ansätze zur Verringerung der T-Zell-Anergie, Ansatze unter Verwendung transfizierter

Immunzellen, wie mit Cytokin transfizierter dendritischer Zellen, Ansätze unter Verwendung mit Cytokin transfizierter Tumorzelllinien und Ansätze unter Verwendung anti-idiotypischer Antikörper.

Bevorzugt aber nicht ausschliesslich werden die Arzneimittel der nachstehenden Tabelle 1 mit den Verbindungen der Formel I kombiniert.

Tabelle 1.

Alkylierungsmittel Cyclophosphamid Lomustin

Busulfan Procarbazin

Ifosfamid Altretamin

Melphalan Estramustinphosphat

Hexamethylmelamin Mechlorethamin

Thiotepa Streptozocin

Chlorambucil Temozolomid

Dacarbazin Semustin

mustin

Platinmittel Cisplatin Carboplatin

Oxaliplatin ZD-0473 (AnorMED)

Spiroplatin Lobaplatin (Aetema)

Carboxyphthalatoplatinum Satraplatin (Johnson

Tetraplatin Matthey)

Ormiplatin BBR-3464 (Hoffmann-La

Iproplatin Roche)

SM-11355 (Sumitomo)

AP-5280 (Access)

Antimetabolite Azacytidin Tomudex

Gemcitabin Trimetrexate

Capecitabin Deoxycoformycin

5-Fluoruracil Fludarabin

Floxuridin Pentostatin

2-Chlordesoxyadenosin Raltitrexed

6-Mercaptopurin Hydroxyharnstoff

6-Thioguanin Decitabin (SuperGen)

Cytarabin Clofarabin (Bioenvision)

2-Fluordesoxycytidin Irofulven (MGI Pharma)

Methotrexat DMDC (Hoffmann-La

Idatrexate Roche)

Ethinylcytidin (Taiho)

Topoisomerase- Amsacrin Rubitecan (SuperGen)

Inhibitoren Epirubicin Exatecanmesylat (Daiichi)

Etoposid Quinamed (ChemGenex) Teniposid oder Gimatecan (Sigma- Tau)

Mitoxantron Diflomotecan (Beaufour-

otecan (CPT-11) Ipsen)

7-Ethyl-10- TAS-103 (Taiho) hydroxycamptothecin Elsamitrucin (Spectrum)

Topotecan J-107088 (Merck & Co)

Dexrazoxanet BNP-1350 (BioNumerik)

(TopoTarget) CKD-602 (Chong Kun

Pixantron (Novuspharrna) Dang)

Rebeccamycin-Analogon KW-2170 (Kyowa Hakko)

(Exelixis)

BBR-3576 (Novuspharrna)

Antitumor- Dactinomycin (Actinomycin Amonafid

Antibiotika D) Azonafid

Doxorubicin (Adriamycin) Anthrapyrazol

Deoxyrubicin Oxantrazol

Valrubicin Losoxantron

Daunorubicin Bleomycinsulfat

(Daunomycin) (Blenoxan)

Epirubicin Bleomycinsäure

Therarubicin Bleomycin A

Idarubicin Bleomycin B

Rubidazon Mitomycin C

Plicamycinp MEN-10755 (Menarini)

Porfiromycin GPX-100 (Gem

Cyanomorpholino- Pharmaceuticals) doxorubicin

Mitoxantron (Novantron)

Antimitotische Paclitaxel SB 408075

Mittel Docetaxel (GlaxoSmithKline)

Colchicin E7010 (Abbott)

(blastin PG-TXL (Cell

Vincristin Therapeutics)

Vinorelbin IDN 5109 (Bayer)

Vindesin A 105972 (Abbott)

Dolastatin 10 (NCI) A 204197 (Abbott)

Rhizoxin (Fujisawa) LU 223651 (BASF)

Mivobulin (Warner- D 24851 (ASTA Medica)

Lambert) ER-86526 (Eisai)

Cemadotin (BASF) Combretastatin A4 (BMS)

PPR 109881A (Aventis) Isohomohalichondrin-B

TXD 258 (Aventis) (PharmaMar)

Epothilon B (Novartis) ZD 6126 (AstraZeneca)

T 900607 (Tularik) PEG-Paclitaxel (Enzon)

T 138067 (Tularik) AZ10992 (Asahi)

TNF-alpha- Virulizin (Lorus Revimid (Celgene)

Agonisten / AntaTherapeutics) gonisten CDC-394 (Celgene)

Endothelin-A- Atrasentan (Abbot) YM-598 (Yamanouchi)

Rezeptor- ZD-4054 (AstraZeneca)

Antagonisten

Retinsäure- Fenretinid (Johnson & Alitretinoin (Ligand) rezeptor- Johnson)

Agonisten LGD-1550 (Ligand)

ImmunInterferon Dexosom-Therapie modulatoren Oncophage (Antigenics) (Anosys)

GMK (Progenics) Pentrix (Australian Cancer

Adenokarzinom-Impf stoff Technology)

(Biomira) JSF-154 (Tragen)

CTP-37 (AVI BioPharma) Krebsimpfstoff (Intercell)

JRX-2 (Immuno-Rx) Norelin (Biostar)

P-005 (Peplin Biotech) BLP-25 (Biomira)

Synchrovax-Impfstoffe MGV (Progenics)

(CTL Immuno) !3-Alethin (Dovetail)

Melanom-Impfstoff (CTL CLL-Thera (Vasogen)

Immuno) p21-RAS-Impfstoff

(GemVax)

Hormonelle und Östrogene Prednison antihormonelle konjugierte Östrogene Methylprednisolon

Mittel Ethinylostradiol Prednisolon

Chlortrianisen Aminoglutethimid

Idonestrol Leuprolid

Hydroxyprogesteron- Goserelin caproat Leuporelin

Medroxyprogesteron Bicalutamid

Testosteron Flutamid

Testosteronpropionat Octreotid

Fluoxymesteron Nilutamid

Methyltestosteron Mitotan

Diethylstilbestrol P-04 (Novogen)

Megestrol 2-Methoxyöstradiol

Tamoxifen (EntreMed)

Toremofin Arzoxifen (Eli Lilly)

Dexamethason

Photodynamische Talaporfin (Light Sciences) Pd-Bacteriopheophorbid

Mittel Theralux (Yeda) BioSciences) Minodronsäure

Histamin (Histamin-H2- (Osteoclasten-Inhibitor,

Rezeptor- Agonist, Maxim) Yamanouchi)

Tiazofurin (IMPDH- Indisulam (p53-Stimulans,

Inhibitor, Ribapharm) Eisai)

engitid (Integrin- Aplidin (PPT-Inhibitor,

Antagonist, Merck KGaA) PharmaMar)

SR-31747 (IL-1- Rituximab (CD20-

Antagonist, Sanofi- Antikörper, Genentech)

Synthelabo) Gemtuzumab (CD33-

CCI-779 (mTOR-Kinase- Antikörper, Wyeth Ayerst)

Inhibitor, Wyeth) PG2 (Hämatopoese-

10 Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Verstärker,

Cell Pathways) Pharmagenesis)

CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Immunol™ (Triclosan-

Cell Pathways) Oralspülung, Endo)

AG-2037 (GART-Inhibitor, Triacetyluridin (Uridin-

Pfizer) Prodrug, Wellstat)

15 WX-UK1 SN-4071 (Sarkom-Mittel,

(Plasminogenaktivator- Signature BioScience)

Inhibitor, Wilex) TransMID-107™

PBI-1402 (PMN-Stimulans, (Immunotoxin, KS

ProMetic LifeSciences) Biomedix)

Bortezomib (Proteasom- PCK-3145 (Apoptose-

Inhibitor, Millennium) Förderer, Procyon)

20 SRL-172 (T-Zell- Doranidazol (Apoptose-

Stimulans, SR Pharma) Förderer, Pola)

TLK-286 (Glutathion-S- CHS-828 (cytotoxisches

Transferase-Inhibitor, Mittel, Leo)

Telik) trans-Retinsäure

PT-100 (Wachstumsfaktor- (Differentiator, NIH)

Agonist, Point MX6 (Apoptose-Förderer,

Therapeutics) MAXIA)

Midostaurin (PKC-Inhibitor, Apomin (Apoptose-

Novartis) Förderer, ILEX Oncology)

Bryostatin-1 (PKC- Urocidin (Apoptose-

Stimulans, GPC Biotech) Förderer, Bioniche)

CDA-II (Apoptose- Ro-31-7453 (Apoptose-

30 Förderer, Everlife) Förderer, La Roche)

SDX-101 (Apoptose- Brostallicin (Apoptose-

Förderer, Salmedix) Forderer, Pharmacia)

Ceflatonin (Apoptose-

Förderer, ChemGenex)

35 Alkylierungsmittel Cyclophosphamid Lomustin

Busulfan Procarbazin

Ifosfamid Altretamin

Melphalan Estramustinphosphat

Hexamethylmelamin Mechlorethamin

Thiotepa Streptozocin

Chlorambucil Temozolomid

Dacarbazin Semustin

Carmustin

Platinmittel Cisplatin Carboplatin

Oxaliplatin ZD-0473 (AnorMED)

Spiroplatin Lobaplatin (Aetema)

Carboxyphthalatoplatinum Satraplatin (Johnson

Tetraplatin Matthey)

Ormiplatin BBR-3464 (Hoffmann-La

oplatin Roche)

SM-11355 (Sumitomo)

AP-5280 (Access)

Antimetabolite Azacytidin Tomudex

Gemcitabin Trimetrexate

Capecitabin Deoxycoformycin

5-Fluoruracil Fludarabin

Floxuridin Pentostatin

2-Chlordesoxyadenosin Raltitrexed

6-Mercaptopurin Hydroxyharnstoff

6-Thioguanin Decitabin (SuperGen)

Cytarabin Clofarabin (Bioenvision)

2-Fluordesoxycytidin Irofulven (MGI Pharma)

Methotrexat DMDC (Hoffmann-La

Idatrexate Roche)

Ethinylcytidin (Taiho)

Topoisomerase- Amsacrin Rubitecan (SuperGen)

Inhibitoren Epirubicin Exatecanmesylat (Daiichi)

Etoposid Quinamed (ChemGenex)

Teniposid oder Gimatecan (Sigma- Tau)

Mitoxantron Diflomotecan (Beaufour-

Irinotecan (CPT-11) Ipsen)

7-Ethyl-10- TAS-103 (Taiho) hydroxycamptothecin Elsamitrucin (Spectrum)

Topotecan J-107088 (Merck & Co)

Dexrazoxanet BNP-1350 (BioNumerik)

(TopoTarget) CKD-602 (Chong Kun

Pixantron (Novuspharrna) Dang)

beccamycin-Analogon KW-2170 (Kyowa Hakko) (Exelixis)

BBR-3576 (Novuspharrna)

Antitumor- Dactinomycin (Actinomycin Amonafid

Antibiotika D) Azonafid

Doxorubicin (Adriamycin) Anthrapyrazol

Deoxyrubicin Oxantrazol

Valrubicin Losoxantron

Daunorubicin Bleomycinsulfat

(Daunomycin) (Blenoxan)

Epirubicin Bleomycinsäure

Therarubicin Bleomycin A

Idarubicin Bleomycin B

Rubidazon Mitomycin C

Plicamycinp MEN-10755 (Menarini)

Porfiromycin GPX-100 (Gem

Cyanomorpholinodoxorubi Pharmaceuticals) ein

Mitoxantron (Novantron)

Antimitotische Paclitaxel SB 408075

Mittel Docetaxel (GlaxoSmithKline)

Colchicin E7010 (Abbott)

Vinblastin PG-TXL (Cell

Vincristin Therapeutics)

Vinorelbin IDN 5109 (Bayer)

Vindesin A 105972 (Abbott)

Dolastatin 10 (NCI) A 204197 (Abbott)

Rhizoxin (Fujisawa) LU 223651 (BASF)

Mivobulin (Warner- D 24851 (ASTA Medica)

mbert) ER-86526 (Eisai)

Cemadotin (BASF) Combretastatin A4 (BMS)

RPR 109881A (Aventis) Isohomohalichondrin-B

TXD 258 (Aventis) (PharmaMar)

Epothilon B (Novartis) ZD 6126 (AstraZeneca)

T 900607 (Tularik) PEG-Paclitaxel (Enzon)

T 138067 (Tularik) AZ10992 (Asahi)

Cryptophycin 52 (Eli Lilly) IDN-5109 (Indena)

Vinflunin (Fabre) AVLB (Prescient

Auristatin PE (Teikoku NeuroPharma)

Hormone) Azaepothilon B (BMS) Metalloproteinase- Neovastat (Aeterna CMT -3 (CollaGenex)

Inhibitoren Laboratories) BMS-275291 (Celltech)

Ribonucleosidred Marimastat (British Tezacitabin (Aventis) uktase- Biotech) Didox (Molecules for

Inhibitoren Galliummaltolat (Titan) Health)

Triapin (Vion)

TNF-alpha- Virulizin (Lorus Revimid (Celgene)

Agonisten/Antago Therapeutics) nisten CDC-394 (Celgene)

Endothelin-A- Atrasentan (Abbot) YM-598 (Yamanouchi)

Rezeptor- ZD-4054 (AstraZeneca)

Antagonisten

Retinsäurerezepto Fenretinid (Johnson & Alitretinoin (Ligand) r-Agonisten Johnson)

LGD-1550 (Ligand)

ImmunInterferon Dexosom-Therapie modulatoren Oncophage (Antigenics) (Anosys)

GMK (Progenics) Pentrix (Australian Cancer

Adenokarzinom-Impfstoff Technology)

(Biomira) JSF-154 (Tragen)

CTP-37 (AVI BioPharma) Krebsimpfstoff (Intercell)

X-2 (Immuno-Rx) Norelin (Biostar)

PEP-005 (Peplin Biotech) BLP-25 (Biomira)

Synchrovax-Impfstoffe MGV (Progenics)

(CTL Immuno) !3-Alethin (Dovetail)

Melanom-Impfstoff (CTL CLL-Thera (Vasogen)

Immuno) p21 -RAS-I mpfstoff

(GemVax)

Hormonelle und Östrogene Prednison antihormonelle konjugierte Östrogene Methylprednisolon

Mittet Ethinylöstradiol Prednisolon

Chloiirianisen Aminoglutethimid

Idenestrol Leuprolid

Hydroxyprogesteroncaproa Goserelin t Leuporelin

Medroxyprogesteron Bicalutamid

Testosteron Flutamid

Testosteronpropionat Octreotid

Fluoxymesteron Nilutamid

Methyltestosteron Mitotan

Diethylstilbestrol P-04 (Novogen) Megestrol 2-Methoxyöstradiol

Tamoxifen (EntreMed)

Toremofin Arzoxifen (Eli Lilly)

Dexamethason

Photodynamische Talaporfin (Light Sciences) Pd-Bacteriopheophorbid

Mittel . Theralux (Yeda)

(Theratechnologies) Lutetium-Texaphyrin

Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)

(Pharmacyclics) Hypericin

Tyrosinkinase- Imatinib (Novartis) Kahalid F (PharmaMar)

ıibitoren Leflunomid CEP- 701 (Cephalon)

(Sugen/Pharmacia) CEP-751 (Cephalon)

ZDI839 (AstraZeneca) MLN518 (Millenium)

Erlotinib (Oncogene PKC412 (Novartis)

Science) Phenoxodiol O

Canertjnib (Pfizer) Trastuzumab (Genentech)

Squalamin (Genaera) C225 (ImClone)

SU5416 (Pharmacia) rhu-Mab (Genentech)

SU6668 (Pharmacia) MDX-H210 (Medarex)

ZD4190 (AstraZeneca) 2C4 (Genentech)

ZD6474 (AstraZeneca) MDX-447 (Medarex)

Vatalanib (Novartis) ABX-EGF (Abgenix)

PK1166 (Novartis) IMC-1C11 (ImClone)

GW2016

(GlaxoSmithKline)

EKB-509 (Wyeth)

EKB-569 (Wyeth)

Verschiedene SR-27897 (CCK-A- BCX-1777 (PNP-Inhibitor,

Mittel Inhibitor, Sanofi- BioCryst)

Synthelabo) Ranpirnase (Ribonuclease-

Tocladesin (cyclisches- Stimulans, Alfacell)

AMP-Agonist, Ribapharm) Galarubicin (RNA-

Alvocidib (CDK-Inhibitor, Synthese-Inhibitor, Dong-A)

Aventis) Tirapazamin

CV-247 (COX-2-Inhibitor, (Reduktionsmittel, SRI

Ivy Medical) International)

P54 (COX-2-Inhibitor, N-Acetylcystein Phytopharm) (Reduktionsmittel, Zambon)

pCell™ (CYP450- R-Flurbiprofen (NF-

Stimulans, Bavarian kappaB-Inhibitor, Encore)

Nordic) 3CPA (NF-kappaB-

GCS-IOO (gal3- Inhibitor, Active Biotech)

Antagonist, Seocalcitol (Vitamin-D-

GlycoGenesys) Rezeptor-Agonist, Leo)

G17DT-Immunogen 131-I-TM-601 (DNA-

(Gastrin-Inhibitor, Aphton) Antagonist,

Efaproxiral (Oxygenator, TransMolecular)

Allos Therapeutics) Eflornithin (ODC-Inhibitor,

PI-88 (Heparanase- ILEX Oncology)

10 Inhibitor, Progen) Minodronsäure

Tesmilifen (Histamin- (Osteoclasten-Inhibitor,

Antagonist, YM Yamanouchi)

BioSciences) Indisulam (p53-Stimulans,

Histamin (Histamin-H2- Eisai)

Rezeptor- Agonist, Aplidin (PPT-Inhibitor,

15 Maxim) PharmaMar)

Tiazofurin (IMPDH- Rituximab (CD20-

Inhibitor, Ribapharm) Antikörper, Genentech)

Cilengitid (Integrin- Gemtuzumab (CD33-

Antagonist, Merck KGaA) Antikörper, Wyeth Ayerst)

SR-31747 (IL-1- PG2 (Hämatopoese-

Antagonist, Sanofi- Verstärker,

20 Synthelabo) Pharmagenesis)

CCI-779 (mTOR-Kinase- Immunol™ (Triclosan-

Inhibitor, Wyeth) Oralspülung, Endo)

isulind (PDE-V- Triacetyluridin (Uridin-

Inhibitor, Cell Pathways) Prodrug, Wellstat)

CP-461 (PDE-V-Inhibitor, SN-4071 (Sarkom-Mittel,

Cell Pathways) Signature BioScience)

25

AG-2037 (GART-Inhibitor, TransMID-107™

Pfizer) (Immunotoxin, KS

WX-UK1 Biomedix)

(Plasminogenaktivator- PCK-3145 (Apoptose-

Inhibitor, Wilex) Förderer, Procyon)

PBI-1402 (PMN- Doranidazol (Apoptose-

30 Stimulans, ProMetic Förderer, Pola)

LifeSciences) CHS-828 (cytotoxisches

Bortezomib (Proteasom- Mittel, Leo)

Inhibitor, Millennium) trans-Retinsäure

SRL-172 (T-Zell- (Differentiator, NIH)

Stimulans, SR Pharma) MX6 (Apoptose-Förderer,

TLK-286 (Glutathion-S- MAXIA)

35 Transferase-Inhibitor, Apomin (Apoptose-

Telik) Förderer, ILEX Oncology) PT-100 Urocidin (Apoptose-

(Wachstumsfaktor- Förderer, Bioniche)

Agonist, Point Ro-31-7453 (Apoptose-

Therapeutics) Förderer, La Roche)

Midostaurin (PKC- Brostallicin (Apoptose-

Inhibitor, Novartis) Förderer, Pharmacia)

Bryostatin-1 (PKC-

Stimulans, GPC Biotech)

)A-II (Apoptose-

Förderer, Everlife)

SDX-101 (Apoptose-

Förderer, Salmedix)

Ceflatonin (Apoptose-

Förderer, ChemGenex)

Eine derartige gemeinsame Behandlung kann mithilfe gleichzeitiger, aufeinander folgender oder getrennter Dosierung der einzelnen Komponenten der Behandlung erzielt werden. Solche Kombinationsprodukte setzen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein.

ASSAYS

Die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen der Formel I wurden in den unten beschriebenen Assays geprüft, und wurde gefunden, dass sie eine kinasehemmende Wirkung aufweisen. Weitere Assays sind aus der Literatur bekannt . J könnten vom Fachmann leicht durchgeführt werden (siehe z.B. Dhanabal et al., Cancer Res. 59:189-197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274:9116-9121 , Sheu et al., Anticancer Res. 18:4435-4441 ; Ausprunk et al., Dev. Biol 38:237-248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia et al., In Vitro 18:538- 549)

Messung der Met Kinase Aktivität

Die Met Kinase wird laut Herstellerangaben (Met, active, Upstate, Katalog- Nr. 14-526) zum Zweck der Proteinproduktion in Insektenzellen (Sf21 ; S. frugiperda) und der anschließenden affinitätschromatographischen Aufreinigung als „N-terminal 6His-tagged" rekombinantes humanes Protein in einem Baculovirus-Expressionsvektor exprimiert

Zur Messung der Kinase-Aktivität kann auf verschiedene zur Verfügung stehender Meßsysteme zurückgegriffen werden. Beim Scintillation- Proximity- (Sorg et al., J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), dem

FlashPlate-Verfahren oder dem Filterbindungstest wird die radioaktive

Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit radioaktiv markiertem ATP (^{32}P-ATP, ^{33}P-ATP) gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und

Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-Antikörper bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Flashplate-Verfahren (Met Kinase):

Als Testplatten dienen 96-well Flashplate^{R} Mikrotiterplatten der Firma Perkin Eimer (Kat.-Nr. SMP200) In die Assay Platte werden die Komponenten der unten beschriebenen Kinasereaktion pipettiert. Die Met Kinase und das Substrat poly Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6.2:5:1), werden mit radioaktiv markiertem ^{33}P-ATP in An- und Abwesenheit von Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 100 µl bei Raumtemperatur 3 Std. inkubiert. Die Reaktion wird mit 150 µl einer 60mM EDTA-Lösung abgestoppt. Nach Inkubation für weitere 30 min bei Raumtemperatur werden die Überstände abgesaugt und die Wells dreimal mit je 200 µl 0.9% NaCl-Lösung gewaschen. Die Messung der gebundenen Radioaktivität erfolgt mittels eines Szintillationsmessgerätes (Topcount NXT, Fa. Perkin-Elmer).

Als Vollwert wird die Inhibitor-freie Kinasereaktion verwendet. Dieser sollte ca. im Bereich von 6000-9000 cpm liegen. Als armakologischer Nullwert wird Staurosporin in einer Endkonzentration von 0,1 mM verwendet. Eine

Bestimmung der Hemmwerte (IC50) erfolgt unter Verwendung des

Programms RS1_MTS ().

Kinase-Reaktionsbedingungen pro well:

30 µl Assaypuffer

10 µl zu testende Substanz in Assaypuffer mit 10 % DMSO 10 µl ATP (Endkonzentration 1 µM kalt, 0,35 µCi ^{33}P-ATP)

50 µl Gemisch Met Kinase/Substrat in Assaypuffer; (10 ng Enzym/well, 50 ng pAGLT/well)

Verwendete Lösungen:

- Assay-Puffer:

[illegible] mM HEPES 3 mM Magnesiumchlorid 3 µM Natrium orthovanadat 3 mM Mangan (II) Chlorid 1 mM Dithiothreitol (DTT) = 7,5 (einzustellen mit Natriumhydroxid)

- Stopp-Losung:

60 mM Turiplex III (EDTA)

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

- Met Kinase: Upstate, Kat.-Nr 14-526, Stock 1 µg/10 µl; spez. Aktivität 954 U/mg; - Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5. 1 : Sigma Kat -Nr. P1152 In vivo-Tests (FIG. 1/1)

Experimenteller Ablauf. Weibliche Balb/C Mäuse (Züchter: Charles River Wiga) waren bei der Ankunft im Alter von 5 Wochen. Sie wurden 7 Tage lang an unsere Haltungsbedingungen akklimatisiert. Anschließend wurden jeder Maus 4 Millionen TPR-Met / NIH3T3 - Zellen in 100 µl PBS (ohne Ca++ und Mg++) subkutan im Beckenbereich injiziert Nach 5 Tagen wurden die Tiere in 3 Gruppen randomisiert, so dass jede Gruppe von 9 O Mäusen ein mittleres Tumorvolumen von 110 µl (Spanne: 55 - 165) hatte. Der Kontrollgruppe wurden 100 µl Vehikel (0,25 % Methylzellulose / 100 mM Acetatpuffer, pH 5.5), den Behandlungsgruppen wurden 200 mg/kg "A56" bzw. "A91[11] gelöst im Vehikel (Volumen ebenfalls 100 µl / Tier) per 5 Schlundsonde täglich verabreicht. Nach 9 Tagen hatten die Kontrollen ein mittleres Volumen von 1530 µl und der Versuch wurde beendet.

Messung des Tumorvolumens Die Länge (L) und Breite (B) wurde mit $_{Q}$ einer Schubleere gemessen und das Tumorvolumen nach der Formel LxBxB/2 berechnet

Haltungsbedingungen: je 4 bzw 5 Tiere pro Käfig, Fütterung mit kommerziellem Mäusefutter (Fa. Sniff). 5

Die Verbindungen "A56" und "A91" weisen eine überzeugende antitumorale Wirkung auf.

0 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in ^{0}C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel:

Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+

\B (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$ ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry)

$(M+H)^+$.

Retentionszeit Rt fmini Bestimmung erfolgt mit HPLC

Saule: Chromolith SpeedROD, 50 x 4 6 mm^2 (Best.Nr. 1.51450.0001) von Merck

Gradient: 5.0 min, t = 0 min, A.B = 95:5, t = 4.4 min, A:B = 25:75, t = 4.5 min bis t = 5.0 min; A:B = 0:100

Fluß: 3.00 ml/min

Laufmittel A: Wasser + 0,1 % TFA (Trifluoressigsäure),

Laufmittel B: Acetonitril + 0,08% TFA Wellenlange: 220 nm

Beispiel 1

Die Herstellung von N-{3-[3-(4-Hydroxyphenyl)-6-oxo-6/-/-pyridazin-1- ylmethyl]-phenyl}-acetamid("A1") erfolgt analog nachstehendem Schema

at

1.1 Eine Suspension von 188 mg (1.00 mmol) 6-(4-Hydroxyphenyl)- 2H-pyridazin-3-on in 2 ml Acetonitril wird mit 240 mg (1.10 mmol) Di-tert.- butyldicarbonat und 358 mg (1.10 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 184 mg (1.00 mmol) N-(3-Chlormethyl-phenyl)-acetamid zugegeben und die Suspension 3 Tage bei 70° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und der Rückstand mit Acetonitril gewaschen. Das Filtrat wird mittels präparativer HPLC chromatographiert: N-{3-[3-(4-tert.-Butoxycarbonyloxy- phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 -ylmethyl]-phenyl}-acetamid als gelblicher Feststoff, ESI 436.

1.2 95 mg (0.22 mmol) N-{3-[3-(4-tert-Butoxycarbonyloxyphenyl)-6- oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-acetamid werden in 3 ml einer 4N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit tert.-Butylmethylether gewaschen und getrocknet: N-{3-[3-(4-Hydroxyphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 -ylmethyl]-phenyl}-acetamid ("A1 ") als gelblicher kristalliner Feststoff; ESI 336; ^{1}H-NMR (de-DMSO): δ = 2.01 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6.87 (d, J = 9 Hz, 2H),

7.02 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.525 (bs, 1 H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 10 Hz, 1 H), 10.0 (s, 1 H).

Analog erhält man die Verbindungen

N-{3-[3-(3-Hydroxy-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}- acetamid ("A2"), ESI 336:

"A39"; ESI 400,

^{1}H-NMR (de-DMSO): δ = 1 22 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 4.11 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H)$_1$ 6.97 (m, 2H), 7.02 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.25 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7 32 (dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 3 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.49 (bs, 1 H), 7.54 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 9.61 (s, 1H), 10.5 (bs, 1 H) Beispiel 2

Die Herstellung von {3-[3-(4-Chlorphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenylj-carbaminsäureethylester ("A3") erfolgt analog nachstehendem Schema

Eine Lösung von 103 mg (0.50 mmol) 6-(4-Chlorphenyl)-2H-pyridazin-3-on und 107 mg (0.50 mmol) (3-Chlormethylphenyl)-carbaminsäureethylester [hergestellt aus 3-Aminobenzylalkohol durch Umsetzung mit Ethylchlorformiat / Pyridin in Dichlormethan und anschließender Umsetzung des erhaltenen (3-Hydroxymethylphenyl)-carbaminsäureethylesters mit Thionylchlorid in Dichlormethan] in 1 ml Dimethylformamid wird mit 179 mg (0.55 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird aus Acetonitril umkristallisiert: {3-[3-(4- Chlorphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure- ethylester ("A3") als farblose Kristalle; ESI 384;

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 4 10 (q, J = 7.3Hz, 2H), 5.28 (s, 2H) 6,97 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.24 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7 39 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.47 (bs, 1 H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.93 (J = 8.5 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 10 Hz, 1 H), 9.58 (s, 1 H). Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

Beispiel 3

Die Herstellung von {3-[3-(4-Chlorphenyl)-6-oxo-6/-/-pyridazin-1-ylmethyl]- phenylJ-carbaminsäure-S-dimethylaminopropylester ("A15") erfolgt analog nachstehendem Schema

3.1 Eine Lösung von 900 mg (4.36 mmol) 6-(4-Chlorphenyl)-2H- pyridazin-3-on und 747 mg (4.36 mmol) 3-Nitrobenzylchlorid in 9 ml DMF wird mit 1.56 g (4.79 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und die entstandene Suspension 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 6-(4-Chlorphenyl)-2-(3-nitrobenzyl)-2H- pyridazin-3-on als bräunlicher Feststoff; ESI 342.

Eine Lösung von 1.44 g (4.21 mmol) 6-(4-Chlorphenyl)-2-(3- nitrobenzyl)-2H-pyridazin-3-on in 25 ml Methanol wird mit 3.00 g (15.7 mmol) Zinn(II)-chlorid versetzt. Die Lösung wird drei Stunden zum Sieden erhitzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Das Reaktionsgemisch wird mit 18 ml 2 N Natronlauge alkalisiert und über Kieselgur abgesaugt. Der Rückstand wird mit einem Gemisch aus Dichlormethan / Methanol / Wasser aufgekocht und filtriert. Die organischen Phasen der vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingeengt und der entstandene Niederschlag abgesaugt und im Vakuum getrocknet: 2-(3-Aminobenzyl)-6- (4-chlor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on als hellbrauner Feststoff: ESI 312.

3.3 23.0 ml (198 mmol) 3-(Dimethylamino)-1 -propanol wird in einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 200 ml Acetonitril versetzt und zur entstandenen Suspension unter externer Eiskühlung und Rühren 25.0 ml (198 mmol) Trichlormethylchlorformiat zugetropft Das Reaktionsgemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum einge- 10 dampft. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, abgesaugt und der Rückstand im Vakuum getrocknet: Chlorameisensäure-(3-dimethyl- amino)-propylester Hydrochlorid als farbloser Feststoff

A C 3.4 Zu einer Lösung von 312 mg (1.00 mmol) 2-(3-Aminobenzyl)-6-(4- chlor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on in 10 ml Dichlormethan werden 0.24 ml (3.0 mmol) Pyridin und 303 mg (1.50 mmol) Chlorameisensäure-(3- dimethylamino)-propylester Hydrochlorid gegeben und eine Stunde bei

Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird 2mal mit gesättigter

20

Natriumhydrogencarbonatlösung und 2mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol als Laufmittel chromato- graphiert. Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden eingedampft und 5 der Rückstand in 20 ml einer 0.1 N Lösung von Chlorwasserstoff in 2-

Propanol gelöst und im Vakuum eingedampft· {3-[3-(4-Chlorphenyl)-6-oxo- 6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-

carbaminsäure-3-dimethylamino- propylester Hydrochlorid ("A15") als gelblicher Feststoff: ESI 441 ;

^{1}H-NMR (de-DMSO): δ = 2.02 (m, 2H)$_1$ 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 6H), 3.12 (m,

2H), 4.13 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 9.73

(bs, 1 H), 10.22 (bs, 1 H). 35 Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

Beispiel 4

Die Herstellung von 1-Ethyl-3-{3-[3-(4-fluorphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1- ylmethyl]-phenyl}-harnstoff ("A18") erfolgt analog nachstehendem Schema

4.1 Analog Beispiel 3 erhält man 6-(4-Fluorphenyl)-2-(3-nitrobenzyl)- 2H-pyridazin-3-on als leicht bräunlicher Feststoff; ESI 326

4.2 Eine Lösung von 2.48 g (7.62 mmol) 6-(4-Fluorphenyl)-2-(3- nitrobenzyl)-2H-pyridazin-3-on in 25 ml THF wird mit 1.2 g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der feste Rückstand wird mit Petrolether verrührt, abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und im Vakuum getrocknet: 2-(3-Aminobenzyl)-6-(4- fluorphenyl)-2/-/-pyridazin-3-on als farbloser Feststoff; ESI 296.

4 3 Zu einer Lösung von 148 mg (0.50 mmol) 2-(3-Aminobenzyl)-6-(4- fluorphenyl)-2H-pyridazin-3-on in 1 ml Dichlormethan werden 42.6 mg (0.60 mmol) Ethylisocyanat gegeben und das Reaktionsgemisch 42 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit tert-Butylmethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet: 1 -Ethyl-3-{3-[3-(4-fluorphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 -ylmethyl]- phenylj-harnstoff ("A18") als farblose verfilzte Nädelchen; ESI 367; ^{1}H-NMR (de-DMSO): δ = 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.08 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.02 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 7 5 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.18 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.95 (dd, Ji = 9 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 2H), 8.44 (s, 1 H).

ilog erhält man die nachstehenden Verbindungen

Beispiel 5

Eine alternative Herstellung von "A40" erfolgt analog nachstehendem Schema

Bis auf die letzte Reaktionsstufe erfolgen die Umsetzungen analog Beispiel 3. Letzte Stufe.

Eine Suspension von 156 mg (0 50 mmol) 2-(3-Aminobenzyl)-6-(3- chlorphenyl)-2H-pyridazin-3-on in 2 ml Dichlormethan wird mit 95.4 mg (0.20 mmol) Bis(trichlormethyl)-carbonat versetzt. Dann wird unter Eiskühlung 102 mg (1.00 mmol) Triethylamin zugetropft und das Reaktionsgemisch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird 87.1 mg (0.6 mmol) 3-Morpholin-4-yl-propan-1-ol zugegeben und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird in 5 ml einer 0 1 N Lösung von Chlorwasserstoff in 2-Propanol gelöst und die Losung in 50 ml tert.-Butylmethylether eingetropft. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit tert -Butylmethylether gewaschen und getrocknet: {3-[3-(3-Chlorphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethylj- phenylJ-carbaminsäure-S-morpholin^-yl-propylester-hydrochlorid ("A40") als ockergelber Feststoff.

Beispiel 6

Die Herstellung von 1-Ethyl-3-(3-{3-[3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-

6-oxo-6/7-pyridazin-1-ylmethyl}phenyl)-hamstoff

("A43"), ESI 478, und von 1 -Ethyl-3-{3-[3-(3-hydroxy-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 - ylmethyl]-phenyl}-harnstoff ("A43a"), ESI 365, erfolgt analog nachstehendem Schema

Acetonitril

Analog erfolgt die Herstellung von "A44"

Beispiel 7

Die Herstellung von

2-(1 H-Benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on

("A45"), ESI 321 ,

2-(2-Amino-1 H-benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2H- pyridazin-3-on ("A45a") Hydrobromid, ESI 336, und 2-(1/-/-Benzotriazol-5-ylmethyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2/-/-pyridazin-3-on

("A46") erfolgt analog nachstehendem Schema

"A45"

Analog erfolgt auch die Herstellung von "A21"

und von "A22"

Beispiel 8

Analog Beispiel 2 erhält man die nachstehenden Verbindungen

Nr. Name / Struktur ESI

"A47" 2-Benzo[1 ,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl-6-(3- 339 fluor-phenyl)-2/-/-pyridazin-3-on

"A48" 6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-pyridin-3-ylmethyl- 300 2H-pyridazin-3-on

"A49" 6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-(3-cyan-benzyl)-2H- 324 pyridazin-3-on

Beispiel 9

Analog Beispiel 3 erhält man die nachstehenden Verbindungen

Beispiel 10

Analog Beispiel 5 erhält man die nachstehenden Verbindungen Nr. Name / Struktur ESI

"A67" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 485 phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester,

Hydrochlorid

^{1}H-NMR (de-DMSO): δ [ppm] 2.08 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.14 (t, J = 6.3 Hz, 2H) 5.29 (s, 2H), 7.02 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.39 (m, 2H), 7 49 (m, 1 H),7.67 (m, 2H) 8.16 (d, J = 9.5 Hz, 1 H)$_1$ 9.72 (s, 1 H), 10.7 (bs, 1H)

"A68" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 485 phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester,

Hydrochlorid

"A69" {3-[3-(4-Fluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 467 phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester,

Hydrochlorid

"A70" [3-(6-Oxo-3-thiazol-2-yl-6H-pyridazin-1-ylmethyl)-phenyl]- 456 carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid

"A71" [3-(6-Oxo-3-thiophen-2-yl-6H-pyridazin-1-ylmethyl)- 455 phenyl]-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid

"A72" (3-{1 -[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 -yl]- 499 ethyl}-phenyl)-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester,

Hydrochlorid

"A73" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 469 phenyl}-carbaminsaure-3-pyrrolidin-1-yl-propylester,

Hydrochlorid

"A73a" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 455 phenyl}-carbaminsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester,

Hydrochlorid

"A74" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 469 phenyl}-carbaminsäure-3-pyrrolidin-1-yl-propylester,

Hydrochlorid

phenyl}-carbaminsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester, Hydrochlorid

"A84" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 416 phenyl}-carbaminsäure-2-methoxy-ethylester

"A85" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 416 phenyl}-carbaminsäure-2-methoxy-ethylester

"A86" {3-[3-(2,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 485 phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester,

Hydrochlorid

"A87" {3-[3-(2,3-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 485 phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester,

Hydrochlorid

"A88" {3-[3-(3-Cyan-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 474 phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester,

Hydrochlorid

^{1}H-NMR (Cl_6-DMSO): δ [ppm] 2.11 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.14-3.81 (m, 10H), 4.15 (t, J = 6 Hz, 2H), 5 30 (s, 2H), 7.02 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.66 (m, 2H) 8.15 (d, J = 9 5 Hz, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 12.0 (bs. 2H)

"A92" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 484 phenyl}-carbaminsäure-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethylester, Dihydrochlorid

"A93" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 484 phenyl}-carbaminsäure-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethylester, Dihydrochlorid

"A94" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 460 phenyl}-carbaminsäure-2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylester

"A95" {S-ie-Oxo-S-ßAδ-trifluor-phenyO-βH-pyridazin-i-ylmethyl]- 489 phenyl}-carbaminsäure-2-morpholin-4-yl-ethylester,

Hydrochlorid

"A96" {3-[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 517

"A98" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6/-/-pyridazin-1-ylmethyl]- 455 phenyl}-carbaminsaure-1-methyl-piperidin-4-yl-ester,

Hydrochlorid

"A99" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 455 phenyl}-carbaminsäure-1-methyl-piperidin-4-yl-ester,

Hydrochlorid

"A100" {3-[3-(4-Cyan-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 460 phenyl}-carbaminsäure-2-morpholin-4-yl-ethylester,

Hydrochlorid

"A101" {3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 516 phenyl}-carbaminsäure-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)- propylester, Dihydrochlorid, Hydrochlorid

"A101" {3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 516 phenyl}-carbaminsäure-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)- propylester, Dihydrochlorid

"A102" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 457 phenyl}-carbaminsäure-4-dimethylamino-butylester

"A103" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 512 phenyl}-carbaminsäure-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-butyl ester, Dihydrochlorid

"A104" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 469 phenyl}-carbaminsaure-1-methyl-piperidin-4-ylmethylester,

Hydrochlorid H-NMR (de-DMSO): δ [ppm] 2.08 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.08-3.89 (m, 10H), 4.15 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7 52 (s, 1 H), 7 72 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H) 9.72 (s, 1 H), 11.7 (bs, 2H)

"A108" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 474 phenyl}-carbaminsäure-3-(2-methoxy-ethoxy)-propylester

"A109" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 471 phenyl}-carbaminsäure-3-diethylamino-propylester,

Hydrochlorid

"A110" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 457 phenylJ-carbaminsäure-4-dimethylamino-butylester,

Hydrochlorid

"A1 1 1 " {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 474 phenyl}-carbaminsäure-3-(2-methoxy-ethoxy)-propylester

Beispiel 11

Durch Alkylierung und Hydrierung erhält man analog Beispiel 4 die nachstehenden Verbindungen

Beispiel 12

Durch Alkylierung und nachfolgender Reduktion mit $SnCl_2$ erhält man analog Beispiel 3 die Verbindung

Beispiel 13

Die Herstellung von {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1- ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-hydroxy-ethylester ("A119"), ESI 402, erfolgt analog nachstehendem Schema

Analog erhält man {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6/-/-pyridazin-1 - ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-hydroxy-ethylester ("A120"), ESI 402.

Beispiel 14

Die Herstellung von 3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1- ylmethyl]-benzoesäure ("A121"), ESI 343, erfolgt analog nachstehendem Schema

Analog erhalt man die Verbindungen

Beispiel 15

Die Herstellung der Verbindungen

2-Benzo[1 ,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl-6-(3-fluor-phenyl)-2/-/-pyridazin-3-on

("A124"),

2-Amino-1 H-benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2/-/-pyridazin-3- on ("A125"),

2-(1 H-Benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on

("A126") und

5-[3-(3-Fluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-1 ,3-dihydro- benzimidazol-2-on ("A127") erfolgt analog nachstehendem Schema

15.1 Eine Lösung von 872 mg (4.58 mmol) 6-(3-Fluorphenyl)-2H- pyridazin-3-on und 1.05 g (4.58 mmol) 5-(Brommethyl)-2,1 ,3-benzo- thiadiazol in 9 ml DMF wird mit 1.64 g (5.04 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und die entstandene Suspension 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 2- Benzo[1 ,2.5]thiadiazol-5-ylmethyl-6-(3-fluorphenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A124") als farblose Kristalle, ESI 339.

15.2 Eine Lösung von 1 30 g (3.84 mmol) 2-Benzo[1 ,2,5]thiadiazol-5- ylmethyl-6-(3-fluorphenyl)-2H-pyridazin-3-on in 100 ml Methanol wird mit 0 2.0 g Raney-Nickel versetzt und unter 2 bar Wasserstoffatmosphäre 17 Stunden bei 45° C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft: 2-(3,4-Diaminobenzyl)-6-(3-fluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on als brauner Feststoff; ESI 311 5

15 3 Eine Lösung von 155 mg (0.50 mmol) 2-(3,4-Diaminobenzyl)-6-(3- fluor-phenyl)-2/-/-pyridazin-3-on in 1 ml Ameisensäure wird 1 h auf 80° C erhitzt Die Reaktionslösung wird mit Dichlormethan verdünnt und dreimal mit 2 N NaOH gewaschen. Die organische Phase wird über 0

Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 2-(1H-Benzimidazol-5- ylmethyl)-6-(3-fluorphenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A126") als farbloser Schaum; ESI 321.

5 15.4 Eine Lösung von 155 mg (0.50 mmol) 2-(3,4-Diaminobenzyl)-6-(3- fluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on in 1 ml Methanol wird mit 63.6 mg (0.60 mmol) Bromcyan versetzt und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft. Der feste Rückstand wird mit Q tert.-Butylmethylether digeriert, filtriert und der Rückstand im Vakuum getrocknet: 2-(2-Amino-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3-fluorphenyl)- 2H-pyridazin-3-on Hydrobromid ("A125") als ockergelber Feststoff; ESI 336

5 15 5 Eine Lösung von 155 mg (0.50 mmol) 2-(3,4-Diaminobenzyl)-6-(3- fluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on in 1ml THF wird mit 89.2 mg (0 505 mmol) 1 ,1'-Carbonyldiimidazol versetzt und 48 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet: 5-[3-(3-Fluorphenyl)-6-oxo-6/-/- pyridazin-1-ylmethyl]-1 ,3-dihydrobenzimidazol-2-on ("A127") als hellbrauner Feststoff; ESI 337; ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] 5.25 (s, 2H), 6.88 (d, J = 7.5 Hz$_1$ 1H), 7.01 (m, 2H), 7.08 (d, J = 9 5 Hz, 1 H), 7.30 (dt, Ji = 9 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7.55 (m, 1 H), 7.23 (m, 2H), 8.08 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 10.52 (s, 1 H), 10.57 (s, 1 H) ppm.

Analog der Herstellung der Verbindungen "A125" und "A126" erhält man nachstehende Verbindungen

2-(2-Amino-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2H- pyridazin-3-on Hydrobromid ("A125a"), ESI 354 und

2-(1H-Benzimidazol-5-ylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2/-/-pyridazin-

3-On ("^{11}A^a"), ESI 339.

Beispiel 16

DieHerstellung von 6-(3.5-Difluor-phenyl)-2-(3-hydroxy-benzyl)-2H- pyridazin-3-on ("A128") erfolgt analog nachstehendem Schema.

16.1 Eine Lösung von 1.04 g (5.00 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2H- pyridazin-3-on und 923 mg (5.00 mmol) 3-Acetoxybenzylchlorid in 10 ml DMF wird mit 1.63 g (5.00 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und die entstandene Suspension 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: Essigsäure-3-[3-(3,5-difluorphenyl)-6-oxo-6/-/-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl- ester als leicht gelbliche Kristalle; ESI 357.

16.2 Eine Lösung von 1.68 g (4.73 mmol) Essigsäure-3-[3-(3,5- difluorphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl-ester in 10 ml Methanol wird mit 688 mg (4.98 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt Das Reaktionsgemisch wird zwischen Dichlormethan und gesättigter wässriger Kaliumhydrogensulfat- Lösung verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wird mit tert.-Butylmethylether digeriert und im Vakuum getrocknet: 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-(3-hydroxy- benzyl)-2H-pyridazin-3-on als farblose Kristalle; ESI 315. Beispiel 17

Die Herstellung von 1-{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1- ylmethyl]-phenyl}-3-(3-morpholin-4-yl-propyl)-harnstoff ("A129") erfolgt analog nachstehendem Schema

Eine Suspension von 156 mg (0.50 mmol) 2-(3-Aminobenzyl)-6-(3,5- difluorphenyl)-2/-/-pyridazin-3-on in 3 ml Dichlormethan wird mit 111 mg (0.55 mmol) 4-Nitrophenylchlorformiat und 44 µl (0.55 mmol) Pyridin versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 80.1 µl (0.55 mmol) 3-Morpholinopropylamin zugegeben und das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Dichlormethan und 2 N NaOH verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft Der feste Rückstand wird in tert.-Butyl- methylether aufkgekocht und nach Abkühlen auf Raumtemperatur abgesaugt. Der Rückstand wird getrocknet, in 5 ml einer 0.1 N Lösung von Chlorwasserstoff in 2-Propanol gelost und die Lösung in 50 ml tert.- Butylmethylether eingetropft. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit tert.-Butylmethylether gewaschen und getrocknet: 1-{3-[3- (3,5-Difluorphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3-(3- morpholin-4-yl-propyl)-harnstoff Hydrochlorid ("A129") als farbloser Feststoff: ESI 484

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

"A133" (3-Dimethylamino-propyl)-carbaminsaure-3-[3-(3,5- 443 difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl ester, Hydrochlorid

"A134" 1 -{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 - 442 ylmethyl]-phenyl}-3-(3-dimethylamino-propyl)-harnstoff,

Hydrochlorid

"A135" 1 -{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 - 470 ylmethyl]-phenyl}-3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-harnstoff,

Hydrochlorid

"A136" 1 -{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 - 497 ylmethyl]-phenyl}-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-harnstoff, Hydrochlorid

"A137" 1 -{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 - 442 ylmethyl]-phenyl}-3-(3-dimethylamino-propyl)-harnstoff,

Hydrochlorid

"A138" 1 -{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 - 484 ylmethyl]-phenyl}-3-(3-morpholin-4-yl-propyl)-harnstoff,

Hydrochlorid

"A139" 1 -{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 - 470 ylmethyl]-phenyl}-3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-harnstoff,

Hydrochlorid

"A140" 1 -{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 - 497

Beispiel 18

Die Herstellung von {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6/-/-pyridazin-1- ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-methylamino-propylester ("A142") erfolgt analog nachstehendem Schema

Eine Suspension von 316 mg (1.00 mmol) 2-(3-Aminobenzyl)-6-(3- chlorphenyl)-2H-pyridazin-3-on in 4 ml Dichlormethan wird mit 119 mg (0.40 mmol) Bis(trichlormethyl)-carbonat versetzt. Dann wird unter Eiskuhlung 416 µl (3.00 mmol) Triethylamin zugetropft und das Reaktionsgemisch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird 208 mg (1.10 mmol) 3-Hydroxypropyl)-methyl-carbaminsäure-tert.- butylester zugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Natriumsulfat filtriert und das Filtrat an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol als Laufmittel chromatographiert. Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt, eingedampft und der Rückstand in 2 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur belassen Die entstandene Suspension wird mit tert.-Butylmethylether verdünnt, abgesaugt und der Rückstand im Vakuum getrocknet: {3-[3- (3,5-Difluorphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 -ylmethyl]-phenyl}- carbaminsäure-3-methylamino-propylester Hydrochlorid ("A142") als farblose Kristalle; ESI 429.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen Nr. Name / Struktur ESI

"A143" {3-[3-(3.5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 470 phenyl}-carbaminsäure-2-piperazin-1-yl-ethylester,

Dihydrochlorid

"A144" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 484 phenyl}-carbaminsäure-3-piperazin-1-yl-propylester,

Dihydrochlorid

"A145" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 484 phenyl}-carbaminsäure-3-piperazin-1-yl-propylester,

Dihydrochlorid

"A146" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 470 phenyl}-carbaminsäure-2-piperazin-1-yl-ethylester,

Dihydrochlorid

"A147" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 429 phenyl}-carbaminsäure-3-methylamino-propylester,

Hydrochlorid

"A148" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 443 phenyl}-carbaminsäure-2-isopropylamino-ethylester,

Hydrochlorid

"A149" {3-[3-(3,4-Difluoro-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1- 457 ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-isopropylamino-propylester, Hydrochlorid

"A150" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 457 phenyl}-carbaminsäure-3-isopropylamino-propylester,

Hydrochlorid

"A151" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 415 phenyl}-carbaminsäure-2-methylamino-ethylester, Hydrochlorid

"A152[11] {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 415 phenylJ-carbaminsäure-2-methylamino-ethylester,

Hydrochlorid

"A153" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 443 phenyl}-carbaminsäure-2-isopropylamino-ethylester,

Hydrochlorid

'54" {3-[3-(4-Cyan-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 418 phenyl}-carbaminsäure-3-methylamino-propylester,

Hydrochlorid

"A155" {3-[3-(3.5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 443 phenyl}-carbaminsaure-4-methylamino-butylester, Hydrochlorid

"A156" {3-[3·(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 455 phenyl}-carbaminsäure-piperidin-4-ylmethylester,

Hydrochlorid

"A157" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 455 phenyl}-carbaminsäure-piperidin-3-ylmethylester, Hydrochlorid

Beispiel 19

Die Herstellung von 6-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6/-/-pyridazin-1- ylmethyl]-1-(3-dimethylamino-propyl)-1 ,3-dihydro-benzimidazol-2-on ("A158") erfolgt analog nachstehendem Schema:

19.1 Eine Lösung von 2.08 g (10.0 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2H- pyridazin-3-on und 2.34 g (10.0 mmol) 3-Fluor-4-nitrobenzylbromid in 20 ml Acetonitril wird mit 2.00 g (0.61 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und die entstandene Suspension 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 6-(3,5- Difluorphenyl)-2-(3-fluor-4-nitrobenzyl)-2/-/-pyridazin-3-on als farblose Kristalle; ESI 362.

19.2 Eine Lösung von 361 mg (1.00 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-(3- fluor-4-nitrobenzyl)-2H-pyridazin-3-on in 2 ml DMF wird mit 326 mg (1.00 mmol) Caesiumcarbonat und 143 mg (1.40 mmol) N.N-Dimethyltri- methylendiamin versetzt und die

resultierende Suspension 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt. Es bildet sich ein hochviskoser roter Niederschlag. Dieser wird abgetrennt, mehrmals mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Dieses Material wird mit Petrolether digeriert, wobei Kristallisation einsetzt. Der entstandene Feststoff wird abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und im Vakuum getrocknet: 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-[3-(3-dimethylamino-propyl-amino)-4-nitro-benzyl]-2H-pyridazin-3-on als gelborange Kristalle, ESI 444.

19.3 Eine Lösung von 360 mg (0.81 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-[3- (3-dimethylamino-propylamino)-4-nitro-benzyl]-2/-/-pyridazin-3-on in 10 ml THF wird mit 400 mg Raney-Nickel versetzt und hydriert Das

Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft: 2-[4-Amino- 3-(3-dimethylamino-propylamino)-benzyl]-6-(3,5-difluorphenyl)-2H- pyridazin-3-on als gelbes hochviskoses öl; ESI 414

19.4 Eine Lösung von 330 mg (0.80 mmol) 2-[4-Amino-3-(3-dimethyl- amino-propylamino)-benzyl]-6-(3,5-difluorphenyl)-2Ay-pyridazin-3-on in 2 ml THF wird mit 142 mg (0.88 mmol) 1 ,1'-Carbonyldiimidazol versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische

Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch präparative HPLC gereinigt: 6-[3-(3,5-Difluorphenyl)-6- oxo-6H-pyridazin-1 -ylmethyl]-1 -(3-dimethylamino-propyl)-1 ,3-dihydro- benzimidazol-2-on Formiat ("A158") als farbloser Feststoff, ESI 440.

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

1 -(2-dimethylamino-ethyl)-1 ,3-dihydro-benzimidazol-2-on,

Hydrochlorid

"A160" 6-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- 454 1 -(4-dimethylamino-butyl)-1 ,3-dihydro-benzimidazol-2-on,

Hydrochlorid

Beispiel 20

Die Herstellung von 6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2H- pyridazin-3-on ("A161 ") erfolgt analog nachstehendem Schema:

20.1 Eine Lösung von 104 mg (0.50 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2H- pyridazin-3-on und 147 mg (0.50 mmol) 5-Brommethyl-1-(tetrahydropyran- 2-yl)-indazol (hergestellt nach J.-H. Sun et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 5627-5629) in 1 ml DMF wird mit 162 mg (0.50 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und die entstandene Suspension 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan / Methanol als Laufmittel chromatographiert: 6-(3,5-Difluorphenyl-2-[1- (tetrahydropyran-2-yl)-1H-indazol-5-ylmethyl]-2/-/-pyridazin-2-on als farbloser Feststoff, ESI 423.

20.2 Eine Lösung von 95 mg 6-(3,5-Difluorphenyl-2-[1-(tetrahydro- pyran-2-yl)-1H-indazol-5-ylmethyl]-2H-pyridazin-2-on in 2 ml Dioxan wird mit 1 ml 25%iger wässriger Salzsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt, der Niederschlag wird abgesaugt und mit tert.-Butylmethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-(1H-indazol-5- ylmethyl)-2H-pyridazin-3-on ("A161 ") als farbloser Feststoff; ESI 339.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

Beispiel 21

Die Herstellung von

6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-chinolin-6-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on ("A51").

6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-(1-oxy-chinolin-6-ylmethyl)-2/-/-pyridazin-3-on

("A163") und

6-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-1/-/-chinolin-2- on ("A164") erfolgt analog nachstehendem Schema:

21.1 Zu einer Lösung von 208 mg (1.00 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2H- pyridazin-3-on in 4 ml DMF werden nacheinander 214 mg (1 00 mmol) 6- Chlormethylchinoliniumchlorid und 489 mg (1 50 mmol) Caesiumcarbonat gegeben und die entstandene Suspension 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet: 6-(3.5-Difluorphenyl)-2-chinolin-6-ylmethyl-2H- pyridazin-3-on ("A51") als farblose Kristalle ESI 350.

21.2 Eine Lösung von 306 mg (0.876 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2- chinolin-6-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on in 4 ml 2-Methoxyethanol wird mit 542 mg Magnesium-monoperoxyphthalat-hexahydrat versetzt und die entstandene Suspension 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. 6- (3,5-Difluorphenyl)-2-(1-oxy-chinolin-6-ylmethyl)-2H-pyridazin-3-on ("A163") als farbloser Feststoff; ESI 366.

21.3 Eine Lösung von 91 mg (0.25 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-(1- oxy-chinolin-6-ylmethyl)-2H-pyridazin-3-on in 1 ml THF wird mit 75 mg (0.75 mmol) Triethylamin und 521 mg (2.48 mmol) Trifluoressigsäure- anhydrid versetzt und das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen 5%iger wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird getrocknet, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch präparative HPLC gereinigt: 6-[3-(3,5-Difluorphenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 -ylmethyl]-1 H- chinolin-2-on ("A164") als farbloser Feststoff; ESI 366.

Beispiel 22

Die Herstellung von 2-(3-Amino-1H-indazol-5-ylmethyl)-6-(3.5-difluor- phenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A165") erfolgt analog nachstehendem Schema.

22.1 Eine Lösung von 208 mg (1.00 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2W- pyridazin-3-on und 214 mg (1.00 mmol) 5-Brommethyl-2-fluorbenzonitril in 2 ml DMF wird mit 326 mg (1.00 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und die entstandene Suspension 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol als Laufmittel chromatographiert: 5-[3-(3,5-Difluorphenyl)-6-oxo-6H- 0 pyridazin-1-ylmethyl]-2-fluorbenzonitril als farbloser Feststoff; ESI 342.

22.2 Eine Lösung von 239 mg (0.7 mmol) 5-[3-(3,5-Difluorphenyl)-6- oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-2-fluorbenzonitril in 2.5 ml Butanol wird mit $_5$ 0.14 ml (2.8 mmol) Hydrazinhydrat versetzt und 18 Stunden bei 100° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft. Der Rückstand wird in 1 ml einer 0.1 N Lösung von Chlorwasserstoff in 2-Propanol in der Hitze gelöst und auf Raumtemperatur abgekühlt. Der entstandene

Niederschlag wird abgesaugt, mit tert.-Butylmethylether gewaschen und 0 im Vakuum getrocknet: 2-(3-Amino-1H-indazol-5-ylmethyl)-6-(3,5- difluorphenyl)-2H-pyridazin-3-on Hydrochlorid ("A165") als farblose Kristalle; ESI 390.

5 Beispiel 23

Durch Hydrolyse von "A107" mit 2N HCl in Methanol erhält man {3-[3-(3- Carbamoyl-phenyO-θ-oxo-eH-pyridazin-i-ylmethylj-phenylJ-carbamin- Q säure-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylester ("A166"), Dihydrochlorid, ESI 505

5

Beispiel 24

Analog Beispiel 10 erhält man die nachstehenden Verbindungen

Beispiel 25

Zu einer Suspension von 160 mg "A43a", 116 mg 2-(Dimethylamino)- ethanol und 440 mg Triphenylphosphin (polymergebunden) in 4 ml Dichlormethan/THF (1 :1) tropft man 270 mg Diisopropylazodicarboxylat und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur nach. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 26 mg 1-(3-{3-[3-(2-Dimethylamino-ethoxy)- phenyl]-6-oxo-6/-/-pyridazin-1-ylmethyl}-phenyl)-3-ethyl-harnstoff Hydrochlorid (^4Sb"), ESI 436

Pharmakologische Daten

Met-Kinase-Inhibierung (Enzym Assay) Tabelle 1

: 10nM-1 µM = A 1 µM-10µM = B > 10mM = C Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatrium- hydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 N Salz- säure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I_1 9,38 g $NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$, 28,48 g $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$ und 0,1 g Benzalkonium- chlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

n mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen. Beispiel E: oletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1 ,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F. Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G. Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff

DERIVADOS DE PIRIDAZINONA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gelöscht: erfindungsgemaßen

Gelöscht: erfindungsgemäßen

pueden usar para recomponer la eficacia de determinadas quimioterapias y radioterapias existentes contra el cáncer.

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

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

disminuir la restenosis asociada con la cirugía cardiovascular, etc. De modo alternativo, los compuestos se usan para tratar enfermedades progresivas, estabilizando o mejorando los síntomas clínicos del paciente.

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

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

La dosis variará según el compuesto específico utilizado, el trastorno específico, el estado del paciente, etc. Normalmente, una dosis terapéutica es suficiente para redu-

cir sustancialmente la población celular no deseable en el tejido blanco, mientras se conserva la viabilidad del paciente. El tratamiento continuará generalmente hasta que se produzca una reducción sustancial, por ejemplo, al menos aproximadamente 50 % de disminución de la carga celular, y puede continuarse con él hasta que ya no se detecten más células indeseables en el organismo.

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

La medición de la actïvidad de las quinasas es una técnica bien conocida por el especialista. En la bibliografía se describen sistemas de ensayo genéricos para determinar la

actividad de las quinasas con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína mielítica básica (por ejemplo, Campos-González, R. y Glenney, Jr., J. R. 1992, J. Biol., Chem. 267, página 14535).

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

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

Existen muchos trastornos asociados con una desregula-

ción de la proliferación celular y la muerte celular (apoptosis). Las dolencias de interés incluyen, sin estar limitados a ellas, las siguientes. Los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento de una serie de distintas dolencias, donde hay proliferación y/o migración de las células de la musculatura lisa, y/o células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, que resulta en un flujo sanguíneo restringido a través de ese vaso, por ejemplo, lesiones oclusivas neoíntimas. Entre los trastornos vasculares oclusivas de trasplante de interés se cuentan aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de trasplante, estenosis de la vena del injerto, restenosis de injerto protésico peri-anastomótico, restenosis post-angioplastia o colocación del stent, y similares.

Estado de la técnica

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

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

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

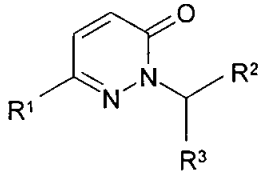
Se describen otras piridazinonas como agentes cardiotó-

nicos en el documento US 4.397.854.

El documento JP 57-95964 describe otras piridazinonas.

Síntesis de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



I

en donde

R^1 designa Ar^1 o Het,

R^2 designa Ar^2 o Het^2,

R^3 designa H o A,

A designa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br,
y/o en donde uno o dos grupos CH_2 pueden estar reemplazados por grupos O, S, SO, SO_2 y/o CH=CH, o alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C,

Ar^1 designa fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OR^3, $N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $COHet^1$, Het^1, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$,

$OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, CHO y/o COA,

Ar^2 designa fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales está mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OR^3, $N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $CO\text{-}Het^1$, Het^1, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, CHO y/o COA,

Het, Het^2 designa cada uno, de modo independiente entre sí, un heterociclo saturado, insaturado o aromático mono-, bi- o tricíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OR^3, $(CH_2)_pN(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $CO\text{-}Het^1$, CHO, COA, =S, =NH, =NA, oxi ($-O^-$) y/u =O (oxígeno del carbonilo),

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

Hal designa F, Cl, Br o I,

m designa 0, 1 ó 2,

n designa 1, 2, 3 ó 4,

p designa 0, 1, 2, 3 ó 4,

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

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

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

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

Aquí también se incluyen los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención,

tal como se describen, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

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

Más allá de ello, la expresión "cantidad de terapéuticamente efectiva" es una cantidad que, en comparación con el sujeto correspondiente que no recibió está cantidad, tiene como consecuencia:
mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos colaterales o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

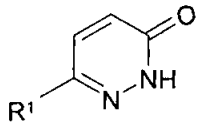
La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" también comprende las cantidades que son efectivas para elevar la función fisiológica normal.

La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Aquí se trata, con preferencia particular, de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

La invención se refiere a los compuestos de la fórmula I y sus sales y a un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-11 y sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



II

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

con un compuesto de la fórmula III

$$R^2\text{-}CHL\text{-}R^3 \qquad III,$$

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

L designa Cl, Br, I o un grupo OH libre o reactivamente modificado de modo funcional,

o

b) un radical R^2 se convierte en otro radical R^2 por acilación de un grupo amino,

o

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

y/o

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

sales.

Antes y después, los radicales R^1, R^2 y R^3 tienen los significados indicados para la fórmula I, salvo que que se indique expresamente otra cosa.

A designa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A designa preferentemente metilo, también etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o ter-butilo, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además con preferencia, por ejemplo, trifluorometilo.

A designa con preferencia muy particular alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, con preferencia metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

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

Ar^1 designa, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter-butilfenilo, o-, m- o p-

hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, o-, m- o p-(3-oxomorfolin-4-il)fenilo, o-, m- o p-(piperidinilcarbonil)fenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(3-dietilaminopropil)ureido]fenilo, o-, m- o p-(3-dietilaminopropoxicarbonilamino)fenilo, además con preferencia 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-

clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

En otra forma de realización, Ar^1 designa preferentemente fenilo que no está sustituido o que está mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OR^3, CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/u $O[C(R^3)_2]_nHet^1$.

Ar^2 designa, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o

p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, o-, m- o p-(3-oxomorfolin-4-il)fenilo, o-, m- o p-(piperidinil-carbonil)fenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(3-dietilaminopropil)ureido]fenilo, o-, m- o p-(3-dietilaminopropoxicarbonilamino)fenilo, además con preferencia 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

En otra forma de realización, Ar^2 designa preferentemente fenilo que está mono-, di- o trisustituido con $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/o $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$.

Ar^2 designa con preferencia particular fenilo que está sustituido en la posición 3 con $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ o $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$.

Ar^2 designa con preferencia muy particular fenilo que está monosustituido en la posición 3 con $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ o $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, donde

R^3 designa preferentemente H o metilo,

Het^1 designa preferentemente morfolin-4-ilo,

n designa preferentemente 2, 3 ó 4 y

p designa preferentemente 2 ó 3.

Sin tener en cuenta otras sustituciones, Het y Het^2 designa cada uno, de modo independiente entre sí, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además con preferencia 1,2,3-triazol-1-, -4- o

-5-ilo, 1,2,4-triazol- 1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, también con preferencia 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-, -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

Sin tener en cuenta otras sustituciones, Het y Het^2 también pueden designar así, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-

pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además con preferencia 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o -6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además con preferencia 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1*H*-quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

En otra forma de realización, Het designa preferentemente un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 1 a 3 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal.

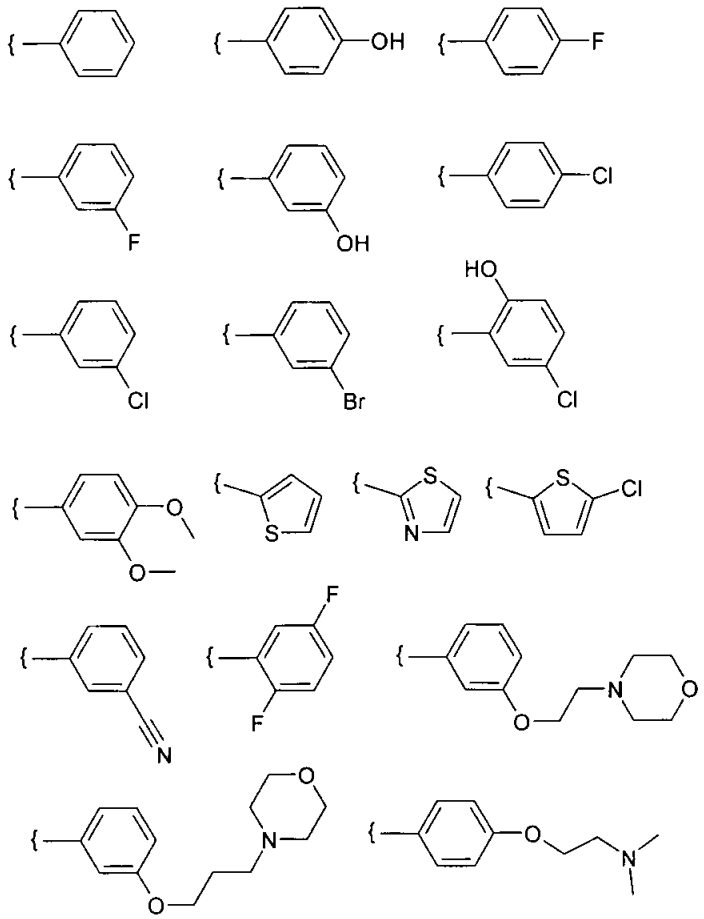
Het designa con preferencia particular tiazolilo, tienilo, piridilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo o benzo-1,3-dioxolilo.

Het^1 designa preferentemente un heterociclo monocíclico saturado o aromático que tiene 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede estar mono- o disustituido con A. Het^1 designa con preferencia particular piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, imidazolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, furanilo o piridilo, donde los radicales también pueden estar mono- o disustituidos con A.

Het^2 designa preferentemente un heterociclo insaturado o aromático mono-, bi- o tricíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con OR^3, $(CH_2)_pN(R^3)_2$, oxi ($-O^-$) y/u =O (oxígeno del carbonilo).

Het^2 designa con preferencia particular bencimidazol, benzotriazol, piridina, benzo-1,3-dioxol o benzo-2,1,3-tiadiazol, cada uno de los cuales puede no estar sustituido o puede estar mono-, di- o trisustituido con OR^3, oxi ($-O^-$) y/o $(CH_2)_pN(R^3)_2$, donde R^3 designa preferentemente H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

R^1 designa preferentemente



3,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 3- o 4-cianofenilo, 3,5-diclorofenilo, piridilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo o benzo-1,3-dioxolilo.

R^1 designa con preferencia muy particular 3,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3-difluorofenilo o 3,4,5-trifluorofenilo.

R^3 designa preferentemente H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Hal designa preferentemente F, Cl o Br, pero también I, con preferencia particular F o Cl.

A lo largo de la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez, pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí.

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

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

en Ia A designa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl;

en Ib Ar^1 designa fenilo que no está sustituido o que está mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OR^3, CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/u $O[C(R^3)_2]_nHet^1$;

en Ic Het designa un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 1 a 3 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal;

en Id Het designa tiazolilo, tienilo, piridilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo o benzo-1,3-dioxolilo;

en Ie Ar^2 designa fenilo que está mono-, di- o trisustituido con $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/o $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$;

en If Ar^2 designa fenilo que está monosustituido en la posición 3 con $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ o $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$;

en Ig Het^2 designa un heterociclo insaturado o aromático mono-, bi- o tricíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con OR^3, $(CH_2)_pN(R^3)_2$, oxi ($-O^-$) y/u =O (oxígeno del carbonilo);

en Ih Het^2 designa bencimidazol, benzotriazol, piridina,

benzo-1,3-dioxol o benzo-2,1,3-tiadiazol, cada uno de los cuales puede no estar sustituido o puede estar mono-, di- o trisustituido con OR^3, oxi ($-O^-$) y/o $(CH_2)_pN(R^3)_2$,

donde

R^3 designa H, metilo, etilo, propilo o isopropilo;

en Ii Het^1 designa un heterociclo monocíclico saturado o aromático que tiene 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede estar mono- o disustituido con A;

en Ij Het^1 designa piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, imidazolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, furanilo o piridilo, donde los radicales también pueden estar mono- o disustituidos con A;

en Ik R^1 designa Ar^1 o Het,

R^2 designa Ar^2 o Het^2,

R^3 designa H o A,

A designa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

Ar^1 designa fenilo que no está sustituido o que está mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OR^3, CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/u $O[C(R^3)_2]_nHet^1$,

Het designa un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 1 a 3 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal,

Ar^2 designa fenilo que está mono-, di- o trisustituido con $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/o $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$,

Het^2 designa un heterociclo insaturado o aromático mono-, bi- o tricíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con OR^3, $(CH_2)_pN(R^3)_2$, oxi ($-O^-$) y/u =O (oxígeno del carbonilo),

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

Hal designa F, Cl, Br o I,

n designa 1, 2, 3 ó 4,

p designa 0, 1, 2, 3 ó 4;

en Il R^1 designa Ar^1 o Het,

R^2 designa Ar^2 o Het^2,

R^3 designa H o A,

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

Ar^1 designa fenilo que no está sustituido o que está mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OR^3, CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/u $O[C(R^3)_2]_nHet^1$,

Het designa un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 1 a 3 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal,

Ar^2 designa fenilo que está sustituido en la posición 3 con $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ o $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$,

Het^2 designa un heterociclo insaturado o aromático mono-, bi- o tricíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con OR^3, $(CH_2)_pN(R^3)_2$, oxi ($-O^-$) y/u =O (oxígeno del carbonilo),

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

Hal designa F, Cl, Br o I,

n designa 1, 2, 3 ó 4,

p designa 0, 1, 2, 3 ó 4;

en Im R^1 designa Ar^1 o Het,

R^2 designa Ar^2 o Het^2,

R^3 designa H o A,

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

Ar^1 designa fenilo que no está sustituido o que está mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OR^3, CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/u $O[C(R^3)_2]_nHet^1$,

Het designa tiazolilo, tienilo, piridilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo o benzo-1,3-dioxolilo,

Ar^2 designa fenilo que está sustituido en la posición 3 con $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ o $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$,

Het^2 designa bencimidazol, benzotriazol, piridina, benzo-1,3-dioxol o benzo-2,1,3-tiadiazol, cada uno de los cuales puede no estar sustituido o puede estar mono-, di- o trisustituido con OR^3, oxi ($-O^-$) y/o $(CH_2)_pN(R^3)_2$,

donde

R^3 designa H, metilo, etilo, propilo o isopropilo,

Het^1 designa piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, imidazolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, furanilo o piridilo, donde los radicales también pueden estar mono- o disustituidos con A,

Hal designa F, Cl, Br o I,

n designa 1, 2, 3 ó 4,

p designa 0, 1, 2, 3 ó 4;

en In R^1 designa 3,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3-difluorofenilo o 3,4,5-trifluorofenilo,

R^2 designa Ar^2 o Het^2,

R^3 designa H o A,

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

Ar^2 designa fenilo que está sustituido en la posición 3 con $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ o $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, donde

R^3 designa H o metilo,

Het^1 designa morfolin-4-ilo,

n designa 2, 3 ó 4 y

p designa 2 ó 3,

Het^2 designa bencimidazol, benzotriazol, piridina, benzo-1,3-dioxol o benzo-2,1,3-tiadiazol, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con OR^3, oxi ($-O^-$) y/o $(CH_2)_pN(R^3)_2$,

donde R^3 designa H, metilo, etilo, propilo o isopropilo,

Het^1 designa piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, imidazolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, furanilo o piridilo, donde los radicales también pueden estar mono- o disustituidos con A,

Hal designa F, Cl, Br o I,

n designa 1, 2, 3 ó 4,

p designa 0, 1, 2, 3 ó 4;

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

Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias de partida para su preparación se obtienen, adicionalmente, mediante métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo, en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de

química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos, en condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para dichas reacciones. También se pueden usar aquí las variantes en sí conocidas, pero que no se mencionan en la presente con mayor detalle.

Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son conocidos en general. Sin embargo, si son nuevos, se pueden preparar por medio de métodos conocidos *per se*.

Las piridazinonas de la fórmula II usados se preparan en general, si no son comercialmente asequibles, por medio del método de W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.

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

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

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

na o quinolina.

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

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

Ejemplos de solventes inertes apropiados son, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terbutanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglime); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos

tales como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de los solventes mencionados.

Se da particular preferencia al acetonitrilo, la diclorometano y/o a la DMF.

También es posible convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I, convirtiendo un radical R^2 en otro radical R^2, p.ej. reduciendo grupos nitro en grupos amino (p.ej. por hidrogenación en níquel Raney o Pd/carbón en un solvente inerte, tales como metanol o etanol).

Además, se pueden acilar grupos amino libres de forma usual usando un cloruro o anhídrido de ácido o alquilar usando un halogenuro de alquilo no sustituido o sustituido, convenientemente en un solvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas de entre -60 y +30°.

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

Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxi protegidos en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxi libres, preferentemente aquellos que llevan un grupo de protección amino en lugar de un átomo de H unido al átomo de N, por ejemplo aquellos que

corresponden a la fórmula I, pero que llevan un grupo -NHR' en lugar de un grupo NH_2 (en donde R' es un grupo protector amino, por ejemplo BOC o CBZ).

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

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

El término "grupo protector amino" se conoce en general y se refiere a grupos que son apropiados para proteger (bloquear) un grupo amino de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otra parte de la molécula. Los grupos típicos son, en particular, grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Como los grupos protectores amino se eliminan después de la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, no son cruciales su tipo y tamaño; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-

8 átomos de carbono. El término "grupo acilo" debe entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente procedimiento. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como, en particular, grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y sobre todo grupos aralcoxicarbonilo. Ejemplos de grupos acilo de este tipo son alcanoílo como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanoílo como fenilacetilo; aroílo como benzoílo y tolilo; ariloxialcanoílo como POA; alcoxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibenciloxicarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo tal como Mtr, Pbf y Pmc. Los grupos protectores amino preferidos son BOC y Mtr, también CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

El término "grupo protector hidroxi" también se conoce en general y se refiere a grupos que son apropiados para proteger un grupo hidroxi de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otras partes de la molécula. Son típicos los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos antes mencionados, también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos de protección hidroxi no son cruciales, dado que se eliminan nuevamente después de la reacción química o secuencia de re-

acciones deseada; se da preferencia a los grupos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos de protección hidroxi son, entre otros, ter-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluensulfonilo, ter-butilo y acetilo, prefiriendo el bencilo y el ter-butilo en particular. Los grupos COOH en el ácido aspártico y el ácido glutámico están protegidos, con preferencia, en forma de sus ésteres ter-butílicos (por ejemplo Asp(Obut)).

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

rencia, en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la relación 9:1. Las temperaturas de reacción para el clivaje son ventajosamente de entre alrededor de 0 y alrededor de 50°, con preferencia, de entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

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

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

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

Los grupos protectores que se pueden eliminar por hidrogenólisis (por ejemplo CBZ o bencilo) se pueden clivar, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble tal

como paladio, ventajosamente en un soporte como carbón). Los solventes apropiados en este caso son aquellos que se indicaron con anterioridad, en particular, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, tal como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo en general a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y a presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, con preferencia a 20-30° y 1-10 bar. La hidrogenólisis del grupo CBZ tiene éxito, por ejemplo, en Pd/C al 5 - 10% en metanol o al usar formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

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

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

no-fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno-fosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual no representan ninguna limitación.

Además, se cuentan entre las sales básicas de los compuestos según la invención sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar ninguna limitación. Entre las sales precedentemente mencionadas se prefieren amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I que derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resi-

nas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar ninguna limitación.

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

Entre las sales farmacéuticas precedentemente menciona-

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

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

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

Tal como se mencionó, las sales por adición de bases farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son

sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales por adición de bases de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, obteniéndose la sal de manera usual. El ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando del ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus formas ácidas libres pertinentes.

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

En cuanto a lo anteriormente dicho, se ve que, por "sal farmacéuticamente inocua" en el presente contexto se entiende de un principio activo que contiene un compuesto de la fór-

mula I en forma de una de sus sales, en especial cuando esta forma salina le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma salina del principio activo que se utilizó con anterioridad. La forma salina farmacéuticamente inocua del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinamia de este principio activo respecto de su eficacia terapéutica en el organismo.

También son objeto de la invención los medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen por unidad de dosis una cantidad predeterminada de principio activo. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, con preferencia especial, 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, de acuerdo con el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o bien pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades

de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó con anterioridad, o una fracción correspondiente de ella de un principio activo. Por otra parte, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse con un procedimiento de conocimiento general en el campo farmacéutico especializado.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Formulaciones de este tipo pueden prepararse con todos los procedimientos conocidos en el campo farmacéutico especializado, reuniendo por ejemplo el principio activo con el o los excipientes o coadyuvantes.

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

De esta manera, se puede combinar, por ejemplo, en la

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

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

Además, en caso de ser deseado o necesario, pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y desintegrantes apropiados, así como colorantes en la mezcla. A los aglutinantes apropiados corresponden almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endul-

zantes de maíz, goma natural y sintética como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. A los lubricantes utilizados en estas formas posológicas pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. A los desintegrantes pertenecen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantán, etc. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en tabletas. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, tal como se describió con anterioridad, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la solución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta puede granularse humectándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, almidón, pasta, acadia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla en polvo por una máquina tableteadora, donde se

forman grumos moldeados no homogéneos que se parten en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes fundidos para comprimidos. La mezcla lubricada se comprime luego para formar tabletas. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un excipiente inerte fluido y luego comprimirlos directamente en tabletas sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. También puede haber una capa de protección transparente o no transparente compuesta por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar las diferentes unidades de dosis.

Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elíxires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor apropiado, mientras que los elíxires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Además pueden agregarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoesteáricos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos sabori-

zantes como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, etc.

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

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales pueden ser suministrados usando anticuerpos monoclonales como soportes individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores medicamentosos dirigidos. Polímeros de este tipo pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspartamida o polilisina de óxido de polieti-

leno, sustituidos con radicales palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son apropiados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido polilácti-
5 co, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

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

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

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

puede formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.

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

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

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

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con una granulometría dentro del rango, p.ej., de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspiraba rapé, es decir inhalándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones apropiadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden ser generados por medio de distintos

tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

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

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

Se entiende que las formulaciones, además de los componentes mencionados en especial con anterioridad, pueden contener otros agentes usuales en el campo especializado respecto del correspondiente tipo de formulación; de esta mane-

ra, las formulaciones apropiadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

Una cantidad de eficacia terapéutica de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado de salud exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en última instancia es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de intestino grueso o de mama, varía en general en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en especial, típicamente, en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad efectiva por día sería usualmente de 70 a 700 mg, en donde esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcional puede determinarse *per se* como parte de la cantidad eficaz del compuesto según la invención. Puede suponerse que similares dosis son apropiadas para el tratamiento de los demás estados patológicos menciona-

dos con anterioridad.

Además, son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

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

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

y

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

El kit contiene recipientes apropiados como cajas, frascos, sachets o ampollas individuales. El kit puede contener, p.ej., ampollas separadas que contienen, cada una, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de otro principio activo medicamentoso disuelto o en forma liofilizada.

Uso

Los presentes compuestos son apropiados como princi-

pios activos farmacéuticos para mamíferos, en especial para el ser humano, en el tratamiento de enfermedades originadas por las tirosina quinasas. Entre estas enfermedades se cuentan la proliferación de células tumorales, la neoformación vascular patológica (o angiogénesis) que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neoformación vascular en el ojo (retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y similares), así como inflamaciones (psoriasis, artritis reumatoidea y otros).

La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo de carcinoma de cerebro, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón. Otro grupo de formas cancerosas preferidas son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

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

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

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

También está comprendido el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad originada por las tirosina quinasas o una dolencia originada por las tirosina quinasas en un mamífero, en donde en este procedimiento se administra a un mamífero enfermo que requiere de este tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la invención. La cantidad terapéutica depende de las distintas enfermedades y puede ser determinada por el especialista sin demasiado esfuerzo.

La presente invención también comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisioló-

gicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una vascularización retiniana.

Procedimientos para el tratamiento o la prevención de oftalmopatías como retinopatía diabética y degeneración macular asociada a la edad también son parte integral de esta invención. El uso para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis de contacto y tipos tardíos de una reacción de hipersensibilidad, así como el tratamiento o la prevención de osteopatías del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo, entra asimismo dentro del alcance de la presente invención.

La expresión "enfermedades o dolencias originadas por las tirosina quinasas" se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de una o varias tirosina quinasas. Las tirosina quinasas participan, directa o indirectamente, en las vías de transducción de señales de diversas actividades celulares, entre ellas la proliferación, la adhesión y la migración, así como la diferenciación. Entre las enfermedades que están asociadas con la actividad de las tirosina quinasas, se cuentan la proliferación de células tumorales, la neoformación vascular patológica que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neoformación vascular en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad y similares), así como las inflamaciones (psoriasis,

artritis reumatoidea y similares).

Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse en pacientes para el tratamiento del cáncer, en especial de tumores de rápido crecimiento.

De esta manera, es objeto de la invención el uso de compuestos de la fórmula I, así como sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en donde la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de las quinasas desempeña un papel importante.

En este caso, se prefiere la Met-quinasa.

Gelöscht: ¶

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

Se prefiere en especial el uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son afectadas por inhibición de la Met-quinasa a través de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1. Se prefiere especialmente el uso para el tratamiento de una enfermedad, en donde la enfermedad es un tumor sólido.

Gelöscht: TIE-2

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

Gelöscht: Gehirntumor, Tumor des Urogenitaltrakts, Tumor des lymphatischen Systems, Magentumor, Kehlkopftumor und Lungentumor.

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

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

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

Gelöscht: Monozytenleukamie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom.¶
¶

El tratamiento anticancerígeno aquí definido puede utilizarse como única terapia o puede comprender adicionalmente al compuesto según la invención una operación o terapia de irradiación o quimioterapia usuales. Una quimioterapia de este tipo puede comprender una o varias de las siguientes

categorías de agentes antitumorales:

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

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

ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5α-reductasa, como finasterida; (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteinasa, como marimastato e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno tipo uroquinasa;

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

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

(v) agentes antiangiogénicos como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos como los divulgados en las patentes internacionales publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan a través de otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina αvβ3 y angiostatina);

(vi) agentes que dañan los vasos como combretastatina A4 y los compuestos divulgados en las solicitudes de patente internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo, aquellas que están dirigidas contra los blancos enumerados precedentemente, como ISIS 2503, un anti-ras-antisentido;

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

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

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

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

Tabla 1.

Agentes de alquilación	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfano	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalano	Fosfato de estra-
	Hexametilmelamina	mustina
	Tiotepa	Mecloretamina
	Clorambucilo	Estreptozocina
	Dacarbazina	Temozolomida

	Carmustina	Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiroplatino Carboxiftalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluorouracilo Floxuridina 2-Clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-	Tomudex Trimetrexato Desoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina

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

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

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

	BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	Azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) Profármaco CA-4 (OXiGENE) Dolastatina 10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrazol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquon (Spec-

	Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	trum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de la histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)

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

	Vacuna contra adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas contra synchrovax (CTL Immuno) Vacuna contra melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna anticancerígena (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) ¡3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida

	Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Escualamina (Genae-	Kahalid F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium)

	ra) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmith-Kline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Diversos agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista cíclico de AMP, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarrubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A)

	COX-2, Phytopharm)	Tirapazamina
	CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)	(agente de reducción, SRI International)
	GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	N-Acetil-cisteína (agente de reducción, Zambon)
	Inmunógeno de G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton)	R-Flur-biprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore)
	Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)
	PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)	Seocalcitol (agonista del receptor de la vitamina D, Leo)
	Tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences)	131-I-TM-601 (antagonista de ADN, Trans-Molecular)
	Histamina (agonista del receptor de histamina H_2, Maxim)	Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
	Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	Ácido minodrónico (inhibidor de os-
	Cilengitida (antago-	

	nista de integrina, Merck KGaA)	teoclastos, Yamanouchi)
	SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Indisulam (estimulante de p53, Eisai)
	CCI-779 (inhibidor de la mTOR-quinasa, Wyeth)	Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)
	Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Rituximab (anticuerpo CD20, Genentech)
	CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Gemtuzumab (anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst)
	AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	PG2 (incentivador de la hematopoyesis, Pharmagenesis)
	WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Wilex)	Immunol™ (enjuague bucal de triclosano, Endo)
	PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	Triacetil-uridina (profármaco de uridina, Wellstat)
	Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)	

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

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

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

Ensayos

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

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

Medición de la actividad de la Met-quinasa

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

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

Otros métodos de ensayo basados en ELISA no radiactivo

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

Procedimiento Flashplate (Met-quinasa):

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

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

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

terminación de los valores de inhibición (IC_{50}) se realiza utilizando el programa RS1_MTS ().

Condiciones de la reacción de quinasa por cavidad:

30 µl de tampón de ensayo

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

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

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

Soluciones utilizadas:

- Tampón de ensayo:

50 mM de HEPES

3 mM de cloruro de magnesio

3 µM de ortovanadato de sodio

3 mM de cloruro de manganeso (II)

1 mM de ditiotreitol (DTT)

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

- Solución de detención:

60 mM de Titriplex III (EDTA)

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

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

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

Pruebas in-vivo (Fig. 1/1)

Procedimiento experimental: Al llegar, los ratones hembras Balb/C (criador: Charles River Wiga) tenían 5 semanas de edad. Se aclimataron a nuestras condiciones de mantenimiento durante 7 días. A cada ratón se inyectó luego por vía subcutánea en el área pélvica 4 millones de células TPR-Met/NIH3T3 en 100 µl de PBS (sin Ca++ y Mg++). Al cabo de 5 días, los animales se aleatorizaron en 3 grupos, de modo que cada grupo de 9 ratones tenía un volumen tumoral promedio de 110 µl (rango: 55 - 165). Se administraron 100 µl de vehículo (0,25% de metilcelulosa/100 mM de tampón de acetato, pH 5,5) a diario al grupo control, y 200 mg/kg de "A56" o "A91" disueltos en el vehículo (volumen igual 100 µl/animal) se administraron diariamente a los grupos de tratamiento, en cada caso a través del tubo digestivo. Después de 9 días, los controles tenía un volumen promedio de 1530 µl y el experimento había terminado.

Medición del volumen tumoral: se midieron el largo (L) y el ancho (B) usando un calibre Vernier, y el volumen tumoral se calculó a partir de la fórmula L x B x B/2.

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

Los compuestos "A56" y "A91" tienen una significativa acción antitumoral.

Previa y posteriormente, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos que figuran a continuación, "elaboración usual" significa que, de ser necesario, se agrega agua, de ser necesario se ajusta -según la constitución del producto final- a valores pH de entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de Rf sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masa (MS):

EI (ionización mediante impacto electrónico) M^+

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

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

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

Gelöscht: (wenn nichts anderes angegeben)

Tiempo de retención R_t [min]: determinación con HPLC

Columna: Chromolith SpeedROD, 50 x 4,6 mm^2 (N.° de orden 1.51450.0001) de Merck

Gradiente: 5,0 min, t = 0 min, A:B = 95:5, t = 4,4 min: A:B = 25:75,

t = 4,5 min a t = 5,0 min: A:B = 0:100

Índice de flujo: 3,00 ml/min

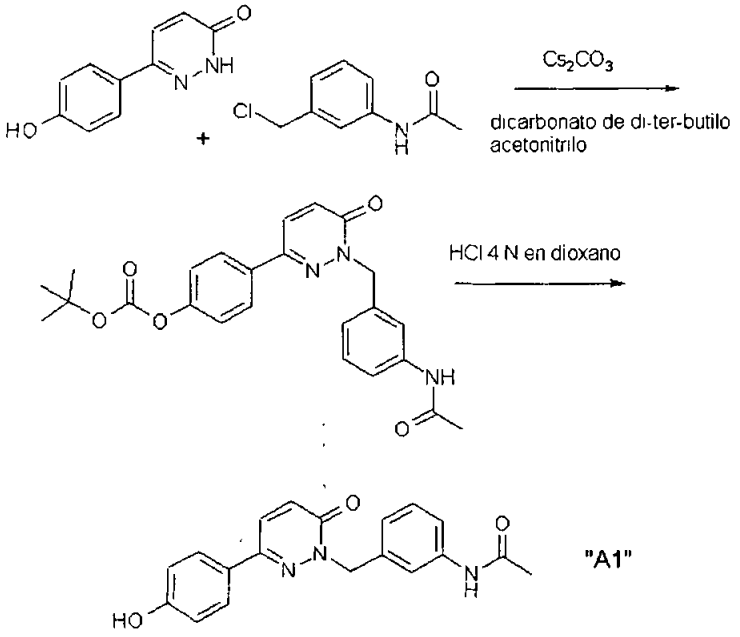
Eluyente A: agua + 0,1% de TFA (ácido trifluoroacético)

Eluyente B: acetonitrilo + 0,08% de TFA

Longitud de onda: 220 nm

Ejemplo 1

La preparación de N-{3-[3-(4-hidroxifenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}acetamida ("A1") se lleva a cabo análogamente al siguiente esquema



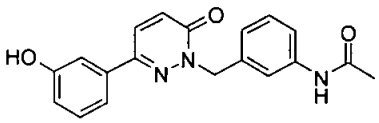
1.1 Se añaden 240 mg (1,10 mmol) de dicarbonato de di-ter-butilo y 358 mg (1,10 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 188 mg (1,00 mmol) de 6-(4-hidroxifenil)-2*H*-piridazin-3-ona en 2 ml de acetonitrilo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante tres horas. Se agregan luego 184 mg (1,00 mmol) de N-(3-clorometilfenil)acetamida,

y la suspensión se agita a 70 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se filtra, y el residuo se lava con acetonitrilo. El filtrado se cromatografía por medio de HPLC preparativa: N-{3-[3-(4-ter-butoxicarboniloxifenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}acetamida en forma de un sólido amarillento, ESI 436.

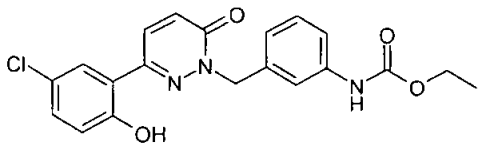
1.2 Se disuelven 95 mg (0,22 mmol) de N-{3-[3-(4-ter-butoxicarboniloxifenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}-acetamida en 3 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se deja a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se filtra con succión y se lava con éter ter-butilmetílico y se seca: N-{3-[3-(4-hidroxifenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}acetamida ("A1") en forma de un sólido cristalino amarillento; ESI 336;

^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,01 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,87 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,525 (bs, 1H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 10 Hz, 1H), 10,0 (s, 1H).

Un procedimiento análogo da los compuestos



N-{3-[3-(3-hidroxifenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]-fenil}acetamida ("A2"), ESI 336;

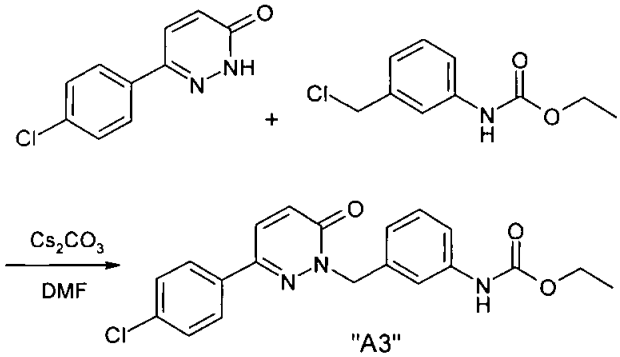


"A39"; ESI 400;

^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 4,11 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,02 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,49 (bs, 1H), 7,54 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 9,61 (s, 1H), 10,5 (bs, 1H).

Ejemplo 2

La preparación de {3-[3-(4-clorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbaminato de etilo ("A3") se lleva a cabo análogamente al siguiente esquema

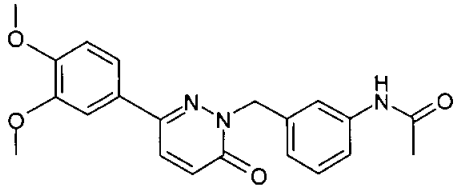
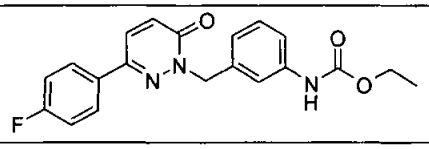


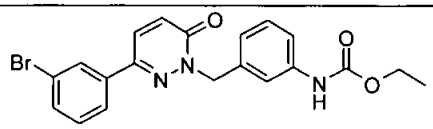
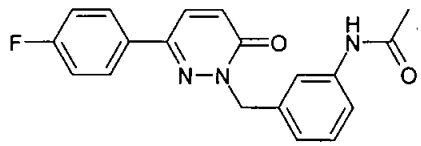
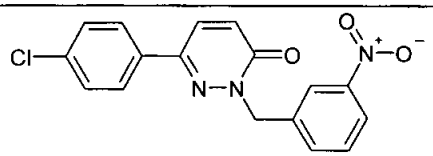
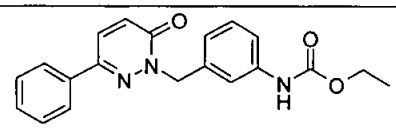
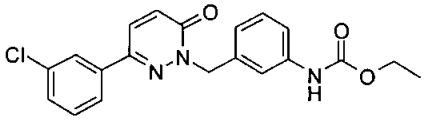
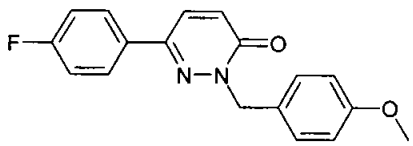
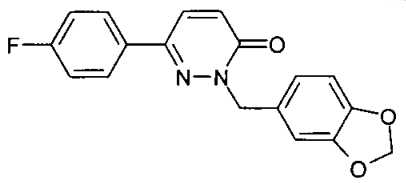
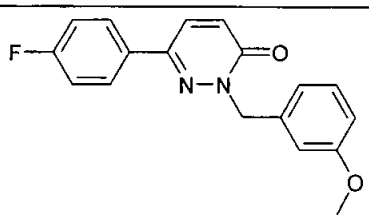
Se añaden 179 mg (0,55 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 103 mg (0,50 mmol) de 6-(4-clorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona y 107 mg (0,50 mmol) de (3-clorometilfenil)carbamato de etilo [preparado a partir de

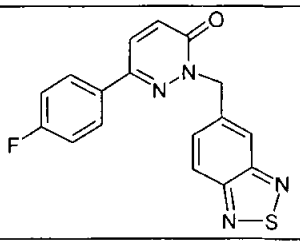
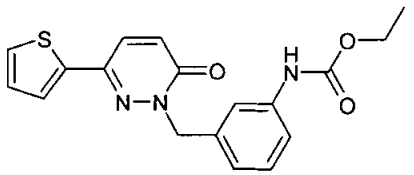
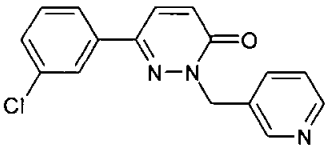
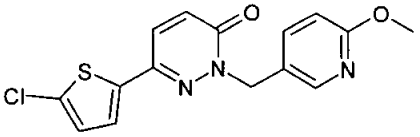
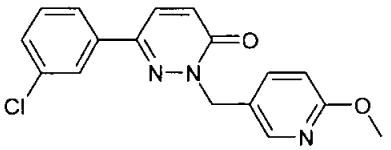
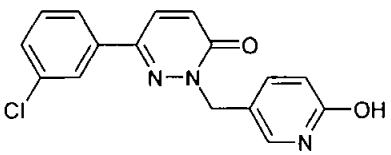
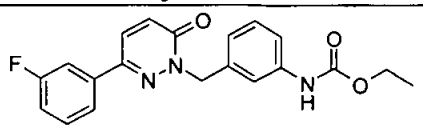
alcohol 3-aminobencílico por reacción con cloroformiato de etilo/piridina en diclorometano y posterior reacción del (3-hidroximetilfenil)carbamato de etilo resultante con cloruro de tionilo en diclorometano] en 1 ml de dimetilformamida, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción, y el precipitado resultante se filtra con succión, se lava con agua y se seca. El producto crudo se recristaliza en acetonitrilo: {3-[3-(4-clorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de etilo ("A3") en forma de cristales incoloros; ESI 384;

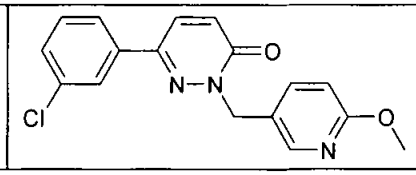
^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 4,10 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,47 (bs, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,93 (J = 8,5 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 10 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H).

Análogamente se obtienen los siguientes compuestos

N.º	Estructura	ESI
"A4"		380
"A5"		368

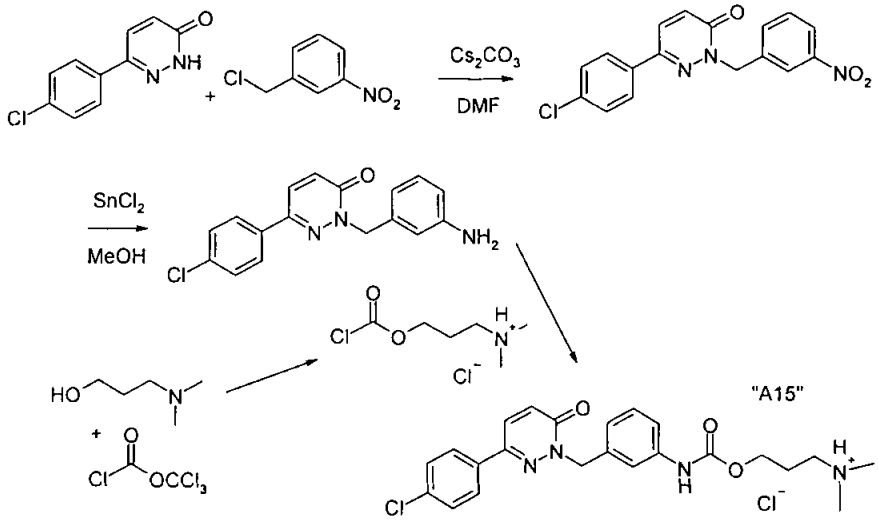
"A6"		428/430
"A7"		338
"A8"		342
"A9"		350
"A10"		384
"A11"		311
"A12"		325
"A13"		311

"A14"		339
"A19"		356
"A23"		
"A24"		
"A25"		
"A25a"	 asequible de "A25" por tratamiento con BBr_3	
"A38"		368

"A42"		

Ejemplo 3

La preparación de {3-[3-(4-clorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo ("A15") se lleva a cabo análogamente al siguiente esquema



3.1 Se añaden 1,56 g (4,79 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 900 mg (4,36 mmol) de 6-(4-clorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona y 747 mg (4,36 mmol) de cloruro de 3-nitrobencilo en 9 ml de DMF, y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción, que se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sul-

fato de sodio y se evaporan: 6-(4-clorofenil)-2-(3-nitrobencil)-2*H*-piridazin-3-ona en forma de un sólido amarronado; ESI 342.

3.2 Se añaden 3,00 g (15,7 mmol) de cloruro de estaño (II) a una solución de 1,44 g (4,21 mmol) de 6-(4-clorofenil)-2-(3-nitrobencil)-2*H*-piridazin-3-ona en 25 ml de metanol. La solución se calienta hasta el punto de ebullición durante tres horas y se deja a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vuelve alcalina al usar 18 ml de solución de hidróxido de sodio 2 N y se filtra a través de kieselguhr con succión. El residuo hierve con una mezcla de diclorometano/metanol/agua y se filtra. Las fases orgánicas de los filtrados combinados se evaporan a presión reducida, y el precipitado resultante se filtra con succión y se seca a presión reducida: 2-(3-aminobencil)-6-(4-clorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona en forma de un sólido de color marrón pálido; ESI 312.

3.3 Se disuelven 23,0 ml (198 mmol) de 3-(dimetilamino)-1-propanol en una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se evaporan a presión reducida. Se añaden 200 ml de acetonitrilo al residuo, y gota a gota se agregan 25,0 ml (198 mmol) de triclorometilcloroformiato a la suspensión resultante con enfriamiento con hielo externo y agitación. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se evapora a presión reducida. El residuo se toma

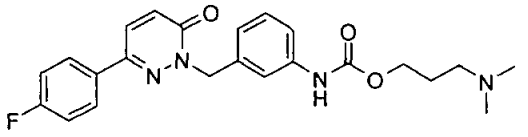
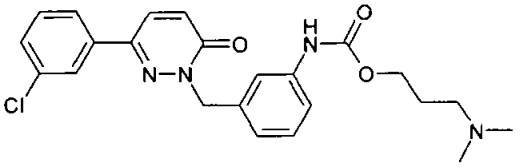
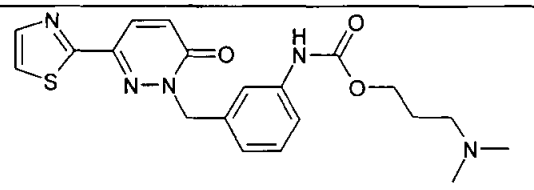
en éter dietílico, la solución se filtra con succión, y el residuo se seca a presión reducida: clorhidrato de cloroformiato de (3-dimetilamino)propilo en forma de un sólido incoloro.

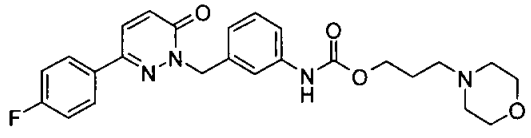
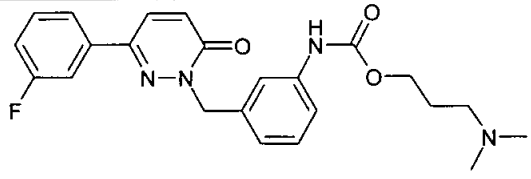
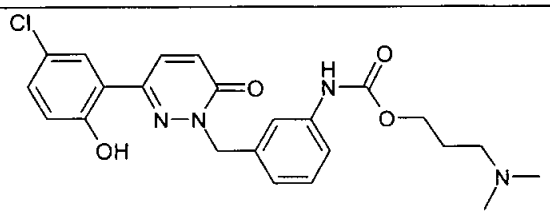
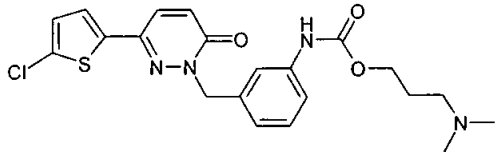
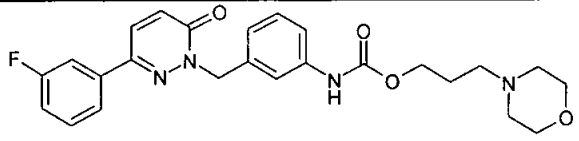
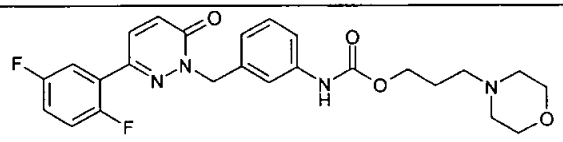
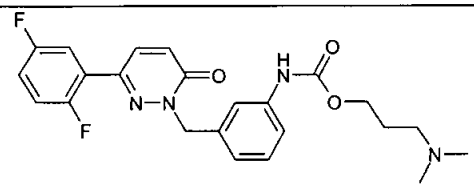
3.4 Se añaden 0,24 ml (3,0 mmol) de piridina y 303 mg (1,50 mmol) de clorhidrato de cloroformiato de (3-dimetilamino)propilo a una solución de 312 mg (1,00 mmol) de 2-(3-aminobencil)-6-(4-clorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona en 10 ml de diclorometano, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se lava dos veces con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Se evaporan las fracciones que contienen producto, y el residuo se disuelve en 20 ml de una solución 0,1 N de cloruro de hidrógeno en 2-propanol y se evapora a presión reducida: clorhidrato de {3-[3-(4-clorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo ("A15") en forma de un sólido amarillento; ESI 441;

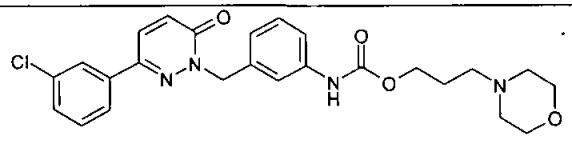
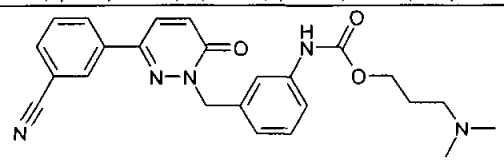
^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,02 (m, 2H), 2,75 (d, J = 4,5 Hz, 6H), 3,12 (m, 2H), 4,13 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 9,5

Hz, 1H), 9,73 (bs, 1H), 10,22 (bs, 1H).

Análogamente se obtienen los siguientes compuestos

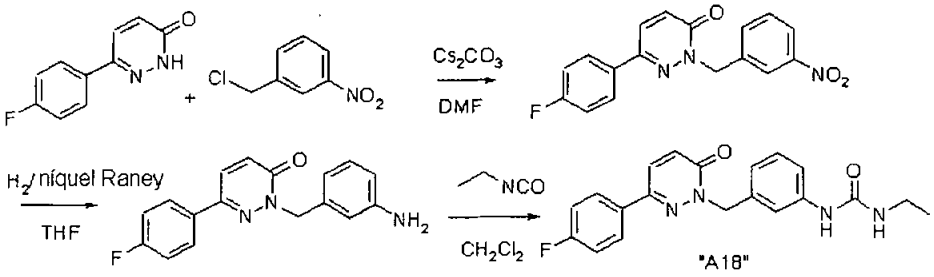
N.°	Estructura	ESI
"A16"	 clorhidrato	425
	^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,02 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,8 Hz, 6H), 3,10 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,95 (dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 6,6 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 10 Hz, 1H), 9,70 (s, 1H), 10,15 (bs, 1H)	
"A17"	 clorhidrato	441
"A26"		

"A27"		
"A28"		425
"A29"		
"A30"		
"A34"		467
"A36"		485
"A37"		443

"A40"	 clorhidrato	483
	^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,07 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,42 (d, J = 13 Hz, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,95 (d, J = 13 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (bs, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,96 (bs, 1H), 8,14 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H), 10,62 (bs, 1H).	
"A41"		

Ejemplo 4

La preparación de 1-etil-3-{3-[3-(4-fluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}urea ("A18") se lleva a cabo análogamente al siguiente esquema



4.1 Se obtiene 6-(4-fluorofenil)-2-(3-nitrobencil)-2*H*-piridazin-3-ona de forma análoga al Ejemplo 3 en forma de un sólido ligeramente amarronado; ESI 326.

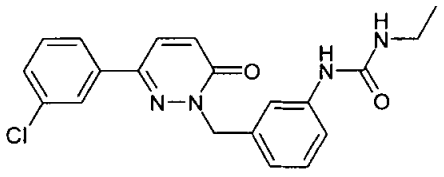
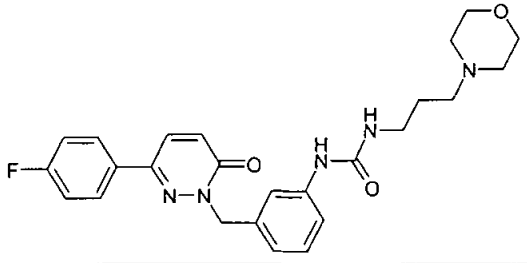
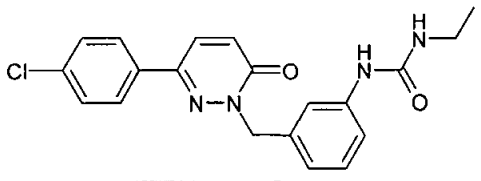
4.2 Se añaden 1,2 g de níquel Raney a una solución de 2,48 g (7,62 mmol) de 6-(4-fluorofenil)-2-(3-nitrobencil)-2*H*-piridazin-3-ona en 25 ml de THF, y la mezcla se hidrogena a temperatura ambiente y a presión atmosférica. El catalizador se filtra, y el filtrado se evapora. El residuo sólido se agita con éter de petróleo, se filtra con succión, se lava con éter de petróleo y se seca a presión reducida: 2-(3-aminobencil)-6-(4-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona en forma de un sólido incoloro; ESI 296.

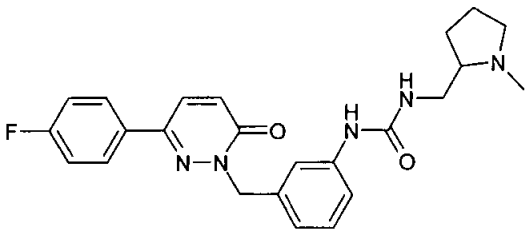
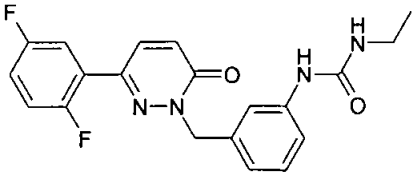
4.3 Se añaden 42,6 mg (0,60 mmol) de isocianato de etilo a una solución de 148 mg (0,50 mmol) de 2-(3-aminobencil)-6-(4-fluorofenil)-2H-piridazin-3-ona en 1 ml de diclorometano, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 42 horas. El precipitado resultante se filtra con succión, se lava con éter ter-butilmetílico y se seca a presión reducida: 1-etil-3-{3-[3-(4-fluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-

1-ilmetil]fenil}urea ("A18") en forma de agujas incoloras apelotonadas; ESI 367;

^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,08 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,02 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,95 (dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 6,6 Hz, 2H), 8,44 (s, 1H).

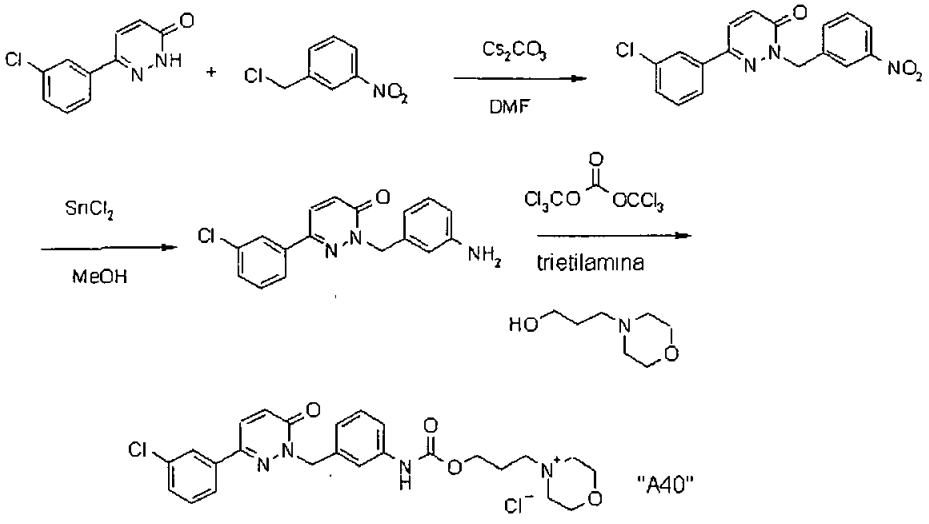
Análogamente se obtienen los siguientes compuestos

N.°	Estructura	ESI
"A20"		383
"A31"		
"A32"		383

"A33"		
"A35"		385

Ejemplo 5

Una preparación alternativa de "A40" se lleva a cabo análogamente al siguiente esquema



Además de la etapa de reacción final, las reacciones

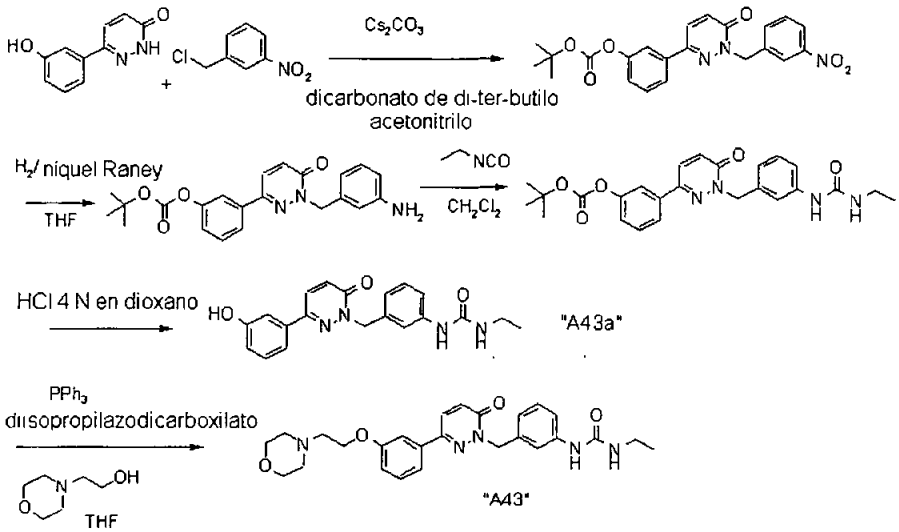
se llevan a cabo de forma análoga al Ejemplo 3.

Etapa final:

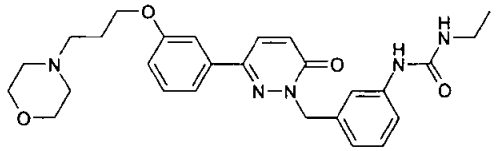
Se añaden 95,4 mg (0,20 mmol) de carbonato de bis(triclorometilo) a una suspensión de 156 mg (0,50 mmol) de 2-(3-aminobencil)-6-(3-clorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona en 2 ml de diclorometano. Gota a gota se agregan luego 102 mg (1,00 mmol) de trietilamina con enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se añaden 87,1 mg (0,6 mmol) de 3-morfolin-4-ilpropan-1-ol, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separa, y la fase acuosa se extrae cierta cantidad de veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se evaporan y se secan a presión reducida. El residuo se disuelve en 5 ml de una solución 0,1 N de cloruro de hidrógeno en 2-propanol, y la solución se añade gota a gota a 50 ml de éter ter-butilmetílico. El precipitado resultante se filtra, se lava con éter ter-butilmetílico y se seca: clorhidrato de {3-[3-(3-clorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo ("A40") en forma de un sólido de color ocre amarillento.

Ejemplo 6

La preparación de 1-etil-3-(3-{3-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil}fenil)urea ("A43"), ESI 478, y de 1-etil-3-{3-[3-(3-hidroxifenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}urea ("A43a"), ESI 365, se lleva a cabo análogamente al siguiente esquema



La preparación de "A44" se lleva a cabo análogamente

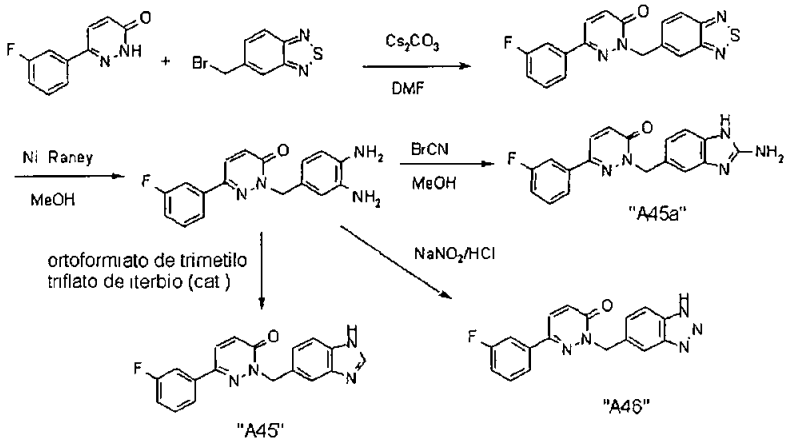


Ejemplo 7

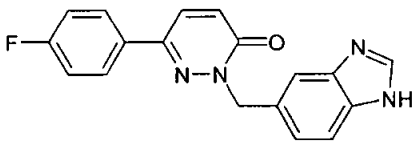
La preparación de 2-(1*H*-bencimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona ("A45"), ESI 321, bromhidrato de 2-(2-amino-1*H*-bencimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona ("A45a"), ESI 336,

y 2-(1*H*-benzotriazol-5-ilmetil)-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona ("A46")

se lleva a cabo análogamente al siguiente esquema

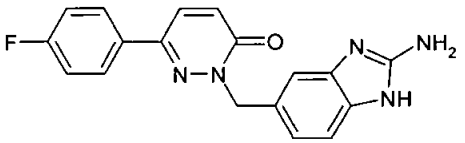


La preparación de "A21"



"A21"

y de "A22"

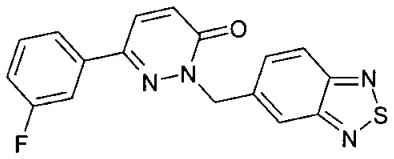
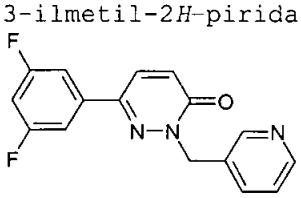
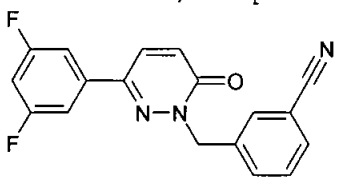


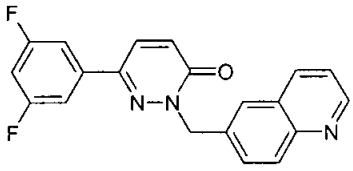
"A22"

también se lleva a cabo de forma análoga.

Ejemplo 8

Análogamente se obtienen los siguientes compuestos al Ejemplo 2

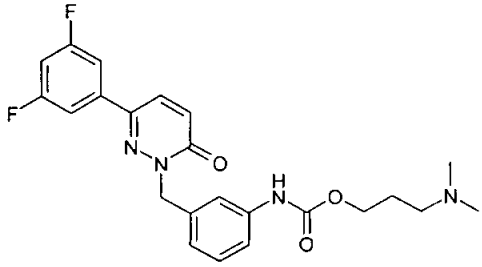
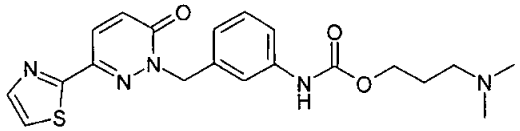
N.°	Nombre/estructura	ESI
"A47"	2-Benzo-1,2,5-tiadiazol-5-ilmetil-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona 	339
"A48"	6-(3,5-difluorofenil)-2-piridin-3-ilmetil-2*H*-piridazin-3-ona 	300
"A49"	6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-cianobencil)-2*H*-piridazin-3-ona 	324
"A50"	6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-metoxicarbonilbencil)-2*H*-piridazin-3-ona	357

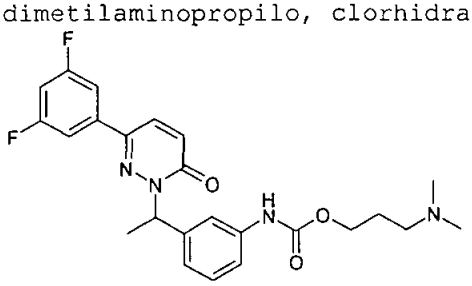
"A51"	6-(3,5-difluorofenil)-2-quinolin-6-ilmetil-2*H*-piridazin-3-ona 	350
"A52"	6-(3,4-difluorofenil)-2-quinolin-6-ilmetil-2*H*-piridazin-3-ona	350
"A53"	6-(4-fluorofenil)-2-quinolin-6-ilmetil-2*H*-piridazin-3-ona	332
"A54"	6-(3,5-difluorofenil)-2-piridin-4-ilmetil-2*H*-piridazin-3-ona	300
"A55"	6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-acetamido-bencil)-2*H*-piridazin-3-ona	356

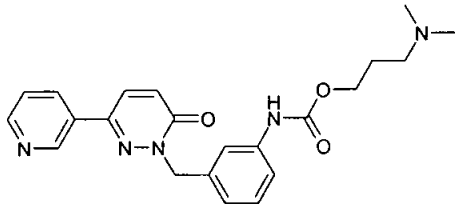
Ejemplo 9

Análogamente se obtienen los siguientes compuestos al Ejemplo 3

N.°	Nombre/estructura	ESI

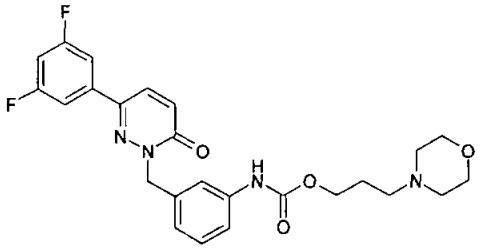
"A56"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato 	443
^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] 2,04 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 3,12 (m, 2H), 4,14 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 8,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,42 (bs, 1H)		
"A57"	[3-(6-oxo-3-tiazol-2-il-6H-piridazin-1-ilmetil)fenil]carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato 	414

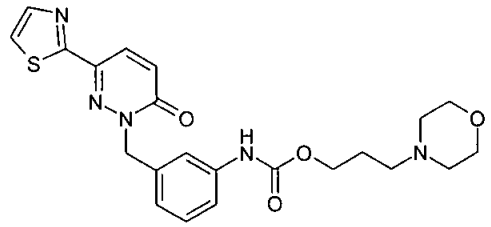
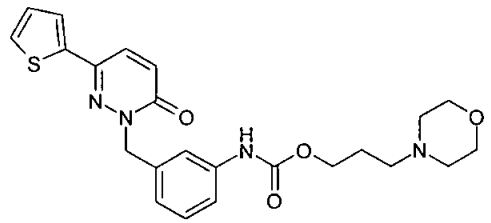
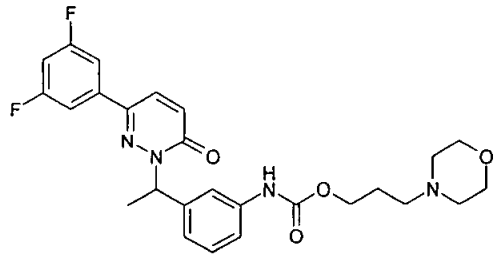
"A58"	(3-{1-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il]etil}fenil)carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato 	457
"A59"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato	443
"A60"	{3-[3-(3,4,5-trifluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato	461
"A61"	{3-[3-(3-cianofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato	432
"A62"	{3-[3-(2,3-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato	443

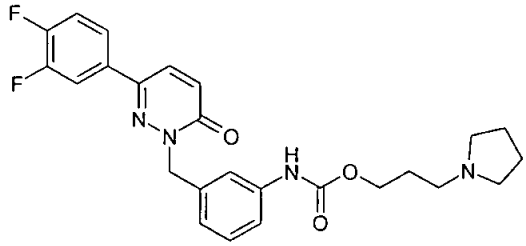
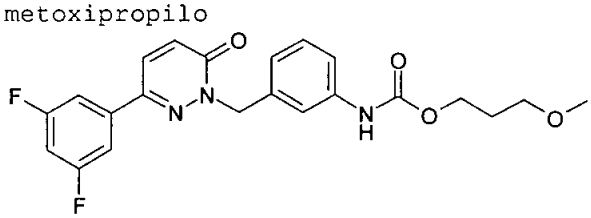
"A63"	{3-[3-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato	443
"A64"	{3-[3-(3,5-diclorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato	475
"A65"	[3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)fenil]carbamato de 3-dimetilaminopropilo, formiato 	408
"A66"	{3-[3-(4-cianofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato	432

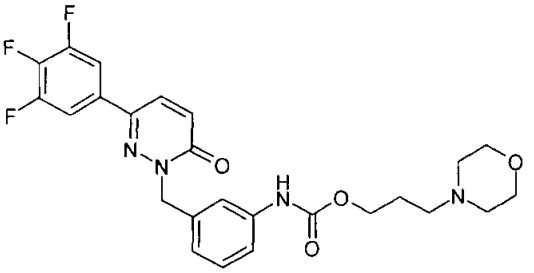
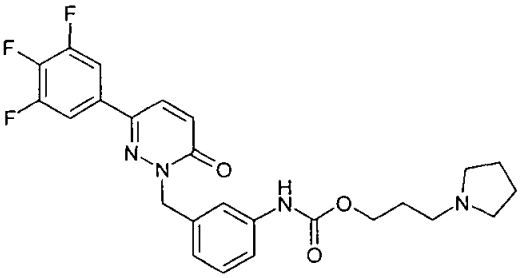
Ejemplo 10

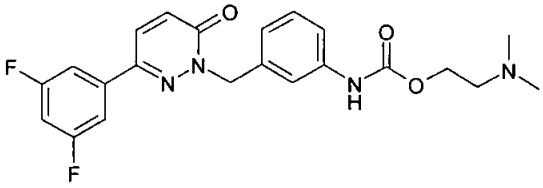
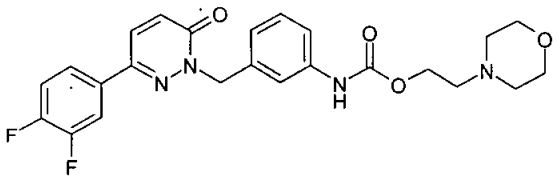
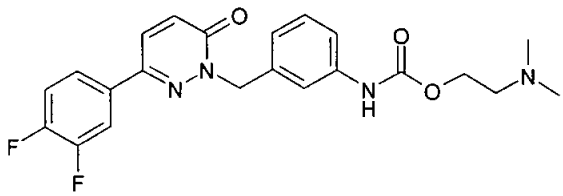
Análogamente se obtienen los siguientes compuestos al Ejemplo 5

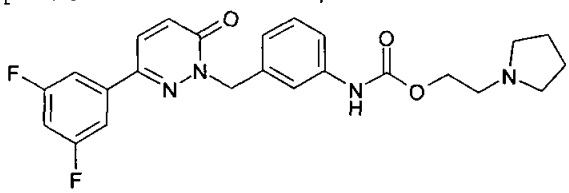
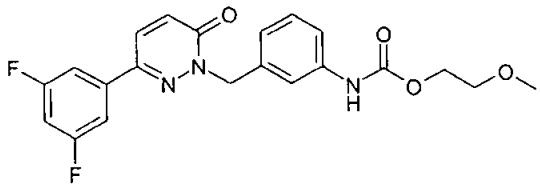
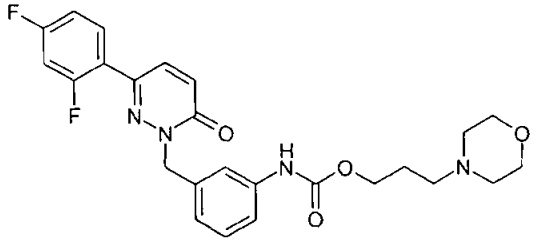
N.°	Nombre/estructura	ESI
"A67"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato 	485
^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] 2,08 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,14 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J ≈ 8 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 8,16 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,7 (bs, 1H)		
"A68"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato	485
"A69"	{3-[3-(4-fluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato	467

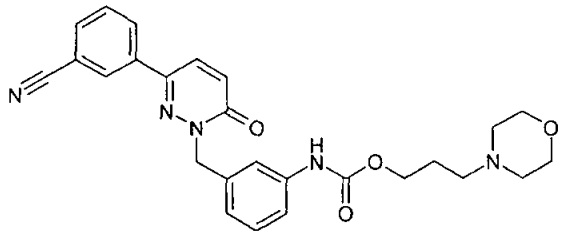
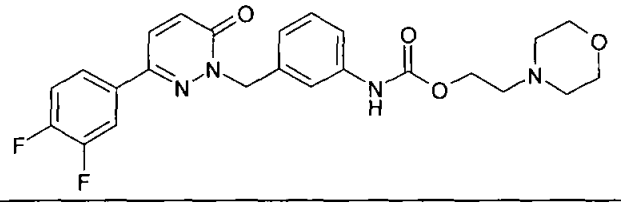
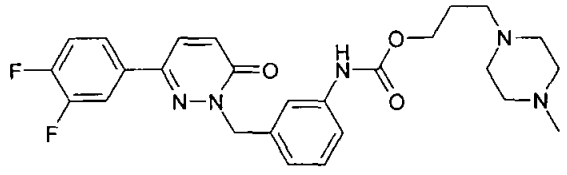
"A70"	[3-(6-oxo-3-tiazol-2-il-6H-piridazin-1-ilmetil)fenil]carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato 	456
"A71"	[3-(6-oxo-3-tiofen-2-il-6H-piridazin-1-ilmetil)fenil]carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato 	455
"A72"	(3-{1-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il]etil}fenil)carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato 	499

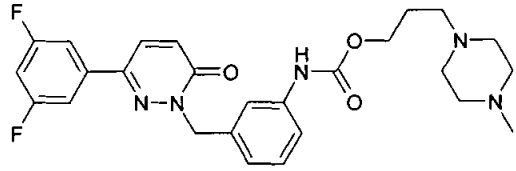
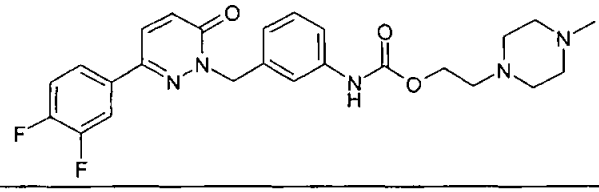
"A73"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-pirrolidin-1-ilpropilo, clorhidrato 	469
"A73a"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-pirrolidin-1-iletilo, clorhidrato	455
"A74"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-pirrolidin-1-ilpropilo, clorhidrato	469
"A75"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-metoxipropilo 	430
"A76"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-metoxipropilo	430

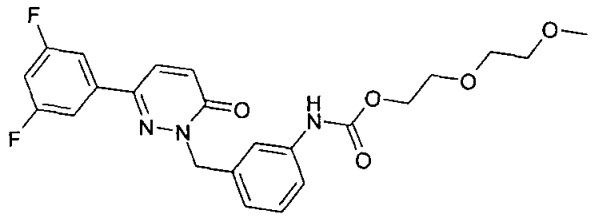
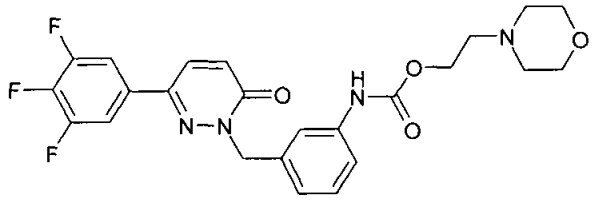
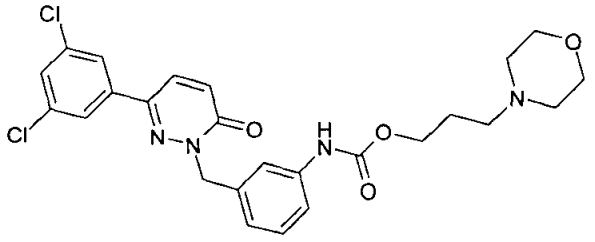
"A77"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, clorhidrato	471
"A78"	{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato 	503
"A79"	{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-pirrolidin-1-ilpropilo, clorhidrato 	487

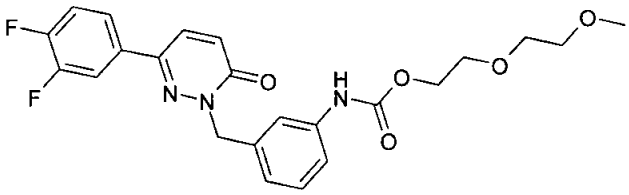
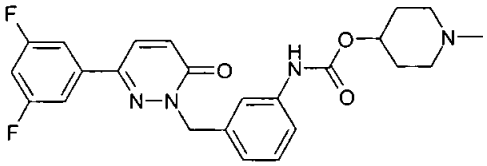
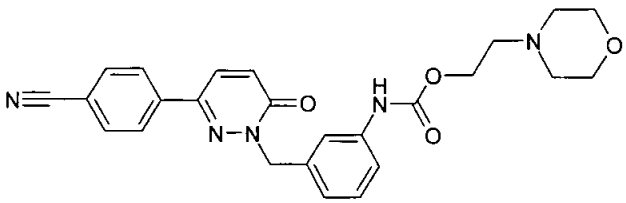
"A80"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-dimetilaminoetilo, clorhidrato 	429
"A81"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, formiato 	471
"A82"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-dimetilaminoetilo, clorhidrato 	429

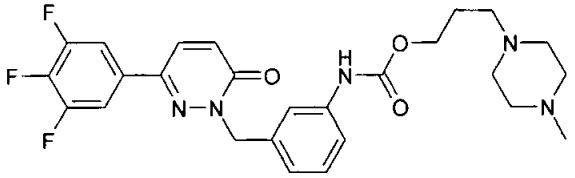
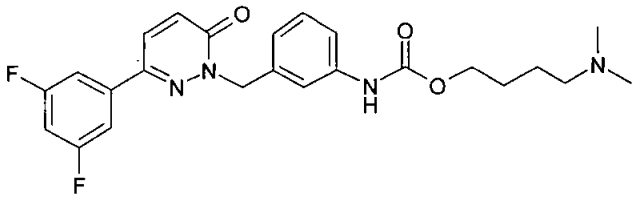
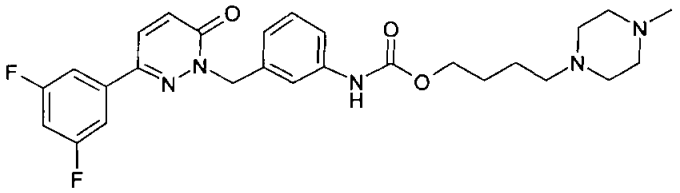
"A83"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-pirrolidin-1-iletilo, clorhidrato 	455
"A84"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-metoxietilo 	416
"A85"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-metoxietilo	416
"A86"	{3-[3-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato 	485

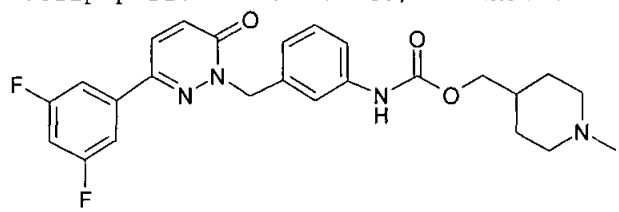
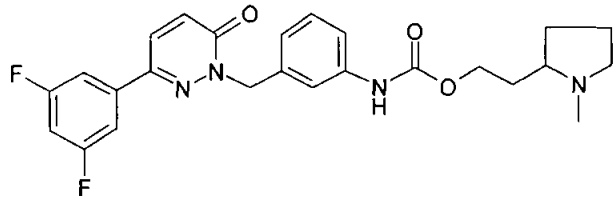
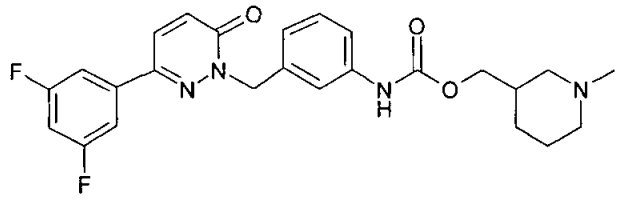
"A87"	{3-[3-(2,3-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato	485
"A88"	{3-[3-(3-cianofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato 	474
"A89"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, clorhidrato 	471
"A90"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, diclorhidrato 	498

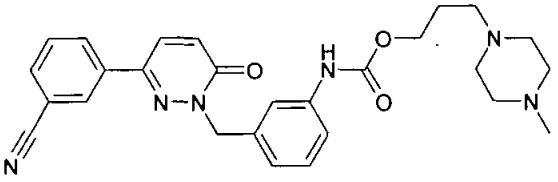
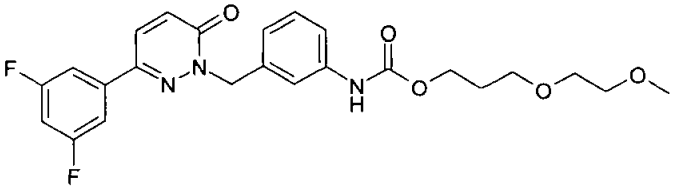
"A91"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, diclorhidrato, clorhidrato 	498
^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] 2,11 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,14-3,81 (m, 10H), 4,15 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 8,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H), 12,0 (bs, 2H)		
"A92"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, diclorhidrato 	484
"A93"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, diclorhidrato	484

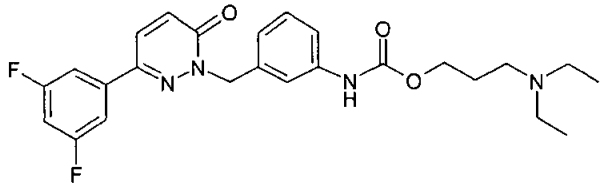
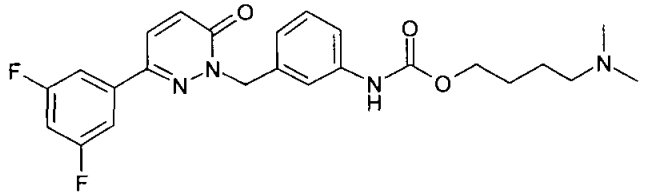
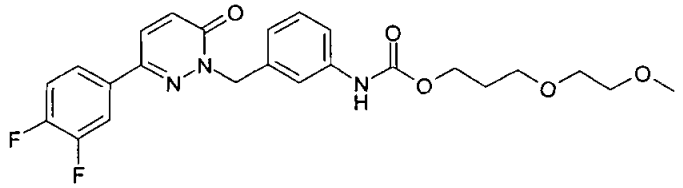
"A94"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-(2-metoxietoxi)etilo 	460
"A95"	{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, clorhidrato 	489
"A96"	{3-[3-(3,5-diclorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato 	517

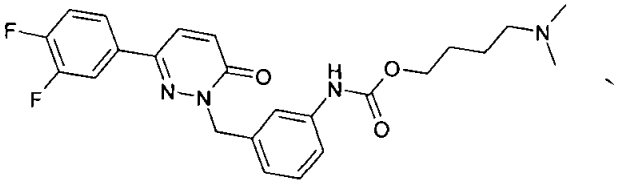
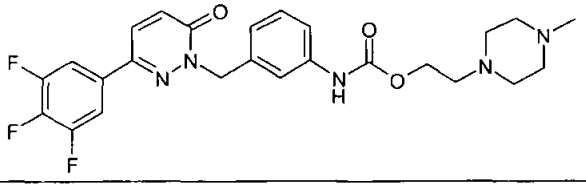
"A97"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-(2-metoxietoxi)etilo 	460
"A98"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo, clorhidrato 	455
"A99"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo, clorhidrato	455
"A100"	{3-[3-(4-cianofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, clorhidrato 	460

"A101"	{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, diclorhidrato, clorhidrato 	516
"A102"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 4-dimetilaminobutilo 	457
"A103"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 4-(4-metilpiperazin-1-il)butilo, diclorhidrato 	512

"A104"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 1-metilpiperidin-4-ilmetilo, clorhidrato 	469
"A105"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo, clorhidrato 	469
"A106"	1-metil{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de piperidin-3-ilmetilo1-metilpiperidin-3-ilmetilo, clorhidrato 	469

"A107"	{3-[3-(3-cianofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, diclorhidrato 	487
^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] 2,08 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,08-3,89 (m, 10H), 4,15 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,72 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 11,7 (bs, 2H)		
"A108"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-(2-metoxietoxi)propilo 	474

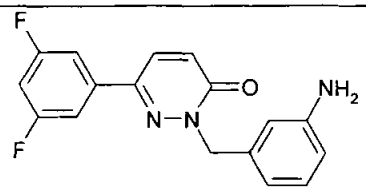
"A109"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dietilaminopropilo, clorhidrato 	471
"A110"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 4-dimetilaminobutilo, clorhidrato 	457
"A111"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-(2-metoxietoxi)propilo 	474

"A112"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 4-dimetilaminobutilo, clorhidrato 	457
"A113"	{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, diclorhidrato 	502

Ejemplo 11

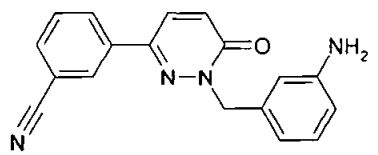
Análogamente se obtienen los siguientes compuestos al Ejemplo 4 por alquilación e hidrogenación.

N.°	Nombre/estructura	ESI
"A114"	2-(3-aminobencil)-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona	314

		
"A115"	2-(3-aminobencil)-6-(3,4-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona	314
"A116"	2-(3-aminobencil)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona	332
"A117"	2-(3-aminobencil)-6-(4-fluorofenil)-2H-piridazin-3-ona	296

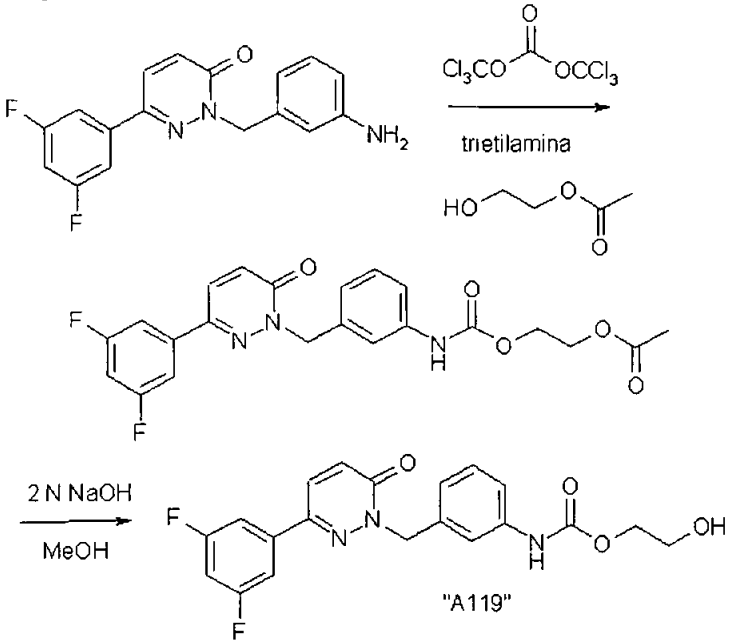
Ejemplo 12

El compuesto se obtiene de forma análoga al Ejemplo 3 por alquilación y posterior reducción usando $SnCl_2$

N.°	Nombre/estructura	ESI
"A118"	3-[1-(3-aminobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzonitrilo 	303

Ejemplo 13

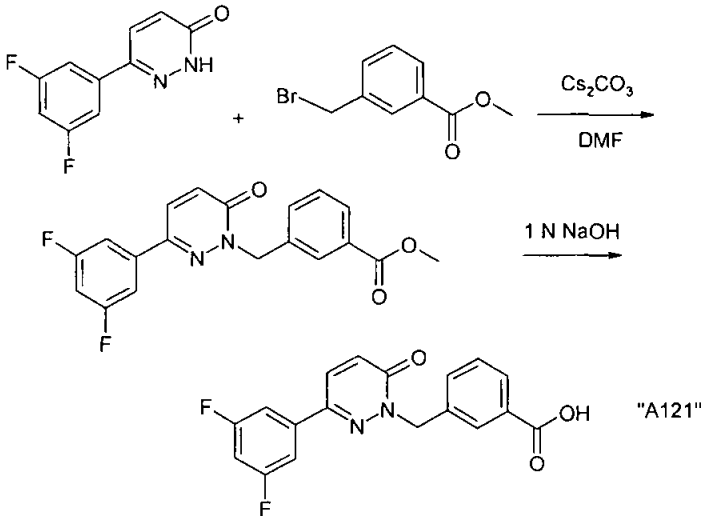
La preparación de {3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-hidroxietilo ("A119"), ESI 402, se lleva a cabo análogamente al siguiente esquema



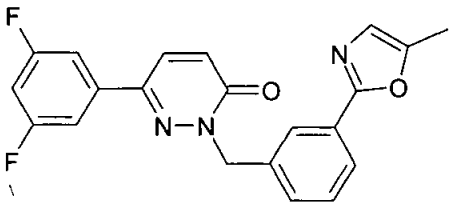
Un procedimiento análogo da {3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-hidroxietilo ("A120"), ESI 402.

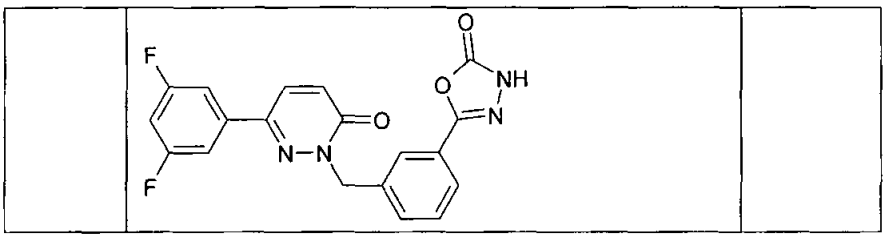
Ejemplo 14

La preparación de ácido 3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]benzoico ("A121"), ESI 343, se lleva a cabo análogamente al siguiente esquema



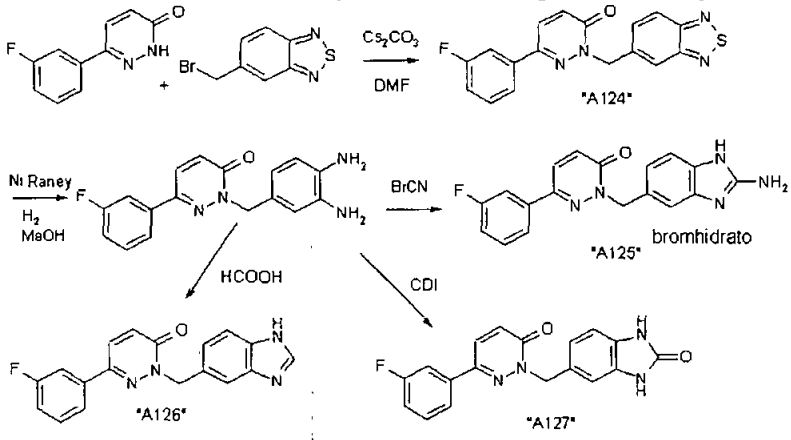
Los compuestos se obtienen de forma análoga

N.°	Nombre/estructura	ESI
"A122"	6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-metiloxazol-2-il)bencil]-2*H*-piridazin-3-ona 	
"A123"	6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-bencil]-2*H*-piridazin-3-ona	



Ejemplo 15

La preparación de los compuestos
2-benzo-1,2,5-tiadiazol-5-ilmetil-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona ("A124"),
2-(2-amino-1*H*-bencimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona ("A125"),
2-(1H-bencimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona ("A126") y
5-[3-(3-fluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona ("A127")
se lleva a cabo análogamente al siguiente esquema



15.1 Se añaden 1,64 g (5,04 mmol) de carbonato de cesio a

una solución de 872 mg (4,58 mmol) de 6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona y 1,05 g (4,58 mmol) de 5-(bromometil)-2,1,3-benzotiadiazol en 9 ml de DMF, y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción, y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca: 2-benzo-1,2,5-tiadiazol-5-ilmetil-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona ("A124") en forma de cristales incoloros; ESI 339.

15.2 Se añaden 2,0 g de níquel Raney a una solución de 1,30 g (3,84 mmol) de 2-benzo-1,2,5-tiadiazol-5-ilmetil-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona en 100 ml de metanol, y la mezcla se agita durante 17 horas a 45 °C bajo una atmósfera de hidrógeno de 2 bar. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se evapora: 2-(3,4-diaminobencil)-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona en forma de un sólido marrón; ESI 311.

15.3 Una solución de 155 mg (0,50 mmol) de 2-(3,4-diaminobencil)-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona en 1 ml de ácido fórmico se calienta a 80 °C durante 1 h. La solución de reacción se diluye con diclorometano y se lava tres veces con NaOH 2 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora: 2-(1*H*-bencimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona ("A126") en forma de una espuma incolora; ESI 321.

15.4 Se añaden 63,6 mg (0,60 mmol) de bromuto de cianó-

geno a una solución de 155 mg (0,50 mmol) de 2-(3,4-diaminobencil)-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona en 1 ml de metanol, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se evapora. El residuo sólido se digiere con éter ter-butilmetílico, se filtra, y el residuo se seca a presión reducida: bromhidrato de 2-(2-amino-1H-bencimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A125") en forma de un sólido de color ocre amarillento; ESI 336.

15.5 Se añaden 89,2 mg (0,505 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol a una solución de 155 mg (0,50 mmol) de 2-(3,4-diaminobencil)-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona en 1 ml de THF, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción. Los precipitados resultantes se filtran con succión, se lavan con agua y se secan a presión reducida: 5-[3-(3-fluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona ("A127") en forma de un sólido de color marrón pálido; ESI 337;

^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ [ppm] 5,25 (s, 2H), 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,08 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,30 (dt, J_1 = 9 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 8,08 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 10,57 (s, 1H) ppm.

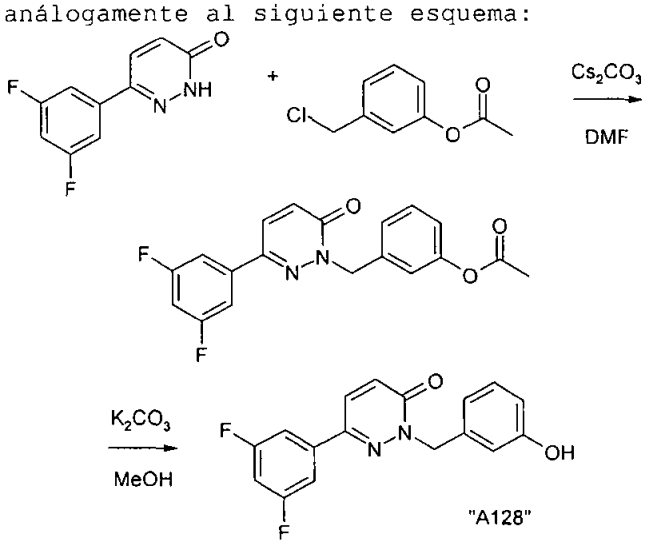
Análogamente se obtienen los siguientes compuestos a

la preparación de los compuestos "A125" y "A126" bromhidrato de 2-(2-amino-1*H*-bencimidazol-5-ilmetil)-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A125a"), ESI 354 y

2-(1*H*-bencimidazol-5-ilmetil)-6-(3,5-difluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona ("A126a"), ESI 339.

Ejemplo 16

La preparación de 6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-hidroxibencil)-2*H*-piridazin-3-ona ("A128") se lleva a cabo análogamente al siguiente esquema:



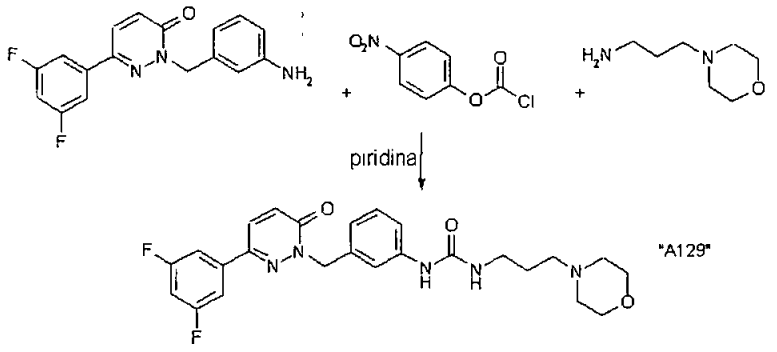
16.1 Se añaden 1,63 g (5,00 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 1,04 g (5,00 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona y 923 mg (5,00 mmol) de cloruro de 3-

acetoxibencilo en 10 ml de DMF, y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción, y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca: acetato de 3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenilo en forma de cristales ligeramente amarillentos; ESI 357.

16.2 Se añaden 688 mg (4,98 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 1,68 g (4,73 mmol) de acetato de 3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenilo en 10 ml de metanol, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se divide en diclorometano y solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo cristalino se digiere con éter terbutilmetílico y se seca a presión reducida: 6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-hidroxibencil)-2*H*-piridazin-3-ona en forma de cristales incoloros; ESI 315.

Ejemplo 17

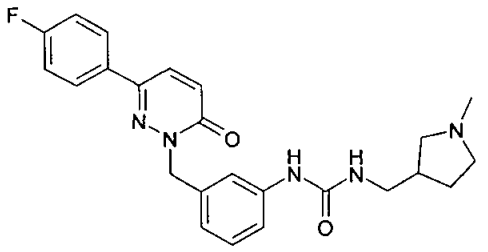
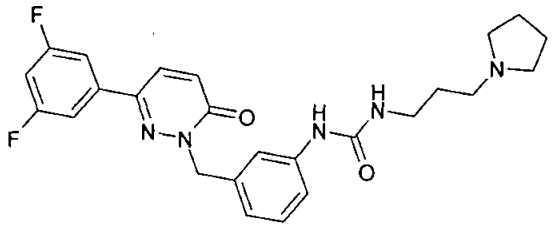
La preparación de 1-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(3-morfolin-4-ilpropil)-urea ("A129") se lleva a cabo análogamente al siguiente esquema

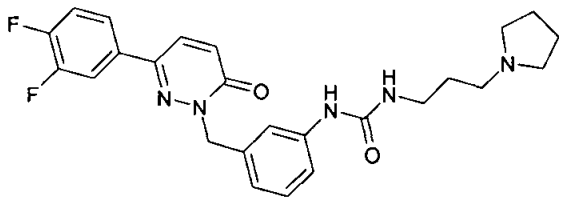
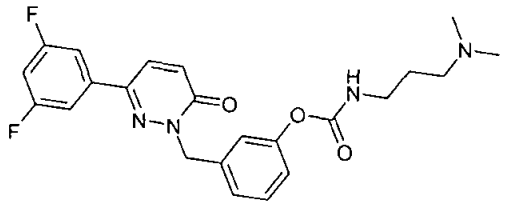
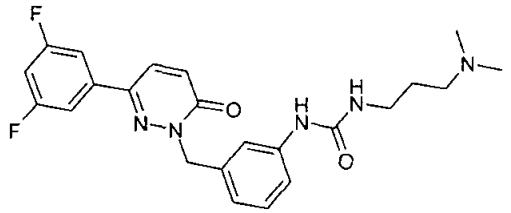


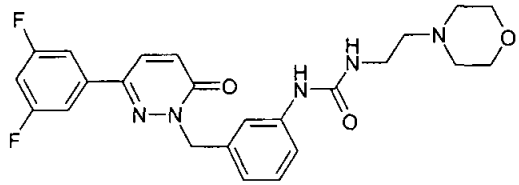
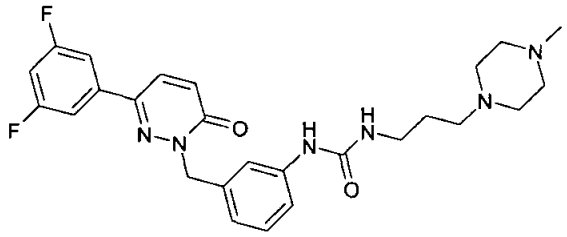
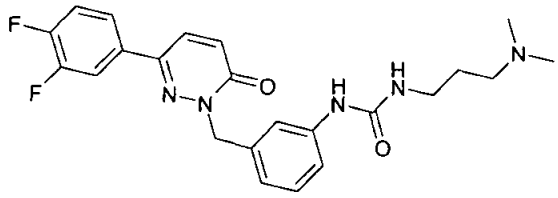
Se añaden 111 mg (0,55 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo y 44 µl (0,55 mmol) de piridina a una suspensión de 156 mg (0,50 mmol) de 2-(3-aminobencil)-6-(3,5-difluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona en 3 ml de diclorometano, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregan 80,1 µl (0,55 mmol) de 3-morfolinopropilamina, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se divide en diclorometano y NaOH 2 N. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo sólido se hierve en éter ter-butilmetílico y, tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtra con succión. El residuo se seca, se disuelve en 5 ml de una solución 0,1 N de cloruro de hidrógeno en 2-propanol, y la solución se añade gota a gota a 50 ml de éter ter-butilmetílico. El precipitado resultante se filtra, se lava con éter ter-butilmetílico y se seca: clorhidrato de 1-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-

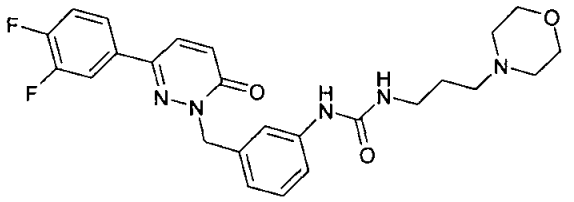
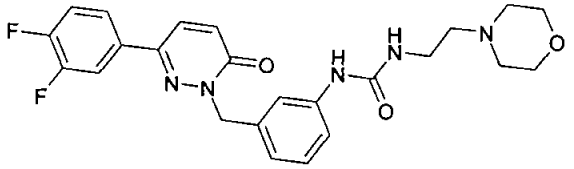
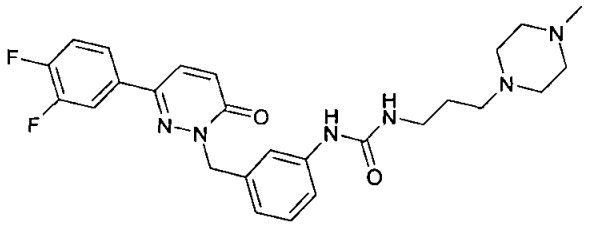
1-ilmetil]fenil}-3-(3-morfolin-4-ilpropil)urea ("A129") en forma de un sólido incoloro; ESI 484.

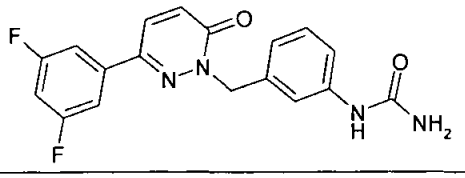
Análogamente se obtienen los siguientes compuestos

N.°	Nombre/estructura	ESI
"A130"	1-{3-[3-(4-fluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(1-metilpirrolidin-3-ilmetil)urea, clorhidrato 	436
"A131"	1-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)urea, clorhidrato 	468

"A132"	1-{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)urea, formiato 	468
"A133"	(3-dimetilaminopropil)carbamato de 3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenilo, clorhidrato 	443
"A134"	1-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(3-dimetilaminopropil)urea, clorhidrato 	442

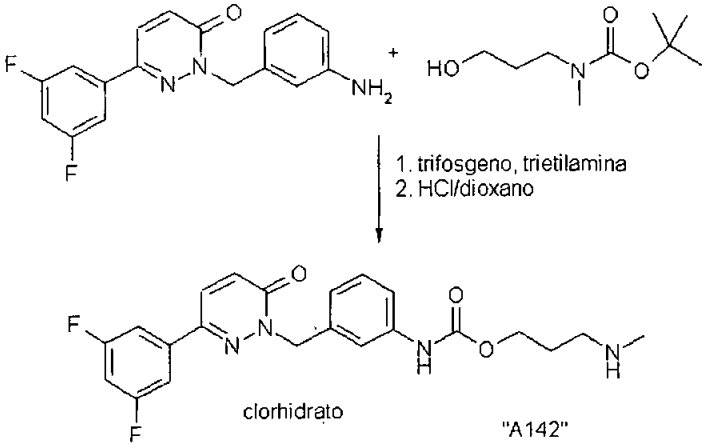
"A135"	1-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(2-morfolin-4-iletil)urea, clorhidrato 	470
"A136"	1-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]urea, clorhidrato 	497
"A137"	1-{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(3-dimetilaminopropil)urea, clorhidrato 	442

"A138"	1-{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(3-morfolin-4-ilpropil)urea, clorhidrato 	484
"A139"	1-{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(2-morfolin-4-iletil)urea, clorhidrato 	470
"A140"	1-{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]urea, di-clorhidrato 	497

"A141"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}urea 	357

Ejemplo 18

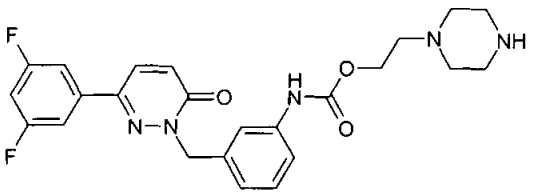
La preparación de {3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-metilaminopropilo ("A142") se lleva a cabo análogamente al siguiente esquema

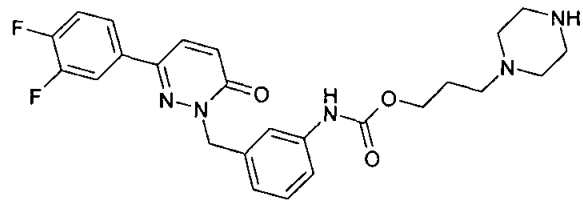
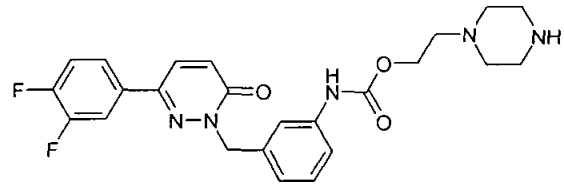
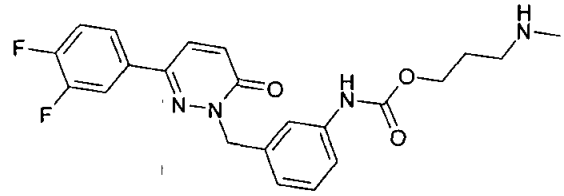


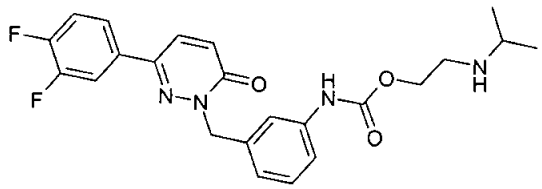
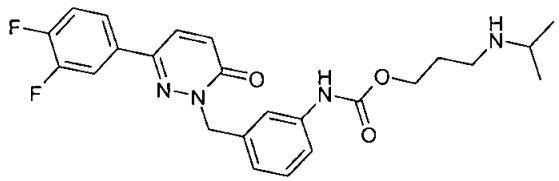
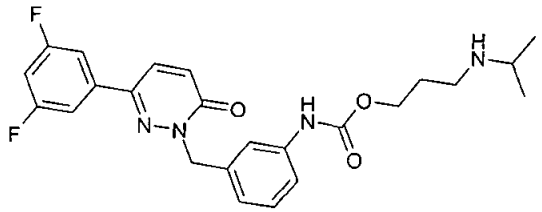
Se añaden 119 mg (0,40 mmol) de carbonato de bis(triclorometilo) a una suspensión de 316 mg (1,00 mmol) de 2-(3-aminobencil)-6-(3-clorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona en 4 ml de diclorometano. Luego se agregan gota a gota 416 µl (3,00 mmol) de trietilamina con enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente

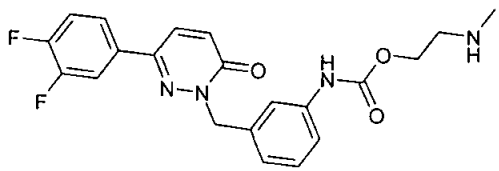
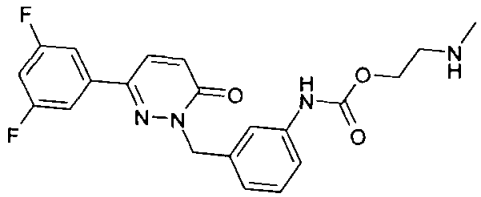
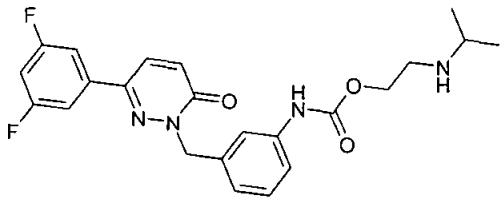
durante 10 minutos. Luego se añaden 208 mg (1,10 mmol) de 3-(hidroxipropil)metilcarbamato de ter-butilo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de sulfato de sodio, y el filtrado se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Las fracciones que contienen producto se combinan y se evaporan, y el residuo se disuelve en 2 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se diluye con éter ter-butilmetílico y se filtra con succión, y el residuo se seca a presión reducida: {3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-metilaminopropilo, clorhidrato ("A142") en forma de cristales incoloros; ESI 429.

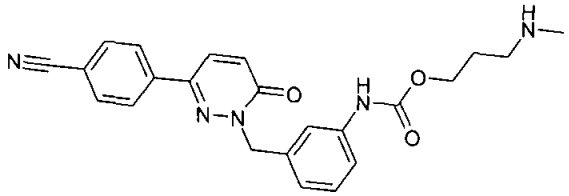
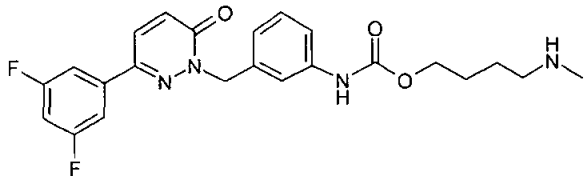
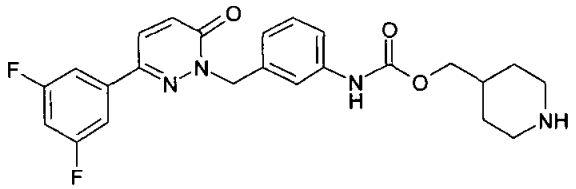
Análogamente se obtienen los siguientes compuestos

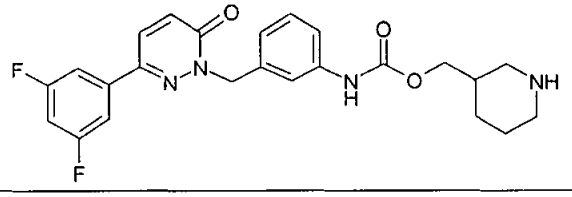
N.°	Nombre/estructura	ESI
"A143"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-piperazin-1-iletilo, diclorhidrato 	470

"A144"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-piperazin-1-ilpropilo, diclorhidrato 	484
"A145"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-piperazin-1-ilpropilo, diclorhidrato	484
"A146"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-piperazin-1-iletilo, diclorhidrato 	470
"A147"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-metilaminopropilo, clorhidrato 	429

"A148"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-isopropilaminoetilo, clorhidrato 	443
"A149"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-isopropilaminopropilo, clorhidrato 	457
"A150"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-isopropilaminopropilo, clorhidrato 	457

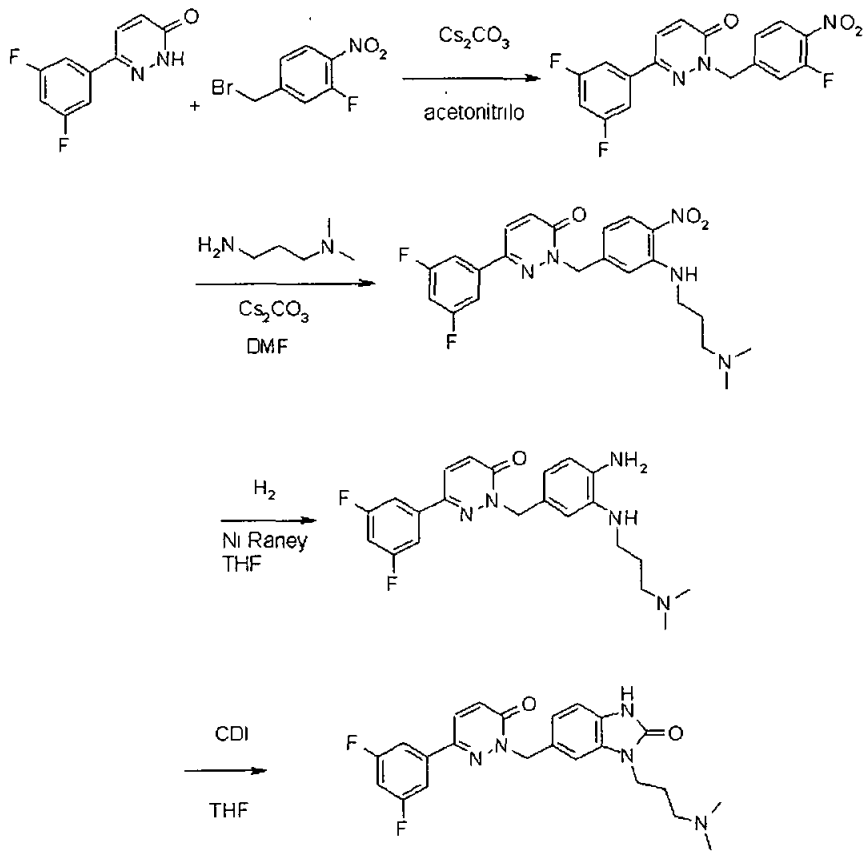
"A151"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-metilaminoetilo, clorhidrato 	415
"A152"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-metilaminoetilo, clorhidrato 	415
"A153"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-isopropilaminoetilo, clorhidrato 	443

"A154"	{3-[3-(4-cianofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-metilaminopropilo, clorhidrato 	418
"A155"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 4-metilaminobutilo, clorhidrato 	443
"A156"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de piperidin-4-ilmetilo, clorhidrato 	455

"A157"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de piperidin-3-ilmetilo, clorhidrato 	455

Ejemplo 19

La preparación de 6-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]-1-(3-dimetilaminopropil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona ("A158") se lleva a cabo análogamente al siguiente esquema:



19.1 Se añaden 2,00 g (0,61 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 2,08 g (10,0 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona y 2,34 g (10,0 mmol) de bromuro de 3-fluoro-4-nitrobencilo en 20 ml de acetonitrilo, y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción, y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca: 6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-fluoro-4-nitrobencil)-2*H*-piridazin-3-ona en forma de cristales incoloros; ESI 362.

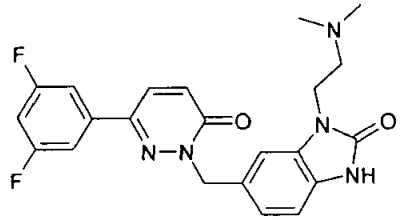
19.2 Se añaden 326 mg (1,00 mmol) de carbonato de cesio y 143 mg (1,40 mmol) de N,N-dimetiltrimetilendiamina a una solución de 361 mg (1,00 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-fluoro-4-nitrobencil)-2*H*-piridazin-3-ona en 2 ml de DMF, y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción. Se forma un precipitado rojo altamente viscoso. Esto se separa, se lava cierta cantidad de veces con agua y se seca a presión reducida. Este material se digiere con éter de petróleo, tras lo cual comienza la cristalización. El sólido formado se filtra con succión, se lava con éter de petróleo y se seca a presión reducida: 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(3-dimetilaminopropilamino)-4-nitrobencil]-2*H*-piridazin-3-ona en forma de cristales de color amarillo anaranjado; ESI 444.

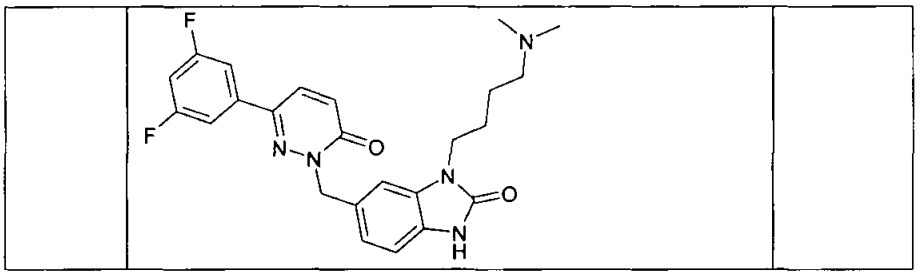
19.3 Se añaden 400 mg de níquel Raney a una solución de 360 mg (0,81 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(3-dimetilaminopropilamino)-4-nitrobencil]-2*H*-piridazin-3-ona en 10 ml de THF, y la mezcla se hidrogena. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se evapora: 2-[4-amino-3-(3-dimetilaminopropilamino)bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona en forma de un aceite amarillo altamente viscoso; ESI 414.

19.4 Se agregan 142 mg (0,88 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol a una solución de 330 mg (0,80 mmol) de 2-[4-amino-3-(3-dimetilaminopropilamino)bencil]-6-(3,5-

difluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona en 2 ml de THF, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se divide en diclorometano y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica por HPLC preparativa: formiato de 6-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1-(3-dimetilaminopropil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona ("A158") en forma de un sólido incoloro; ESI 440.

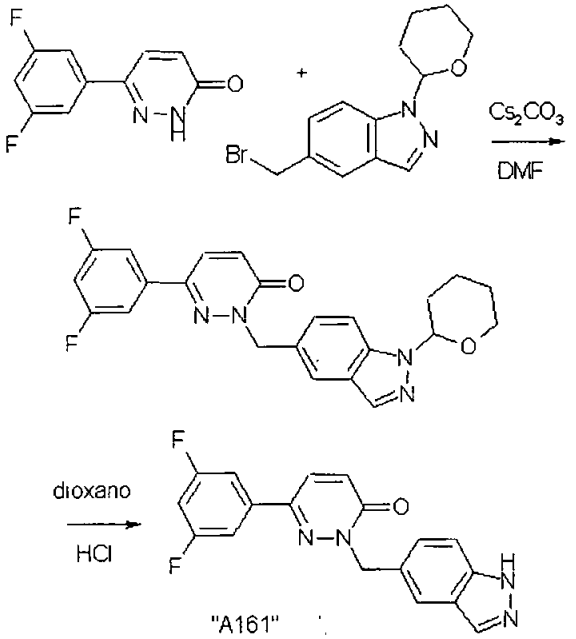
Análogamente se obtienen los siguientes compuestos

N.°	Nombre/estructura	ESI
"A159"	6-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]-1-(2-dimetilaminoetil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona, clorhidrato 	426
"A160"	6-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]-1-(4-dimetilaminobutil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona, clorhidrato	454



Ejemplo 20

La preparación de 6-(3,5-difluorofenil)-2-(1*H*-indazol-5-ilmetil)-2*H*-piridazin-3-ona ("A161") se lleva a cabo análogamente al siguiente esquema:



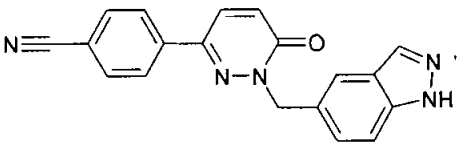
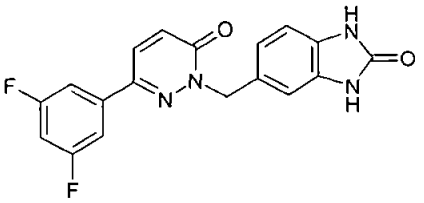
20.1 Se añaden 162 mg (0,50 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 104 mg (0,50 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-

2*H*-piridazin-3-ona y 147 mg (0,50 mmol) de 5-bromometil-1-(tetrahidropiran-2-il)indazol (preparado por medio del método de J.-H. Sun et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 5627-5629) en 1 ml de DMF, y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora, y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 6-(3,5-difluorofenil)-2-[1-(tetrahidropiran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilmetil]-2*H*-piridazin-2-ona en forma de un sólido incoloro; ESI 423.

20.2 Se añade 1 ml de ácido clorhídrico acuoso al 25% a una solución de 95 mg de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[1-(tetrahidropiran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilmetil]-2*H*-piridazin-2-ona en 2 ml de dioxano, y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evapora, y el precipitado se filtra con succión, se lava con éter ter-butilmetílico y se seca a presión reducida: 6-(3,5-difluorofenil)-2-(1*H*-indazol-5-ilmetil)-2H-piridazin-3-ona ("A161") en forma de un sólido incoloro; ESI 339.

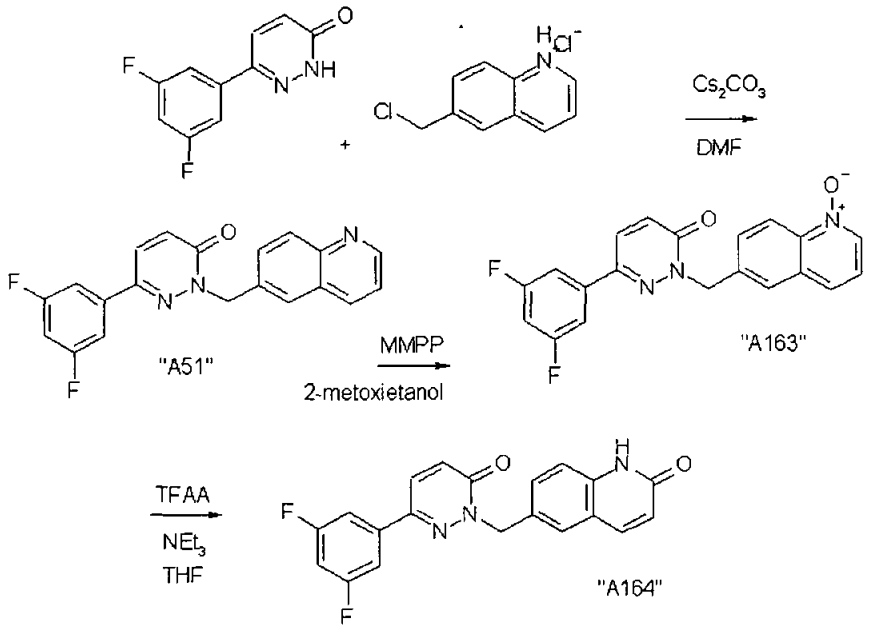
Análogamente se obtienen los siguientes compuestos

N.°	Nombre/estructura	ESI
"A162"	4-[1-(1*H*-indazol-5-ilmetil)-6-oxo-1,6-	328

	dihidropiridazin-3-il]benzonitrilo 	
"A169"	5-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona 	355

Ejemplo 21

La preparación de 6-(3,5-difluorofenil)-2-quinolin-6-ilmetil-2*H*-piridazin-3-ona ("A51"), 6-(3,5-difluorofenil)-2-(1-oxiquinolin-6-ilmetil)-2*H*-piridazin-3-ona ("A163") y 6-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]-1*H*-quinolin-2-ona ("A164") se lleva a cabo análogamente al siguiente esquema:



21.1 Se añaden sucesivamente 214 mg (1,00 mmol) de cloruro de 6-clorometilquinolinio y 489 mg (1,50 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 208 mg (1,00 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona en 4 ml de DMF, y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción, y el precipitado resultante se filtra con succión, se lava con agua y se seca a presión reducida: 6-(3,5-difluorofenil)-2-quinolin-6-ilmetil-2*H*-piridazin-3-ona ("A51") en forma de cristales incoloros; ESI 350.

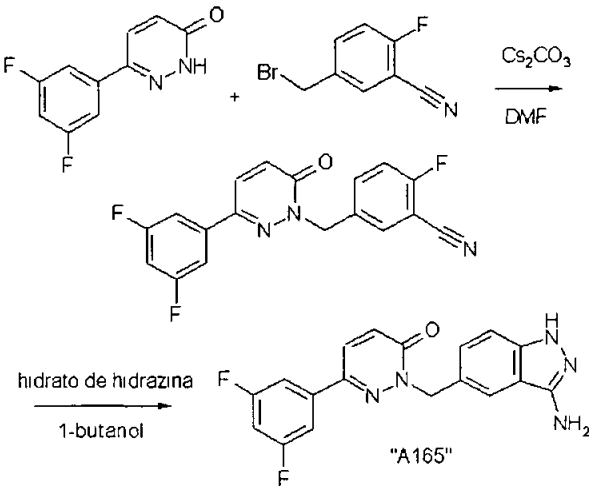
21.2 Se añaden 542 mg de monoperoxiftalato de magnesio hexahidratado a una solución de 306 mg (0,876 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-quinolin-6-ilmetil-2*H*-piridazin-3-ona

en 4 ml de 2-metoxietanol, y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 40 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción, y el precipitado resultante se filtra con succión, se lava con agua y se seca a presión reducida: 6-(3,5-difluorofenil)-2-(1-oxiquinolin-6-ilmetil)-2*H*-piridazin-3-ona ("A163") en forma de un sólido incoloro; ESI 366.

21.3 Se añaden 75 mg (0,75 mmol) de trietilamina y 521 mg (2,48 mmol) de anhídrido trifluoroacético a una solución de 91 mg (0,25 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-(1-oxiquinolin-6-ilmetil)-2*H*-piridazin-3-ona en 1 ml de THF, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se divide en solución acuosa al 5% de hidrógeno-carbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se seca, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica por HPLC preparativa: 6-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]-1*H*-quinolin-2-ona ("A164") en forma de un sólido incoloro; ESI 366.

Ejemplo 22

La preparación de 2-(3-amino-1*H*-indazol-5-ilmetil)-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A165") se lleva a cabo análogamente al siguiente esquema:



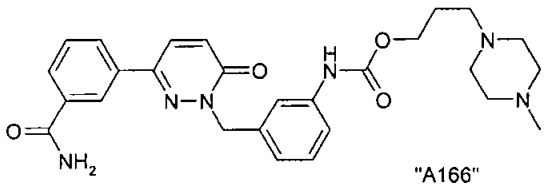
22.1 Se añaden 326 mg (1,00 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 208 mg (1,00 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona y 214 mg (1,00 mmol) de 5-bromometil-2-fluorobenzonitrilo en 2 ml de DMF, y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción, y el precipitado resultante se filtra con succión, se lava con agua y se seca a presión reducida. El producto crudo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 5-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]-2-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido incoloro; ESI 342.

22.2 Se añade 0,14 ml (2,8 mmol) de hidrato de hidrazina a una solución de 239 mg (0,7 mmol) de 5-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]-2-fluorobenzonitrilo en 2,5 ml de butanol, y la mezcla se

agita a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora. El residuo se disuelve en 1 ml de una solución 0,1 N de cloruro de hidrógeno en 2-propanol a temperatura elevada y se enfría hasta temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtra con succión, se lava con éter ter-butilmetílico y se seca a presión reducida: clorhidrato de 2-(3-amino-1*H*-indazol-5-ilmetil)-6-(3,5-difluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona ("A165") en forma de cristales incoloros; ESI 390.

Ejemplo 23

La hidrólisis de "A107" al usar HCl 2 N en metanol da {3-[3-(3-carbamoilfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo ("A166"), diclorhidrato, ESI 505

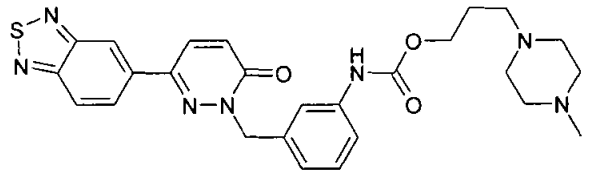
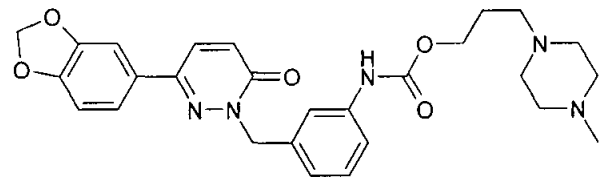


"A166"

Ejemplo 24

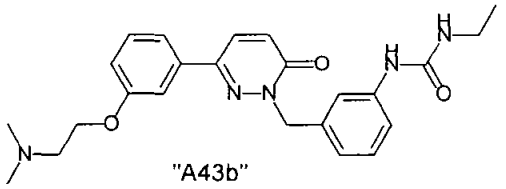
Análogamente se obtienen los siguientes compuestos al Ejemplo 10

N.°	Nombre/estructura	ESI

"A167"	
"A168"	

Ejemplo 25

Se añaden 270 mg de azodicarboxilato de diisopropilo gota a gota a una suspensión de 160 mg de "A43a", 116 mg de 2-(dimetilamino)etanol y 440 mg de trifenilfosfina (unido a polímero) en 4 ml de diclorometano/THF (1:1), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otras 16 horas. La elaboración convencional da 26 mg de clorhidrato de 1-(3-{3-[3-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil}fenil)-3-etilurea ("A43b"), ESI 436



"A43b"

Datos farmacológicos

Inhibición de Met quinasa (ensayo enzimático)

Tabla 1

Compuesto N.°	IC_{50}
"A2"	A
"A3"	A
"A4"	A
"A5"	A
"A6"	A
"A7"	A
"A9"	A
"A10"	A
"A12"	A
"A14"	A
"A15"	A
"A16"	A
"A17"	A
"A18"	A
"A19"	A
"A20"	A
"A38"	A
"A56"	A
"A61"	A
"A67"	A
"A71"	A
"A74"	A

"A75"	A
"A78"	A
"A81"	A
"A88"	A
"A91"	A
"A92"	A
"A95"	A
"A101"	A
"A103"	A
"A105"	A
"A106"	A
"A107"	A
"A109"	A
"A110"	A
"A127"	A
"A142"	A
"A143"	A
"A145"	A
"A155"	A
"A156"	A
"A161"	A
"A169"	A

IC_{50}: 10 nM - 1 μM = A

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

EJEMPLO A: FRASCOS-AMPOLLA PARA INYECTABLES

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

EJEMPLO B: SUPOSITORIOS

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

EJEMPLO C: SOLUCIÓN

Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de $NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$, 28,48 g de $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

EJEMPLO D: UNGÜENTO

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

EJEMPLO E: COMPRIMIDOS

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

EJEMPLO F: GRAGEAS

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

EJEMPLO G: CÁPSULAS

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

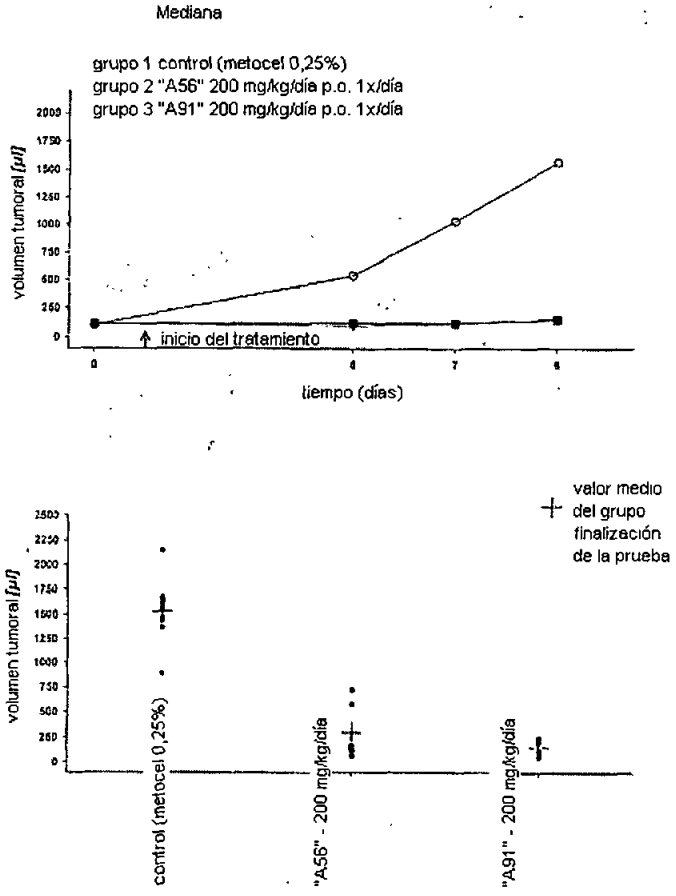
EJEMPLO H: AMPOLLAS

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

FIG. 1/1

Efecto de "A56" u "A91" sobre el crecimiento de células TPR-Met / NIH 3T3 en ratones desnudos Balb C

Cantidad de células: $4x10^6$ células/ratón; fecha de la inyección celular: 30-6-06



269

(WO/2007/065518) PYRIDIAZINONE DERIVATIVES FOR TUMOUR TREATMENT

Note: OCR Text

The following query terms are highlighted in this document: 2007065518

WO 2007065518 20070614 Patentansprüche 1. Verbindungen der Formel worin R^1 Ar^1 oder Het, 2 2 2 R^2 Ar^2 oder Het^2, R^3 H oder A_1 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C- Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F, Cl und/oder Br ersetzt sein können, und/oder worin eine oder zwei CH_2-Gruppen durch O_1 S_1 SO. SO_2 und/oder CH=CH- ppen ersetzt sein können, oder cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen, Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach ch Hal_1 A, OR^3, $N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_{2>}$ NR^3COA_1 NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_{2l}$ $S(O)_{111}A_1$ CO-Het^1, Het^1, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]nHet^1$, CHO und/oder COA substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, Ar^2 ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3, $N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, ^{5} $SO_2N(R^3J_2$, $S(O)_{1n}A$, CO-Het^1, Het^1, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)$. $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_{2)}$ $NHCOO[C(R^3)_2]nN(R^3)_{2l}$ $NHCOO[C(R^3)_2]pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]$ $pHet^1$, 10 $OCONH[C(R^3)_2]nN(R^3)_{2l}$ $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, CHO und/oder COA substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, Het, Het^2 jeweils unabhängig voneinander einen ein-, zwei- oder $^{\wedge}{}_c$ dreikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3, $(CH_2)_PN(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)$, ^{0} $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, NHCON $(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_{2l}$ $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C$ $(R^3)_2]nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, 5 NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_{01}A$, CO-Het^1, CHO, COA, =S, =NH, =NA, Oxy (-O˜) und/oder =0 (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann, Het^1 einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Q Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal und/oder =0 (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann, Hal F, Cl, Br oder I, m O, 1 oder 2, ^{5} n 1 , 2, 3 oder 4, p O, 1 , 2, 3 oder 4 ' ˜deuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, ˜schließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, 2. Verbindungen nach Anspruch 1 , worin A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C- Atomen, 0 worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, $_5$ Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. 3 Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch ^{0} Hal. A, OR^3, CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ und/oder $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ substituiertes Phenyl, bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, 5 Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen 4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin Q Het einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal substituiert sein kann, bedeutet, 5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen 5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin Het Thiazolyl, Thienyl, Pyridyl, Benzo[1 ,2,5]thiadiazolyl oder Benzo[1 ,3]dioxolyl bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. 6 Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin Ar^2 ein-, zwei- oder dreifach durch $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]nN(R^3)_{2>}$ $OCONH[C(R^3)2]nN(R^3)_{2)}$ $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, NHCOO $(CH_2)_nO(CH_2)nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ und/oder $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$ substituiertes Phenyl, bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. 7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin Ar^2 Phenyl, das in 3-Stellung durch $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, $NHCOOA_1$ $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]$ $_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ oder $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$ substituiert ist, bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. 8 Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin Het^2 einen ein-, zwei- oder dreikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder 0 dreifach durch OR^3, $(CH_2)pN(R^3)_2$, Oxy (-O˜) und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

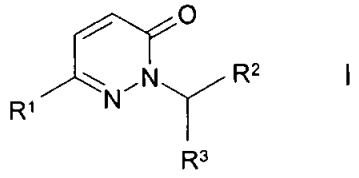
bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, $_5$ Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. 9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin Het^2 Benzimidazol, Benzotriazol, Pyridin, Benzo[1 ,3]dioxol 0 oder Benzo[2,1 ,3]thiadiazol, die unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR^3, Oxy (-O˜) und/oder $(CH_2)_pN(R^3)_2$ substituiert sein können, wobei 5 R^3 H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl bedeutet, bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, $_Q$ Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. 10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin Het^1 einen einkernigen gesättigten oder aromatischen 5 Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann, bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. 5 1 1. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 -10, worin Het^1 Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-˜', Morpholin-4-yl, Piperazin- 1-yl, 1 ,3-Oxazolidin-3-yl, Imidazolidinyl, Oxazolyl, 10 Thiazolyl, Thienyl, Furanyl oder ıdyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein können, bedeutet, ^ $_5$ sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. 12. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-11 , worin ^{20} R^1 Ar^1 oder Het, R^2 Ar^2 oder Het^2, R^3 H oder A, A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1 -10 C- 25 Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch $_{30}$ Hal, A, OR^3, CN, $CONH_2$, O $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ und/oder $O[C(R^3)_2]nHet^1$ substituiertes Phenyl, Het einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal substituiert sein kann, Ar^2 ein-, zwei- oder dreifach durch $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]nOR^3$, $NHCOO(CH_2)nO(CH_2)_nOR^3$, ^{5} $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ und/oder $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$ substituiertes Phenyl, Het^2 einen ein-, zwei- oder dreikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder 10 S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR^3, $(CH_2)_pN(R^3)_2$, Oxy (-O˜) und/oder =0 (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann, Het^1 einen einkernigen gesättigten oder aromatischen ^ c Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann, Hal F, Cl, Br oder I_1 n 1 , 2, 3 oder 4, p O, 1 , 2, 3 oder 4 bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. 5 13. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-12, worin R^1 Ar^1 oder Het, R^2 Ar^2 oder Het^2, $_0$ R^3 H oder A, A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1 -7 H-Atome rch F und/oder Cl ersetzt sein können, Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch ^{5} Hal, A, OR^3, CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ und/oder $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ substituiertes Phenyl, Het einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal substituiert sein kann, Ar^2 Phenyl, das in 3-Stellung durch $N(R^3)_{2l}$ CN_1 COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, $NHCOOA_1$ $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]nN(R^3)_{2l}$ $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]$ $pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ oder $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$ substituiert ist, Het^2 einen ein-, zwei- oder dreikernigen ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR^3, $(CH_2)_pN(R^3)_2$, Oxy (-O˜) und/oder =0 (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann, Het^1 einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann, Hal F, Cl, Br oder I, n 1 , 2, 3 oder 4, p 0, 1 , 2, 3 oder 4 bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. 14. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-13, worin R^1 Ar^1 oder Het, R^2 Ar^2 oder Het^2, A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3, CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ und/oder O $[C(R^3)_2]_nHet^1$ substituiertes Phenyl, Het Thiazolyl, Thienyl, Pyridyl, Benzo[1 ,2,5]thiadiazolyl oder Benzo[1 ,3]dioxolyl, Ar^2 Phenyl, das in 3-Stellung durch $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ oder $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$ substituiert ist, Het^2 Benzimidazol, Benzotriazol, Pyridin, Benzo [1 ,3]dioxol oder Benzo[2,1 ,3]thiadiazol, die unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR^3, Oxy (-O˜) und/oder $(CH_2)_pN(R^3)_2$ substituiert sein können, wobei R^3 H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl bedeutet, Het^1 Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin- 1-yl, 1 ,3-Oxazolidin-3-yl, Imidazolidinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thienyl, Furanyl oder Pyridyl, wobei die Reste auch ein- oder zweifach durch A substituiert sein können, Hal F, Cl, Br oder I, n 1 , 2, 3 oder 4, p O, 1 , 2, 3 oder 4 bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. 15. Verbindungen nach Anspruch 1 , ausgewählt

aus der Gruppe phenylJ-carbaminsäure-S-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid "A63" {3-[3-(2,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid "A64" {3-[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid "A65" [3-(6-Oxo-3-pyridin-3-yl-6H-pyridazin-1-ylmethyl)-phenyl]- carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Formiat "A66" {3-[3-(4-Cyan-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenylJ-carbaminsäure-3-dimethylamino-propylester, Hydrochlorid "A67" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid "A68" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid "A69" {3-[3-(4-Fluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenylJ-carbaminsäure-S-morpholin^-yl-propylester, Hydrochlorid "A70" [3-(6-Oxo-3-thiazol-2-yl-6H-pyridazin-1-ylmethyl)-phenyl}- carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid "A71[1] [3-(6-Oxo-3-thiophen-2-yl-6H-pyridazin-1-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid "A72" (3-{1-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-yl]-ethyl}- phenyl)-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid "A73" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-dazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-3-pyrrolidin-1-yl-propylester, Hydrochlorid phenylj-carbaminsäure^-methylamino-ethylester, Hydrochlorid "A83" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester, Hydrochlorid "A84" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6tf-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-methoxy-ethylester "A85" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-2-methoxy-ethylester "A86" {3-[3-(2,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid "A91" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)- propylester, Dihydrochlorid, Hydrochlorid "A92" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsaure-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)- ethylester, Dihydrochlorid "A93" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethylester, Dihydrochlorid "A94" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6/-/-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylester "A95" {3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-2-morpholin-4-yl-ethylester, Hydrochlorid "A96" {3-[3-(3,5-Dichlor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-3-morpholin-4-yl-propylester, Hydrochlorid "A97" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylester "A98" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-1-methyl-piperidin-4-yl-ester, Hydrochlorid "A99" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 -ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-1-methyl-piperidin-4-yl-ester, 668 - 154 - Hydrochlorid "A100" {3-[3-(4-Cyan-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-2-morpholin-4-yl-ethylester, Hydrochlorid "A101" {3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6/-/-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)- propylester, Dihydrochlorid, Hydrochlorid "A102" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-4-dimethylamino-butylester "A103" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6/-/-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-butyl ester, Dihydrochlorid "A104" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-1-methyl-piperidin-4-ylmethylester, Hydrochlorid "A105" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)- ethylester, Hydrochlorid "A106" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-1-methyl-piperidin-3-ylmethylester, Hydrochlorid "A107" {3-[3-(3-Cyan-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 -ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)- propylester, Dihydrochlorid "A108" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-3-(2-methoxy-ethoxy)-propylester "A109" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-3-diethylamino-propylester, Hydrochlorid "A110" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 -ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-4-dimethylamino-butylester, Hydrochlorid "A111[1] {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-3-(2-methoxy-ethoxy)-propylester "A112" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-4-dimethylamino-butylester, Hydrochlorid "A113" {3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-phenyl)-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)- ethylester, Dihydrochlorid "A114" 2-(3-Amino-benzyl)-6-(3,5-difluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on "A115" 2-(3-Amino-benzyl)-6-(3,4-difluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on "A116" 2-(3-Amino-benzyl)-6-(3,4,5-trifluor-phenyl)-2H-pyridazin-3- on "A117" 2-(3-Amino-benzyl)-6-(4-fluor-phenyl)-2H-pyridazin-3-on "A118" 3-[1 -(3-Amino-benzyl)-6-oxo-1 ,6-dihydro-pyridazin-3-yl]- benzonitril "A119" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-carbaminsäure-2-hydroxy-ethylester "A130" 1 -{3-[3-(4-Fluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 -ylmethyl]- phenyl}-3-(1-methyl-pyrrolidin-3-ylmethyl)-harnstoff, Hydrochlorid "A131 " 1 -{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 -ylmethyl]- phenyl}-3-(3-pyrrolidin-1 -yl-propyl)-harnstoff, Hydrochlorid "A132" 1 -{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 -ylmethyl]- phenyl}-3-(3-pyrrolidin-1 -yl-propyl)-harnstoff, Formiat "A133" (3-Dimethylamino-propyl)-carbaminsäure-3-[3-(3,5-difluor- phenyl)-6-oxo-6/-/-pyridazin-1 -ylmethyl]-phenyl ester, Hydrochlorid "A138" 1 -{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 -ylmethyl]- phenyl}-3-(3-morpholin-4-yl-propyl)-harnstoff, Hydrochlorid "A139" 1 -{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6A7-pyridazin-1 -ylmethyl]- phenyl}-3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-harnstoff, Hydrochlorid "A140" 1 -{3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 -ylmethyl]- phenyl}-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-harnstoff, Dihydrochlorid "A141 " {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-harnstoff "A142" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-3-methylamino-propylester "A143" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-2-piperazin-1-yl-ethylester, Dihydrochlorid "A144" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-3-piperazin-1-yl-propylester, Dihydrochlorid "A145" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-3-piperazin-1-yl-propylester, Dihydrochlorid "A146" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-2-piperazin-1-yl-ethylester, Dihydrochlorid "A147" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-3-methylamino-propylester, Hydrochlorid "A148" {3-[3-(3,4-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenylJ-carbaminsäure-2-isopropylamino-ethylester, Hydrochlorid "A149" {3-[3-(3,4-Difluoro-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenyl}-carbaminsäure-3-isopropylamino-propylester, Hydrochlorid "A150" {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-

6H-pyridazin-1-ylmethyl]- phenylJ-carbaminsäure-3-isopropylamino-propylester, Hydrochlorid (2-dimethylamino-ethyl)-1 ,3-dihydro-benzimidazol-2-on, Hydrochlorid "A160" 6-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 -ylmethyl]-1 ■ (4-dimethylamino-butyl)-1 ,3-dihydro-benzimidazol-2-on, Hydrochlorid "A161" 6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2H- pyridazin-3-on "A162" 4-[1 -(1 H-Indazol-5-ylmethyl)-6-oxo-1 ,6-dihydro-pyridazin-3- yl]-benzonitril "A163" 6-(3,5-Difluor-phenyl)-2-(1-oxy-chinolin-6-ylmethyl)-2H- pyridazin-3-on "A164" 6-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1 -ylmethyl]-1 H- chinolin-2-on "A165" 2-(3-Amino-1H-indazol-5-ylmethyl)-6-(3,5-difluor-phenyl)-2H- pyridazin-3-on sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. 16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-15 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man a) eine Verbindung der Formel II worin R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel R^2-CHL-R^3 MI, worin R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, umsetzt, oder b) einen Rest R in einen anderen Rest R^2 umwandelt, indem man eine Aminogruppe acyliert, oder c) daß man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt. 17. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1-15 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe. 18. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1-15 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt. 19. Verwendung nach Anspruch 18 von Verbindungen gemäß Anspruch 1-15, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der Tyrosinkinasen durch die Verbindungen nach Anspruch 1-15 beeinflußt werden. 20. Verwendung nach Anspruch 18, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung von Met- Kinase durch die Verbindungen nach Anspruch 1-15 beeinflußt werden. 21. Verwendung nach Anspruch 19 oder 20, wobei die zu behandelnde Krankheit ein fester Tumor ist. 22. Verwendung nach Anspruch 21 , wobei der feste Tumor aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopft und/oder der Lunge stammt. 23. Verwendung nach Anspruch 21 , wobei der feste Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und 10 Brustkarzinom stammt. 24. Verwendung nach Anspruch 22, wobei der feste Tumor aus der Gruppe der Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, A c Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom stammt. 25. Verwendung nach Anspruch 19 oder 20, wobei die zu behandelnde Krankheit ein Tumor des Blut- und Immunsystems ist. 20 26. Verwendung nach Anspruch 25, wobei der Tumor aus der Gruppe der akuten myeloischen Leukämie, der chronischen myeloischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen 25 lymphatischen Leukämie stammt. 27. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff. 28. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von 35 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



I

en donde

R^1 designa Ar^1 o Het,

R^2 designa Ar^2 o Het^2,

R^3 designa H o A,

A designa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br,
y/o en donde uno o dos grupos CH_2 pueden estar reemplazados por grupos O, S, SO, SO_2 y/o CH=CH, o
alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C,

Ar^1 designa fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OR^3, $N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $CO\text{-}Het^1$, Het^1, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, CHO y/o COA,

Ar^2 designa fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los

cuales está mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OR^3, $N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $CO\text{-}Het^1$, Het^1, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, CHO y/o COA,

Het, Het^2 designa cada uno, de modo independiente entre sí, un heterociclo saturado, insaturado o aromático mono-, bi- o tricíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OR^3, $(CH_2)_pN(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $CO\text{-}Het^1$, CHO, COA, =S, =NH, =NA, oxi ($-O^-$) y/u =O (oxígeno del carbonilo),

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

Hal designa F, Cl, Br o I,

m designa 0, 1 ó 2,

n designa 1, 2, 3 ó 4,

p designa 0, 1, 2, 3 ó 4,

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

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

A designa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

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

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

Ar^1 designa fenilo que no está sustituido o que está mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OR^3, CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/u $O[C(R^3)_2]_nHet^1$,

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

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

Het designa un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 1 a 3 átomos de N, O y/o S, que puede no

estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal,

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

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

Het designa tiazolilo, tienilo, piridilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo o benzo-1,3-dioxolilo,

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

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

Ar^2 designa fenilo que está mono-, di- o trisustituido con $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/o $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$,

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

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

Ar^2 designa fenilo que está sustituido en la posición 3 con $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ o $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$,

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

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

Het^2 designa un heterociclo insaturado o aromático mono-, bi- o tricíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con OR^3, $(CH_2)_pN(R^3)_2$, oxi ($-O^-$) y/u =O (oxígeno del carbonilo),

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

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

Het^2 designa bencimidazol, benzotriazol, piridina, benzo-1,3-dioxol o benzo-2,1,3-tiadiazol, cada uno de los cuales puede no estar sustituido o puede estar mono-, di- o trisustituido con OR^3, oxi ($-O^-$) y/o

$(CH_2)_pN(R^3)_2$,

donde

R^3 designa H, metilo, etilo, propilo o isopropilo,

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

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

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

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

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

Het^1 designa piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, imidazolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, furanilo o piridilo, donde los radicales también pueden estar mono- o disustituidos con A,

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

12. Compuestos de acuerdo con una o varias de las rei-

vindicaciones 1-11, en donde

R^1 designa Ar^1 o Het,

R^2 designa Ar^2 o Het^2,

R^3 designa H o A,

A designa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

Ar^1 designa fenilo que no está sustituido o que está mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OR^3, CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/u $O[C(R^3)_2]_nHet^1$,

Het designa un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 1 a 3 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal,

Ar^2 designa fenilo que está mono-, di- o trisustituido con $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/o $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$,

Het^2 designa un heterociclo insaturado o aromático mono-, bi- o tricíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con OR^3, $(CH_2)_pN(R^3)_2$, oxi ($-O^-$) y/u =O (oxígeno del carbonilo),

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

Hal designa F, Cl, Br o I,

n designa 1, 2, 3 ó 4,

p designa 0, 1, 2, 3 ó 4,

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

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

R^1 designa Ar^1 o Het,

R^2 designa Ar^2 o Het^2,

R^3 designa H o A,

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

Ar^1 designa fenilo que no está sustituido o que está mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OR^3, CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/u $O[C(R^3)_2]_nHet^1$,

Het designa un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 1 a 3 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal,

Ar^2 designa fenilo que está sustituido en la posición 3

con $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ o $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$,

Het^2 designa un heterociclo insaturado o aromático mono-, bi- o tricíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o que puede estar mono-, di- o trisustituido con OR^3, $(CH_2)_pN(R^3)_2$, oxi ($-O^-$) y/u =O (oxígeno del carbonilo),

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

Hal designa F, Cl, Br o I,

n designa 1, 2, 3 ó 4,

p designa 0, 1, 2, 3 ó 4,

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

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

R^1 designa Ar^1 o Het,

R^2 designa Ar^2 o Het^2,

R^3 designa H o A,

A designa alquilo no ramificado o ramificado que tiene

1-6 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

Ar^1 designa fenilo que no está sustituido o que está mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OR^3, CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/u $O[C(R^3)_2]_nHet^1$,

Het designa tiazolilo, tienilo, piridilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo o benzo-1,3-dioxolilo,

Ar^2 designa fenilo que está sustituido en la posición 3 con $N(R^3)_2$, CN, COOA, COOH, OH, OA, NR^3COA, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ o $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$,

Het^2 designa bencimidazol, benzotriazol, piridina, benzo-1,3-dioxol o benzo-2,1,3-tiadiazol, cada uno de los cuales puede no estar sustituido o puede estar mono-, di- o trisustituido con OR^3, oxi ($-O^-$) y/o $(CH_2)_pN(R^3)_2$, donde

R^3 designa H, metilo, etilo, propilo o isopropilo,

Het^1 designa piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, imidazolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, furanilo o piridilo, donde los radicales también pueden estar mono- o disustituidos con A,

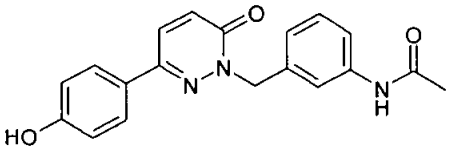
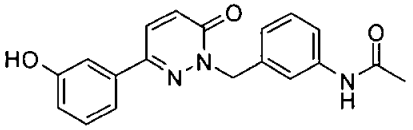
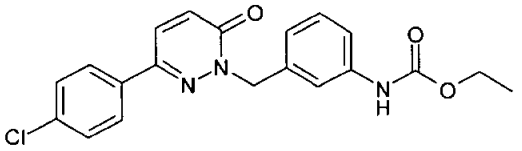
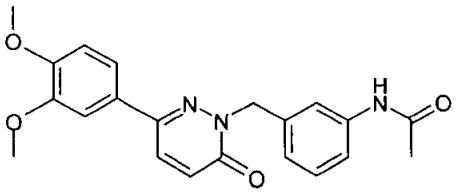
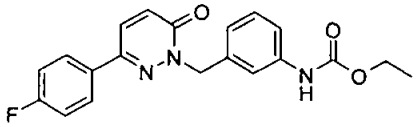
Hal designa F, Cl, Br o I,

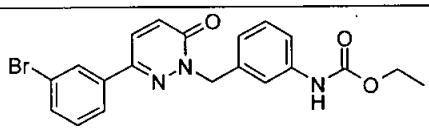
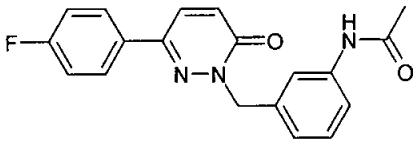
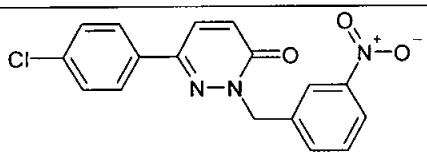
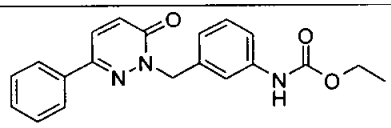
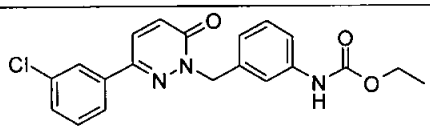
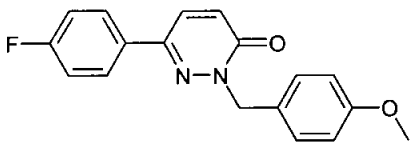
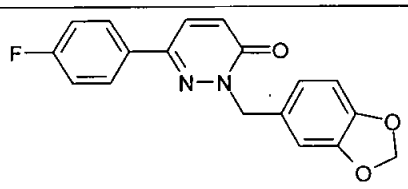
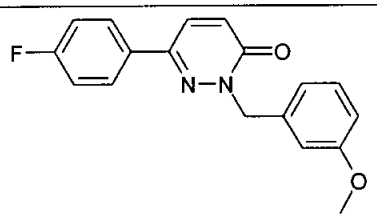
n designa 1, 2, 3 ó 4,

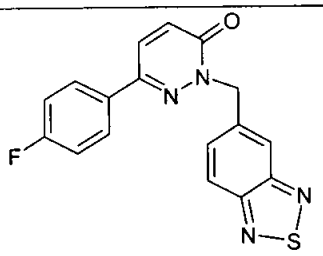
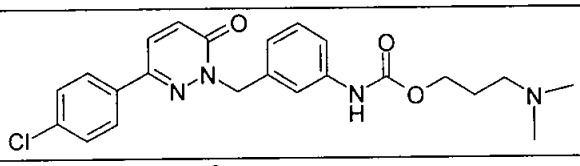
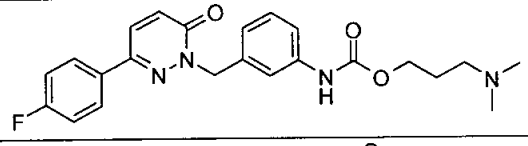
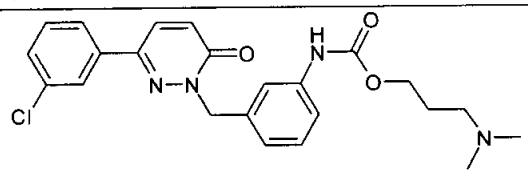
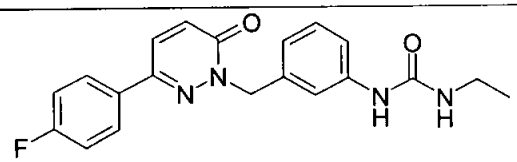
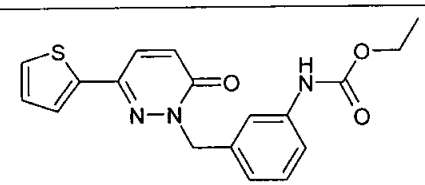
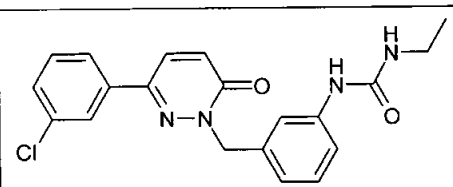
p designa 0, 1, 2, 3 ó 4,

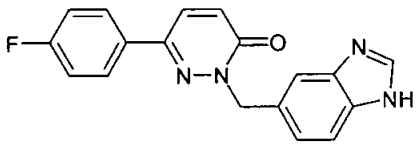
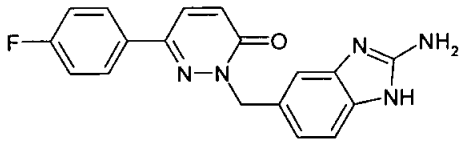
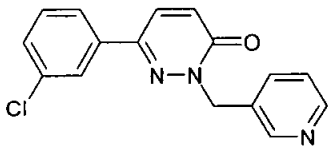
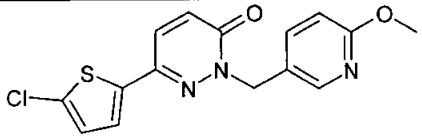
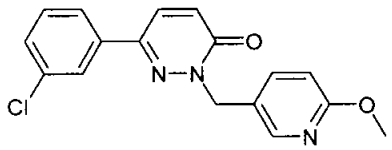
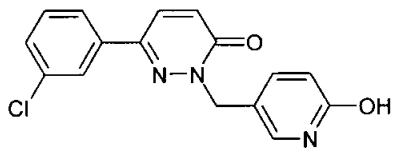
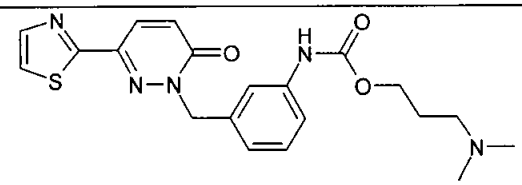
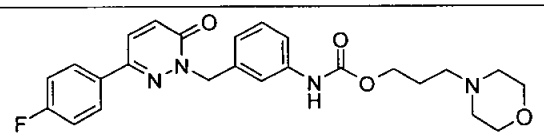
y derivados, solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

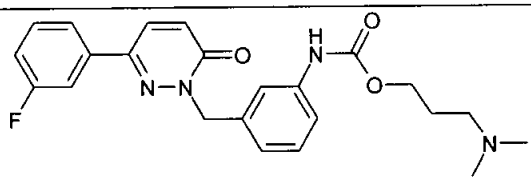
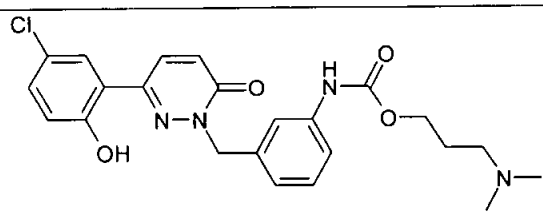
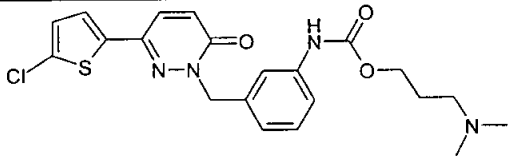
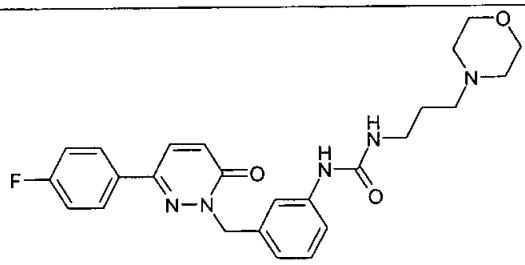
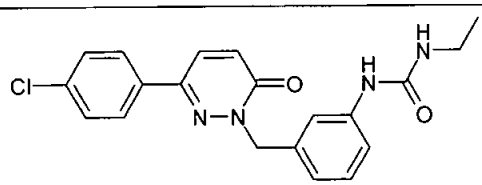
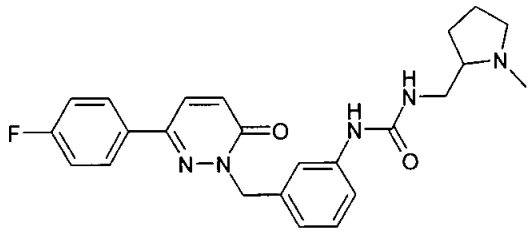
15. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo

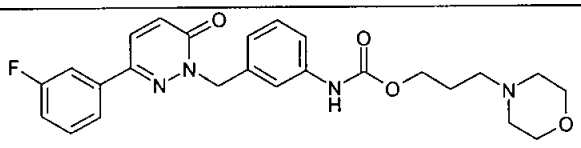
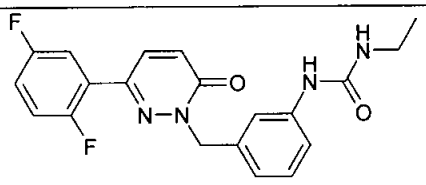
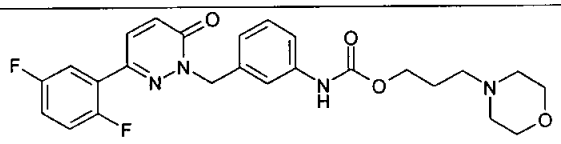
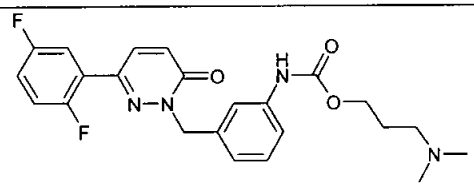
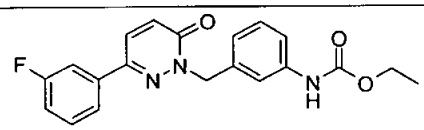
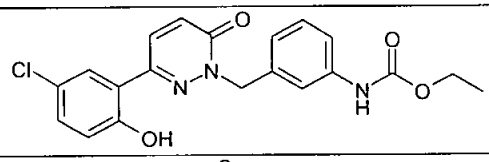
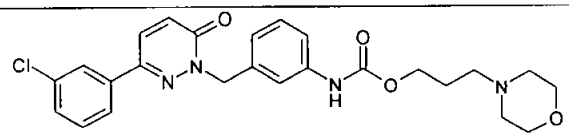
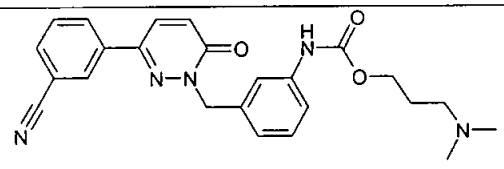
N.°	Estructura y/o nombre
"A1"	
"A2"	
"A3"	
"A4"	
"A5"	

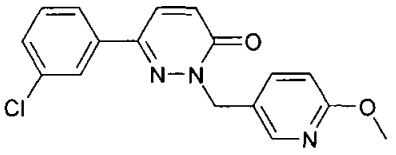
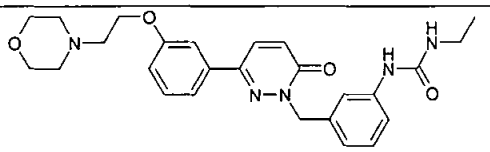
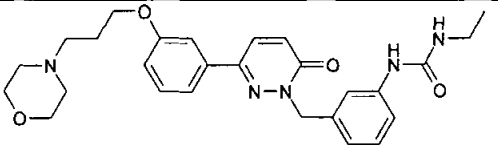
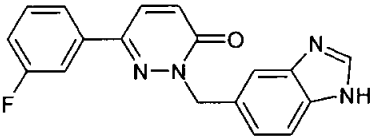
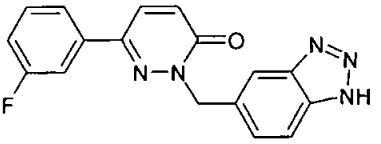
"A6"	
"A7"	
"A8"	
"A9"	
"A10"	
"A11"	
"A12"	
"A13"	

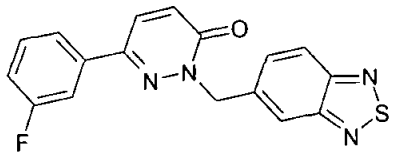
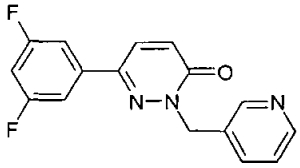
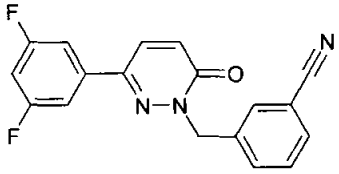
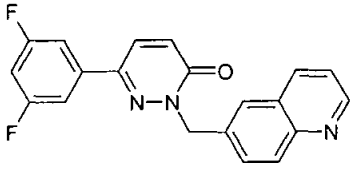
"A14"	
"A15"	
"A16"	
"A17"	
"A18"	
"A19"	
"A20"	

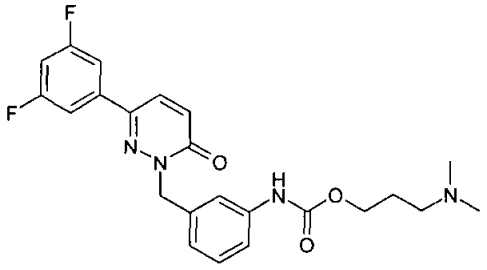
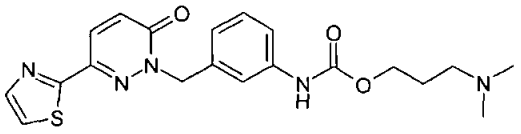
"A21"	
"A22"	
"A23"	
"A24"	
"A25"	
"A25a"	
"A26"	
"A27"	

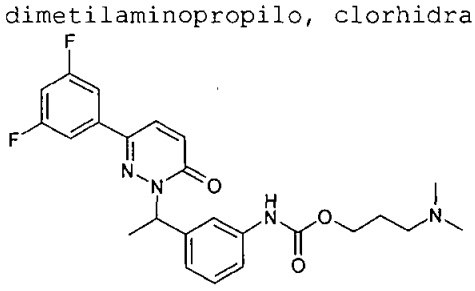
"A28"	
"A29"	
"A30"	
"A31"	
"A32"	
"A33"	

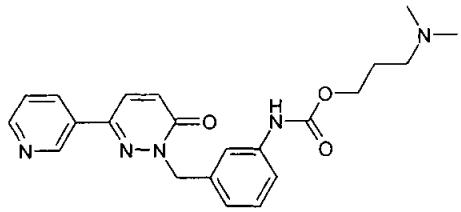
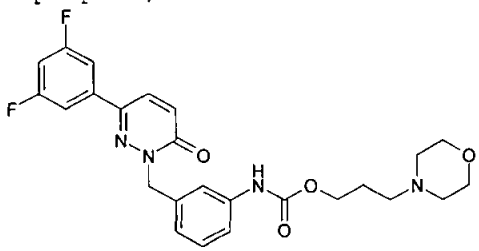
"A34"	
"A35"	
"A36"	
"A37"	
"A38"	
"A39"	
"A40"	
"A41"	

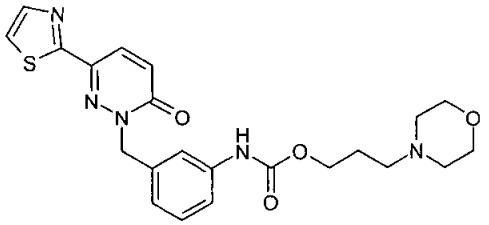
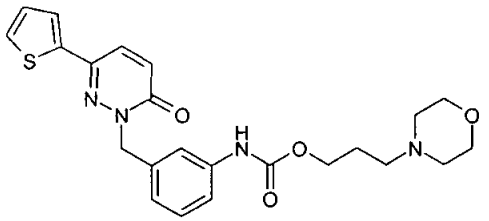
"A42"	
"A43"	
"A43a"	1-etil-3-{3-[3-(3-hidroxifenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}urea
"A43b"	1-(3-{3-[3-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil}fenil)-3-etilurea, clorhidrato
"A44"	
"A45"	
"A45a"	2-(2-amino-1*H*-bencimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona
"A46"	

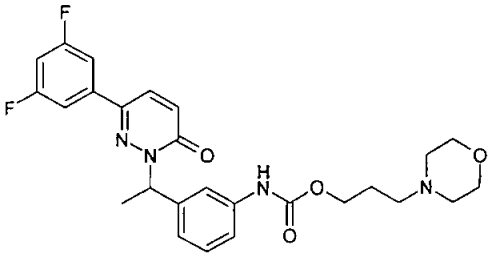
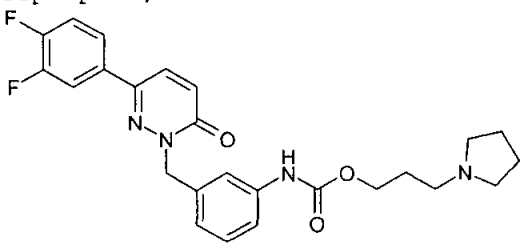
"A47"	2-Benzo-1,2,5-tiadiazol-5-ilmetil-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona 
"A48"	6-(3,5-difluorofenil)-2-piridin-3-ilmetil-2*H*-piridazin-3-ona 
"A49"	6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-cianobencil)-2*H*-piridazin-3-ona 
"A50"	6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-metoxicarbonilbencil)-2*H*-piridazin-3-ona
"A51"	6-(3,5-difluorofenil)-2-quinolin-6-ilmetil-2*H*-piridazin-3-ona 
"A52"	6-(3,4-difluorofenil)-2-quinolin-6-ilmetil-2*H*-piridazin-3-ona

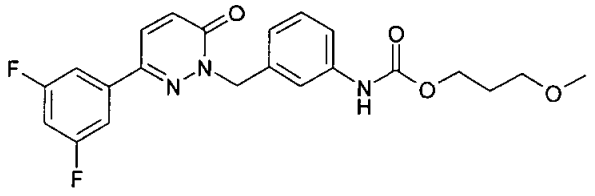
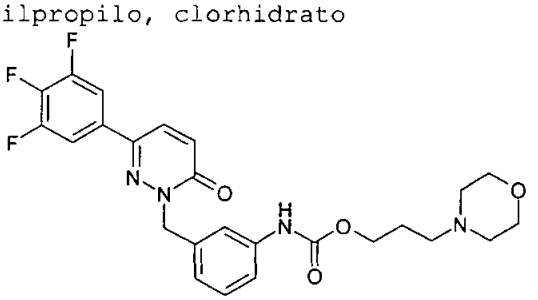
"A53"	6-(4-fluorofenil)-2-quinolin-6-ilmetil-2*H*-piridazin-3-ona
"A54"	6-(3,5-difluorofenil)-2-piridin-4-ilmetil-2*H*-piridazin-3-ona
"A55"	6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-acetamidobencil)-2*H*-piridazin-3-ona
"A56"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato 
"A57"	[3-(6-oxo-3-tiazol-2-il-6H-piridazin-1-ilmetil)fenil]carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato 

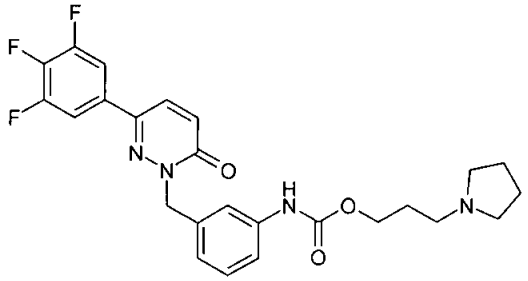
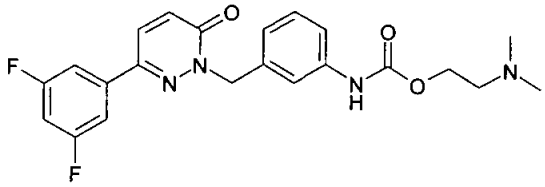
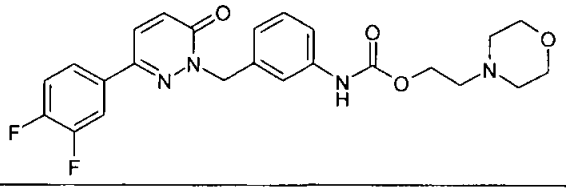
"A58"	(3-{1-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il]etil}fenil)carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato 
"A59"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato
"A60"	{3-[3-(3,4,5-trifluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato
"A61"	{3-[3-(3-cianofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato
"A62"	{3-[3-(2,3-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato
"A63"	{3-[3-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato

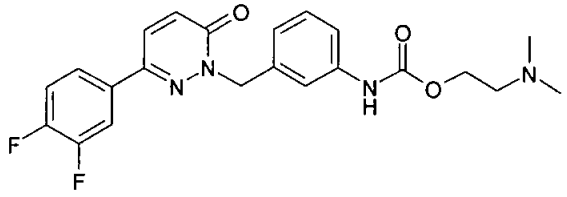
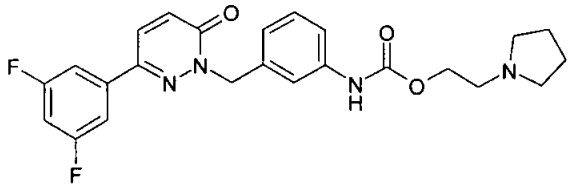
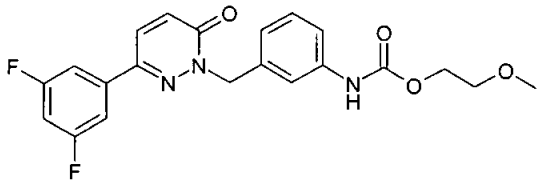
"A64"	{3-[3-(3,5-diclorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato
"A65"	[3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)fenil]carbamato de 3-dimetilaminopropilo, formiato 
"A66"	{3-[3-(4-cianofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorhidrato
"A67"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato 
"A68"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato

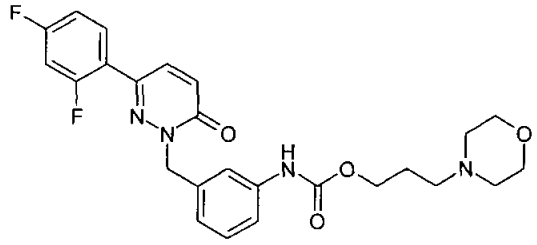
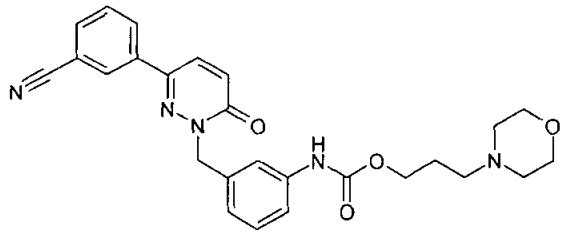
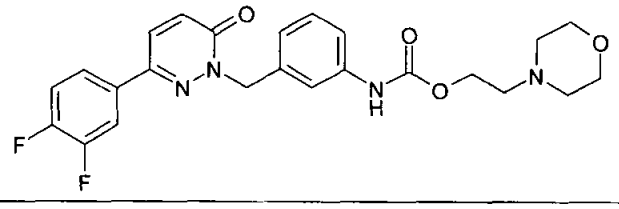
"A69"	{3-[3-(4-fluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato
"A70"	[3-(6-oxo-3-tiazol-2-il-6H-piridazin-1-ilmetil)fenil]carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato 
"A71"	[3-(6-oxo-3-tiofen-2-il-6H-piridazin-1-ilmetil)fenil]carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato 

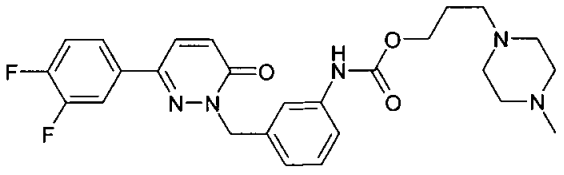
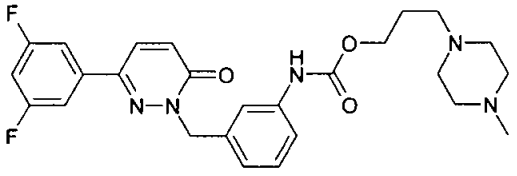
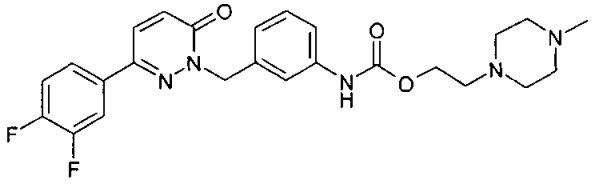
"A72"	(3-{1-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il]etil}fenil)carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato 
"A73"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-pirrolidin-1-ilpropilo, clorhidrato 
"A73a"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-pirrolidin-1-iletilo, clorhidrato
"A74"	(3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-pirrolidin-1-ilpropilo, clorhidrato

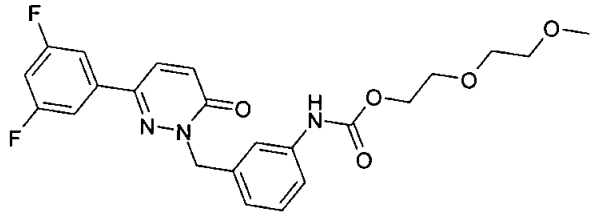
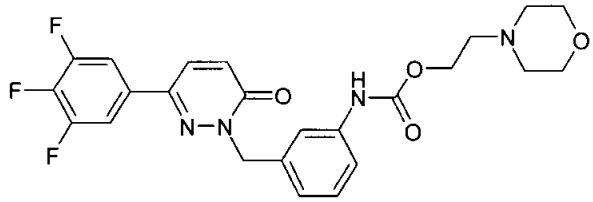
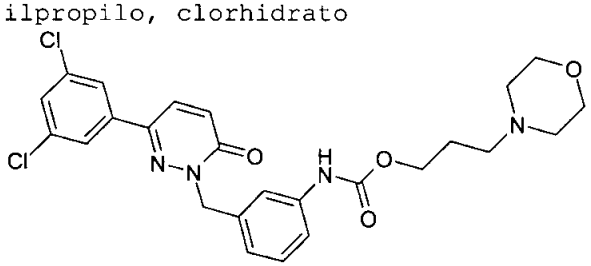
"A75"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-metoxipropilo 
"A76"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-metoxipropilo
"A77"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, clorhidrato
"A78"	{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato 

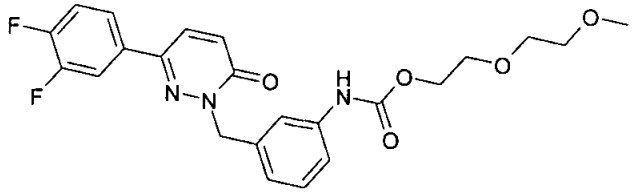
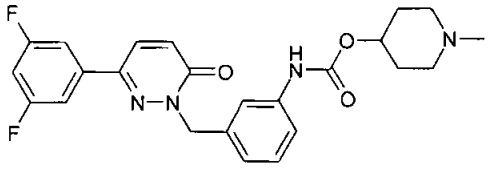
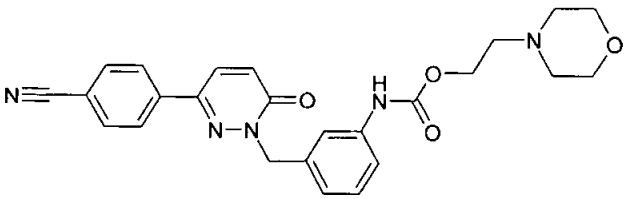
"A79"	{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-pirrolidin-1-ilpropilo, clorhidrato 
"A80"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-dimetilaminoetilo, clorhidrato 
"A81"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, formiato 

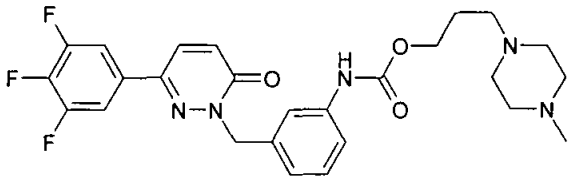
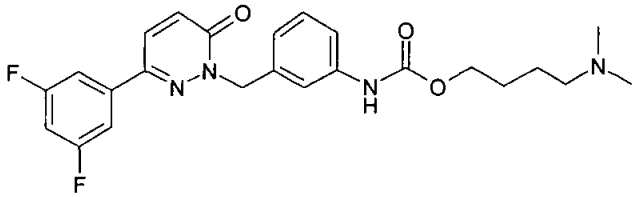
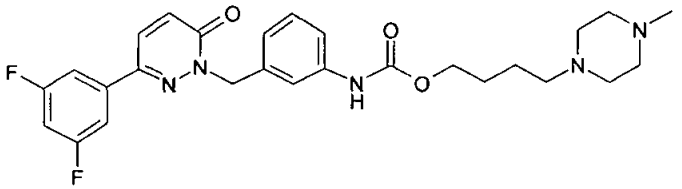
"A82"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-dimetilaminoetilo, clorhidrato 
"A83"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-pirrolidin-1-iletilo, clorhidrato 
"A84"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-metoxietilo 
"A85"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-metoxietilo

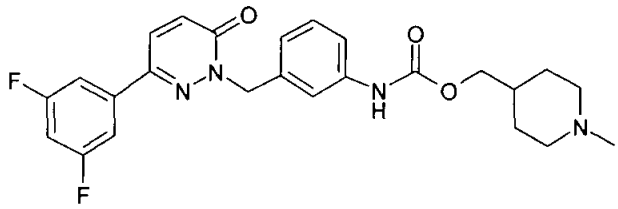
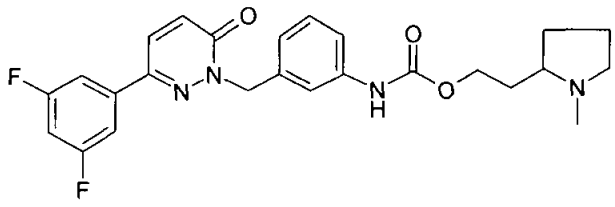
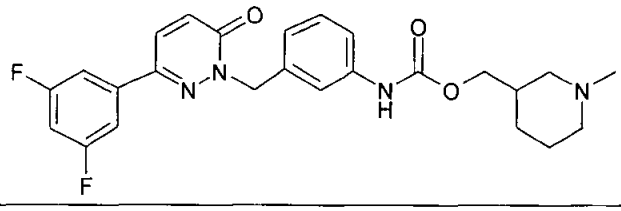
"A86"	{3-[3-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato 
"A87"	{3-[3-(2,3-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato
"A88"	{3-[3-(3-cianofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato 
"A89"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, clorhidrato 

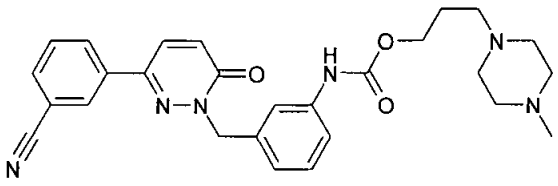
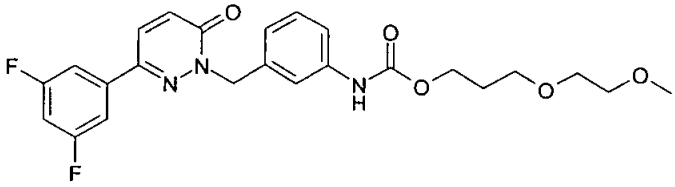
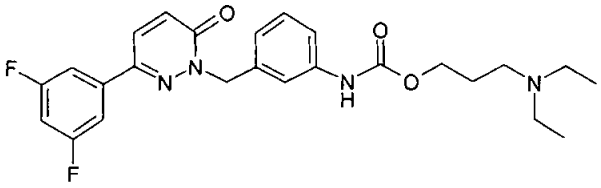
"A90"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, diclorhidrato 
"A91"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, diclorhidrato, clorhidrato 
"A92"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, diclorhidrato 
"A93"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, diclorhidrato

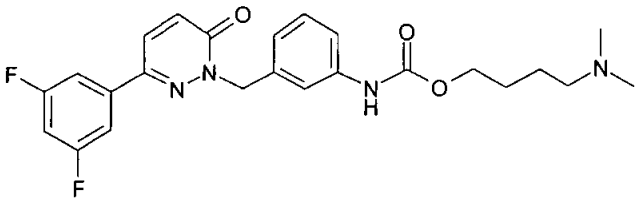
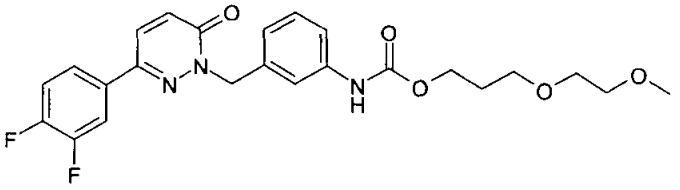
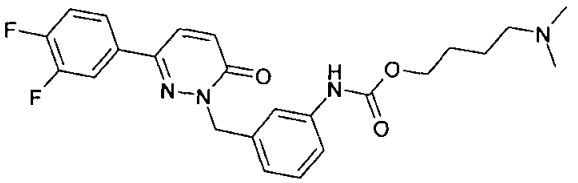
"A94"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-(2-metoxietoxi)etilo 
"A95"	{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, clorhidrato 
"A96"	{3-[3-(3,5-diclorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorhidrato 

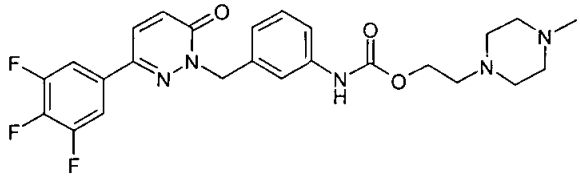
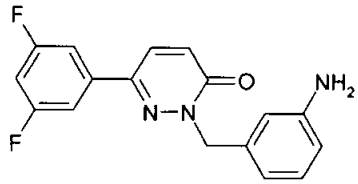
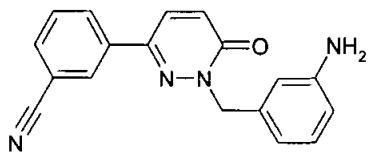
"A97"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-(2-metoxietoxi)etilo 
"A98"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo, clorhidrato 
"A99"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo, clorhidrato
"A100"	{3-[3-(4-cianofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, clorhidrato 

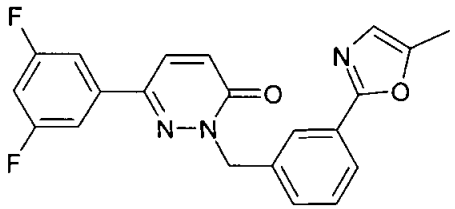
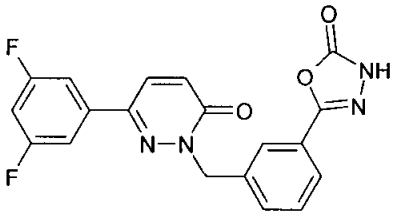
"A101"	{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, diclorhidrato, clorhidrato 
"A102"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 4-dimetilaminobutilo 
"A103"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}fenil}carbamato de 4-(4-metilpiperazin-1-il)butilo, diclorhidrato 

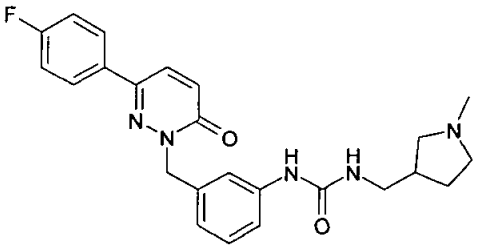
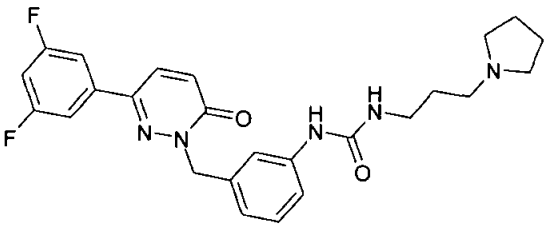
"A104"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 1-metilpiperidin-4-ilmetilo, clorhidrato 
"A105"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo, clorhidrato 
"A106"	1-metil{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de piperidin-3-ilmetilo1-metilpiperidin-3-ilmetilo, clorhidrato 

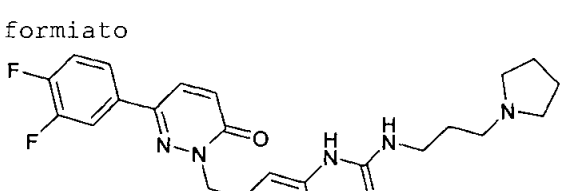
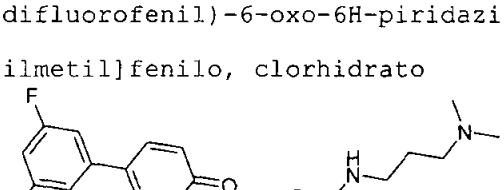
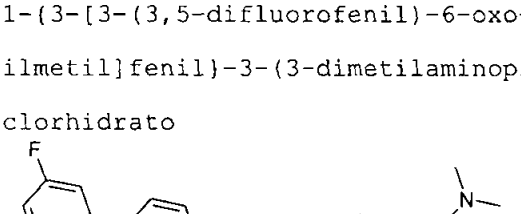
"A107"	{3-[3-(3-cianofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, diclorhidrato 
"A108"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-(2-metoxietoxi)propilo 
"A109"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-dietilaminopropilo, clorhidrato 

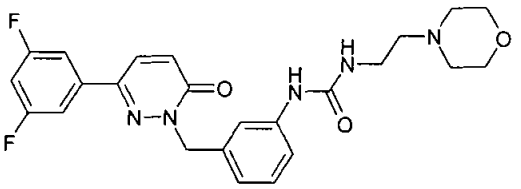
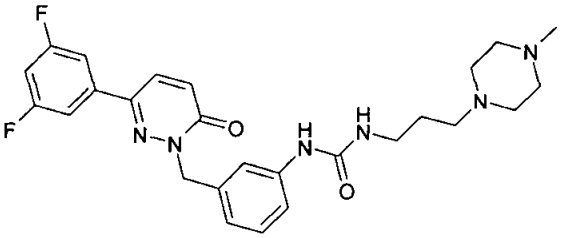
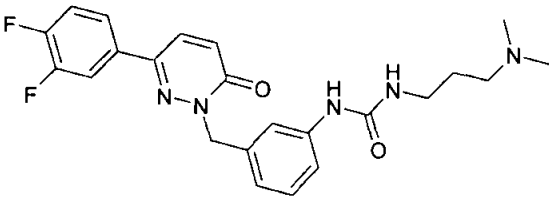
"A110"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 4-dimetilaminobutilo, clorhidrato 
"A111"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-(2-metoxietoxi)propilo 
"A112"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 4-dimetilaminobutilo, clorhidrato 

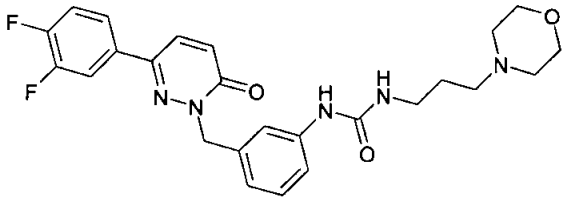
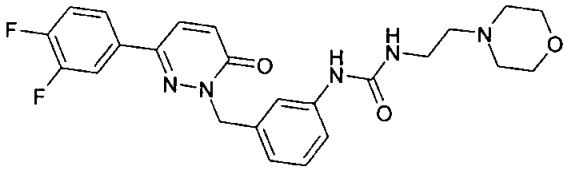
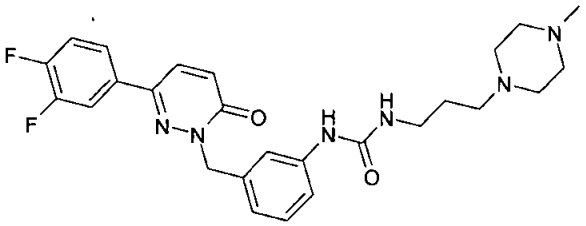
"A113"	{3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, diclorhidrato 
"A114"	2-(3-aminobencil)-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona 
"A115"	2-(3-aminobencil)-6-(3,4-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona
"A116"	2-(3-aminobencil)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-piridazin-3-ona
"A117"	2-(3-aminobencil)-6-(4-fluorofenil)-2H-piridazin-3-ona
"A118"	3-[1-(3-aminobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzonitrilo 
"A119"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-hidroxietilo

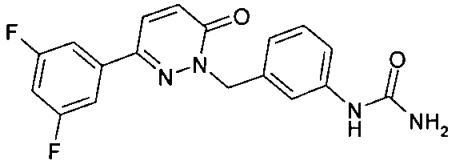
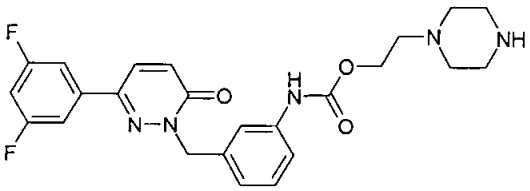
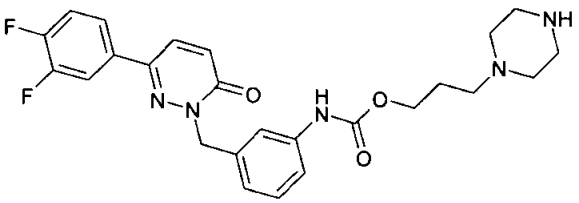
"A120"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-hidroxietilo
"A121"	ácido 3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]benzoico
"A122"	6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-metiloxazol-2-il)-bencil]-2*H*-piridazin-3-ona 
"A123"	6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil]-2*H*-piridazin-3-ona 
"A124"	2-Benzo-1,2,5-tiadiazol-5-ilmetil-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona
"A125"	2-(2-amino-1*H*-bencimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona
"A126"	2-(1H-Benzimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluorofenil)-2*H*-piridazin-3-ona
"A127"	5-[3-(3-Fluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona

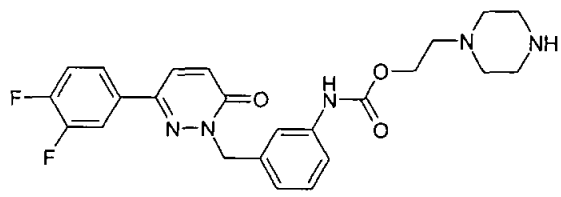
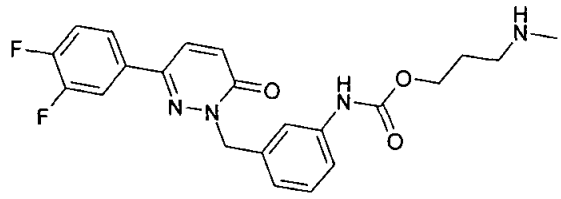
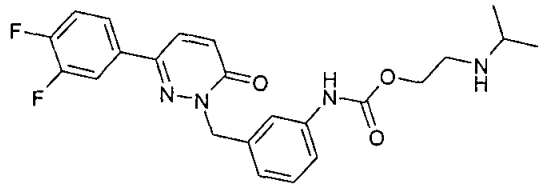
"A128"	6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-hidroxibencil)-2*H*-piridazin-3-ona
"A129"	1-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(3-morfolin-4-ilpropil)urea
"A130"	1-{3-[3-(4-fluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(1-metilpirrolidin-3-ilmetil)urea, clorhidrato 
"A131"	1-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)urea, clorhidrato 

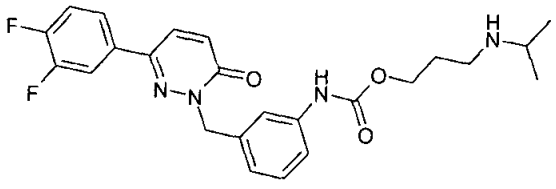
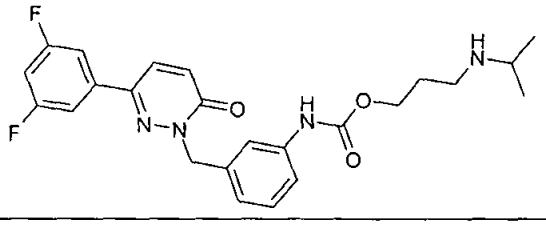
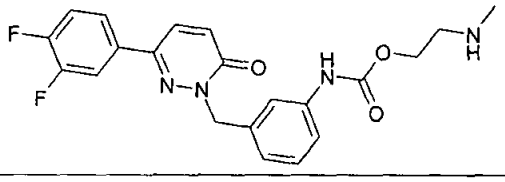
"A132"	1-{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)urea, formiato 
"A133"	(3-dimetilaminopropil)carbamato de 3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenilo, clorhidrato 
"A134"	1-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(3-dimetilaminopropil)urea, clorhidrato 

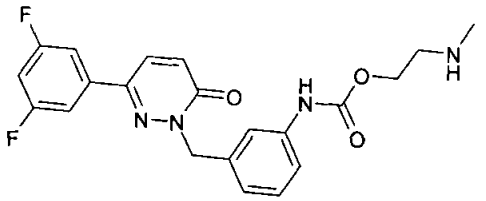
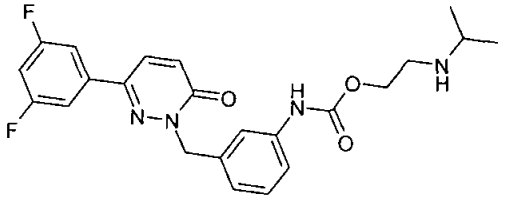
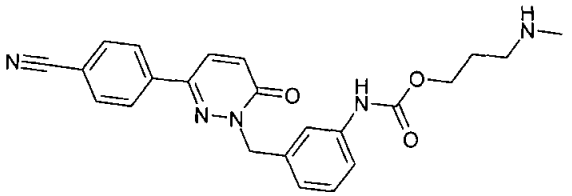
"A135"	1-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(2-morfolin-4-iletil)urea, clorhidrato 
"A136"	1-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]urea, clorhidrato 
"A137"	1-{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(3-dimetilaminopropil)urea, clorhidrato 

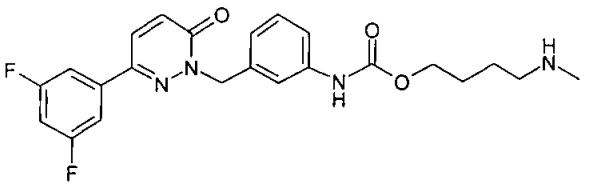
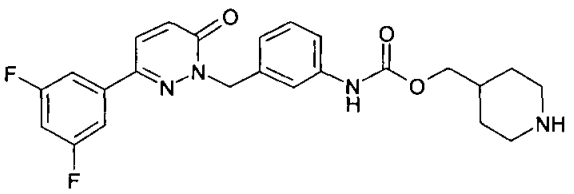
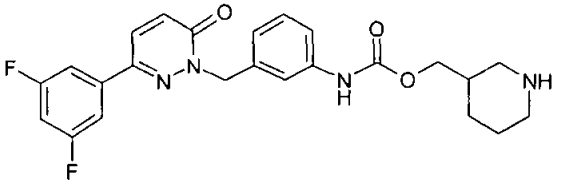
"A138"	1-{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(3-morfolin-4-ilpropil)urea, clorhidrato 
"A139"	1-{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-(2-morfolin-4-iletil)urea, clorhidrato 
"A140"	1-{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]urea, diclorhidrato 

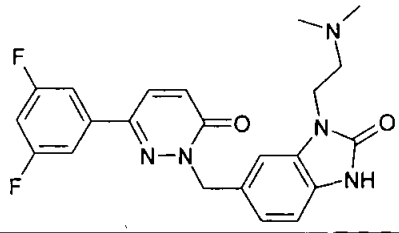
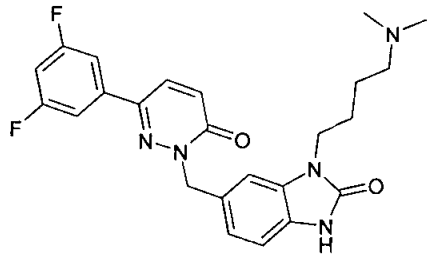
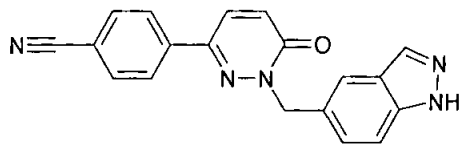
"A141"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]fenil}urea 
"A142"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-metilaminopropilo
"A143"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-piperazin-1-iletilo, diclorhidrato 
"A144"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-piperazin-1-ilpropilo, diclorhidrato 
"A145"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-piperazin-1-ilpropilo, diclorhidrato

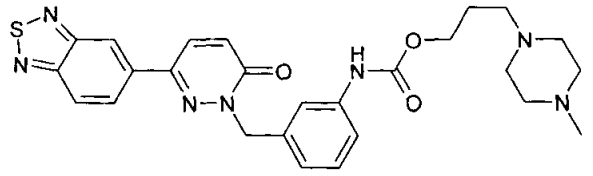
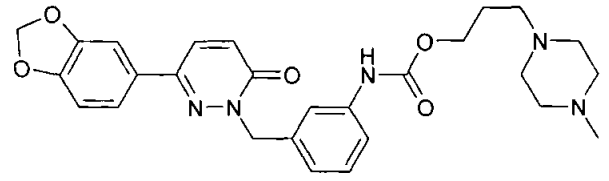
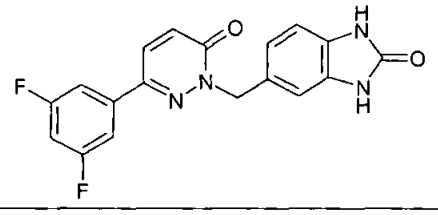
"A146"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-piperazin-1-iletilo, diclorhidrato 
"A147"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-metilaminopropilo, clorhidrato 
"A148"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-isopropilaminoetilo, clorhidrato 

"A149"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-isopropilaminopropilo, clorhidrato 
"A150"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-isopropilaminopropilo, clorhidrato 
"A151"	{3-[3-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-metilaminoetilo, clorhidrato 

"A152"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-metilaminoetilo, clorhidrato 
"A153"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 2-isopropilaminoetilo, clorhidrato 
"A154"	{3-[3-(4-cianofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-metilaminopropilo, clorhidrato 

"A155"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 4-metilaminobutilo, clorhidrato 
"A156"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de piperidin-4-ilmetilo, clorhidrato 
"A157"	{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de piperidin-3-ilmetilo, clorhidrato 
"A158"	6-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]-1-(3-dimetilaminopropil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona

"A159"	6-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]-1-(2-dimetilaminoetil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona, clorhidrato 
"A160"	6-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]-1-(4-dimetilaminobutil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona, clorhidrato 
"A161"	6-(3,5-difluorofenil)-2-(1*H*-indazol-5-ilmetil)-2*H*-piridazin-3-ona
"A162"	4-[1-(1*H*-Indazol-5-ilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzonitrilo 
"A163"	6-(3,5-difluorofenil)-2-(1-oxiquinolin-6-ilmetil)-2*H*-piridazin-3-ona

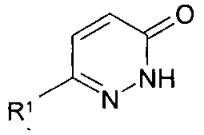
"A164"	6-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]-1*H*-quinolin-2-ona
"A165"	2-(3-amino-1*H*-indazol-5-ilmetil)-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona
"A166"	{3-[3-(3-carbamoilfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo
"A167"	
"A168"	
"A169"	5-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6*H*-piridazin-1-ilmetil]-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona 

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

16. Proceso para la preparación de compuestos de la fór-

mula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-15 y sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



II

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

con un compuesto de la fórmula III

$$R^2\text{-CHL-}R^3 \qquad \text{III},$$

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

L designa Cl, Br, I o un grupo OH libre o reactivamente modificado de modo funcional,

o

b) un radical R^2 se convierte en otro radical R^2 por acilación de un grupo amino,

o

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

y/o

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

17. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la

fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-15 y/o sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o coadyuvantes.

18. Uso de compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-15

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

para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en las que la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de las quinasas desempeña un papel importante.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18 de compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-15 y sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son afectadas por la inhibición de las tirosina quinasas a través de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-15.

20. Uso de acuerdo con la reivindicación 18 para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son afectadas por inhibición de la Met-quinasa a través de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-15.

Gelöscht: nach Anspruch 1

Gelöscht: TIE-2

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

22. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el tumor sólido proviene del grupo de tumores del epitelio escamoso, las vejigas, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el útero, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o el pulmón.

23. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el tumor sólido proviene del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

24. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el tumor sólido proviene del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

25. Uso de acuerdo con la reivindicación 19 ó 20, en donde la enfermedad por tratar es un tumor del sistema sanguíneo e inmune.

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

27. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicacio-

nes 1 a 15 y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

28. Kit compuesto por envases separados de

(a) una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 15 y/o de sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-053936- -00000-0000

Fecha: 2008-05-28 13:46:22 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 328

Industria y Comerci
SUPERINTENDENCI

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

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

COMPLETA [✓] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

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

MPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

a Responsable

cha Hoy 28-08

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 330

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CARDENAS NAVAS DARIO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK PANTENT GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	8 53936
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/010668
	Fecha inicio fase nacional	05/07/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6372
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 15 JUL. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11