



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2164843 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

<i>C07D 401/14 (2006.01)</i>	<i>C07D 405/14 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/501 (2006.01)</i>	<i>C07D 409/14 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/506 (2006.01)</i>	<i>C07D 413/10 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/5355 (2006.01)</i>	<i>C07D 413/14 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/5377 (2006.01)</i>	<i>C07D 417/10 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/55 (2006.01)</i>	<i>C07D 417/14 (2006.01)</i>
<i>A61K 45/06 (2006.01)</i>	<i>C07D 451/06 (2006.01)</i>
<i>C07D 401/10 (2006.01)</i>	<i>C07D 453/02 (2006.01)</i>
<i>C07D 403/10 (2006.01)</i>	
<i>C07D 403/14 (2006.01)</i>	

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.04.20
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.10.29
(86)	Europeisk søknadsnr	08758359.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.04.29
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.03.24
(30)	Prioritet	2007.07.12, DE, 102007032507
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, DE-Tyskland
(72)	Oppfinner	DORSCH, Dieter, Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt, DE-Tyskland STIEBER, Frank, Max-Reger-Strasse 16, 69121 Heidelberg, DE-Tyskland SCHADT, Oliver, Forststrasse 4, 63517 Rodenbach, DE-Tyskland BLAUKAT, Andree, Branichstrasse 9, 69198 Schriesheim, DE-Tyskland
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Pyridazonderivater
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2007/065518

Beskrivelse

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

[0001] Den oppgaven som lå til grunn for oppfinnelsen, var å finne nye forbindelser med verdifulle egenskaper, særlig slike som kunne bli anvendt for fremstillingen av legemidler.

[0002] Foreliggende oppfinnelse omhandler forbindelser og anvendelsen av forbindelser, hvor inhiberingen, reguleringen og/eller moduleringen av signaltransduksjonen av kinaser, særlig tyrosinkinase og/eller serin/treonin-kinaser spiller en rolle, videre farmasøytiske sammensetninger, som inneholder disse forbindelsene, samt anvendelsen av forbindelsene for behandlingen av kinasebetingede sykdommer.

[0003] Foreliggende oppfinnelse omhandler særlig forbindelser og anvendelsen av forbindelser, hvor inhiberingen, reguleringen og/eller moduleringen av signaltransduksjonen av Met-kinase spiller en rolle.

[0004] En av hovedmekanismene som cellereguleringen blir bevirket ved, er transduksjonen av de ekstracellulære signalene over membranen, som i sin tur modulerer biokjemiske ruter i cellen. Protein-fosforylering danner et forløp, som intracellulære signaler kan bli propagert fra molekyl til molekyl over, noe som til slutt resulterer i en cellerespons. Disse signaltransduksjonskaskadene er høyt regulert og overlapper hyppig, slik det også fremgår fra foreliggelsen av mange proteinkinaser og også fosfataser.

Fosforylering av proteiner opptrer overveiende ved serin-, treonin- eller tyrosinrester, og proteinkinaser ble derfor klassifisert etter deres spesifisitet for fosforyleringsstedet, dvs. serin-/ treonin-kinaser og tyrosin-kinaser. Siden fosforylering er en slik vidt utbredt prosess i celler og siden cellefenotypene for en stor del blir påvirket av aktiviteten av disse veiene, blir det for tiden antatt at et antall av sykdomstilstander og/eller lidelser kan føres tilbake på enten avvikende aktivering eller funksjonelle mutasjoner i de molekylære komponentene av kinasekaskader. Følgelig ble karakteriseringen av disse proteinene og forbindelsene, som er i stand til å modulere aktiviteten sin, gitt betydelig oppmerksomhet (oversiktsartikkel se: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

[0005] Rollen til reseptortyrosinkinase Met ved den menneskelige onkogenesen, samt muligheten for inhiberingen av den HGF(hepatocyte growth factor)-avhengige Met-aktiveringen blir beskrevet av S. Berthou et al. i *Oncogene*, bind 23, Nr. 31, sidene 5387-5393 (2004). Inhibitoren SU11274 beskrevet der, en pyrrol-indolin-forbindelse, er potensielt egnet for kreftbekjempelse.

[0006] En annen Met-kinase-inhibitor for kreftterapi er beskrevet av J.G. Christensen et al. i *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55. H. Hov et al. i *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694 (2004) rapporterer om en videre tyrosinkinase-inhibitor for kreftbekjempelsen. Forbindelsen PHA-665752, et indolderivat, er rettet mot HGF-reseptoren c-Met. Videre

blir det der rapportert at HGF og Met bidrar betydelig til den maligne prosessen ved forskjellige kreftformer, så som f.eks. multippelt myelom.

[0007] Syntesen av små forbindelser, som spesifikt inhiberer, regulerer og/eller modulerer signaltransduksjonen for tyrosinkinasene og/eller serin/treonin-kinasene, særlig Met-kinasen, er derfor ønskelig og et mål for foreliggende oppfinnelse.

[0008] Det ble funnet at forbindelsene ifølge oppfinnelsen og deres salter ved god kompatibilitet har svært verdifulle farmakologiske egenskaper.

[0009] Detaljert omhandler foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I, som inhiberer, regulerer og/eller modulerer signaltransduksjonen av Met-kinasen,

sammensetninger som inneholder disse forbindelsene, samt fremgangsmåter for anvendelse derav for behandlingen av Met-kinasebetingede sykdommer og lidelser så som angiogenese, kreft, tumordannelse, -vekst og -spredning, arteriosklerose, øyesykdommer, så som aldersbetinget makula-degenerasjon, koroidal neovaskularisering og diabetisk retinopati, betennelsessykdommer, artritt, trombose, fibrose, glomerulonefritt, nevrodenerering, psoriasis, restenose, sårhelbredelse, transplantatavstøting, metabolske og lidelser i immunsystemet, også autoimmunsykdommer, cirrhose, diabetes og lidelser i blodkarene, derved også instabilitet og gjennomtrengelighet (permeabilitet) og lignende hos pattedyr.

[0010] Faste tumorer, særlig raskt voksende tumorer, kan bli behandlet med Met-kinaseinhibitorer. Til disse faste tumorene hører monocytteleukemi, hjerne-, urogenital-, lymfesystem-, mage-, strupehode- og lungekarsinom, derunder lungeadenokarsinom og småcellet lungekarsinom.

[0011] Foreliggende oppfinnelse retter seg mot fremgangsmåter for regulering, modulering eller inhibering av Met-kinasen for forebyggelsen og/eller behandlingen av lidelser i sammenheng med uregulert eller forstyrret Met-kinase-aktivitet. Særlig kan forbindelsene med formel I også anvendes ved behandlingen av visse kreftformer. Videre kan forbindelsene med formel I bli anvendt, for å ved visse eksisterende kreftkjemoterapier tilveiebringe additive eller synergistiske virkninger, og/eller kan bli anvendt for å gjendanne virksomheten av visse eksisterende kreftkjemoterapier og -bestrålinger.

[0012] Videre kan forbindelsene med formel I bli anvendt for isoleringen og for undersøkelsen av aktiviteten eller ekspresjonen av Met-kinase. Dessuten er de særlig egnet for anvendelsen i diagnostiske metoder for lidelser i sammenheng med uregulert eller forstyrret Met-kinase-aktivitet.

[0013] Det kan bli vist at forbindelsene ifølge oppfinnelsen i en xenotransplantat-tumormodell oppviser en in vivo antiproliferativ virkning. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen blir administrert til en pasient med en hyperproliferativ lidelse, f.eks. for inhiberingen av tumorveksten, for reduksjon av en betennelse som ledsager en lymfoproliferativ lidelse, for inhiberingen av transplantatavstøtningen eller nevrologisk skade på grunn av vevsreparasjon osv. De foreliggende forbindelsene er nyttige for profylaktiske eller

terapeutiske formål. Som anvendt heri, blir begrepet "behandling" anvendt med henvisning til såvel forhindringen av sykdommer som behandlingen av lidelser som allerede eksisterer. Forhindringen av proliferasjon blir oppnådd ved administrasjon av forbindelsene ifølge oppfinnelsen før utvikling av den tydelige sykdommen, f.eks. for
5 forhindringen av tumorveksten, forhindring av metastatisk vekst, reduksjonen av restenoser som ledsager kardiovaskulær kirurgi osv. Som alternativ blir forbindelsene anvendt for behandlingen av vedvarende sykdommer ved stabilisering eller forbedring av de kliniske symptomene til pasienten.

[0014] Verten eller pasienten kan tilhøre enhver pattedyrart, f.eks. en primatart, særlig
10 menneske; gnagere, inkludert mus, rotter og hamstere; kaniner; hester, kyr, hunder, katter osv. Dyremodeller er interessant for eksperimentelle undersøkelser, hvorved de stiller til disposisjon en modell for behandlingen av en sykdom hos mennesker.

[0015] Mottakeligheten for en bestemt celle overfor behandlingen med forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan bli bestemt ved tester in vitro. På typisk måte blir en kultur av
15 cellen kombinert med en forbindelse ifølge oppfinnelsen ved forskjellige konsentrasjoner i en tidsvarighet, som strekker til, for å muliggjøre at de aktive midlene, induserer celledød eller inhiberer migrasjon, vanligvis mellom omtrent én time og én uke. For in vitro testingen kan det bli anvendt kultiverte celler fra en biopsiprøve. De gjenværende levedyktige cellene etter behandlingen blir så talt.

[0016] Dosen varierer avhengig av den anvendte spesifikke forbindelsen, den spesifikke lidelsen, pasientens status osv. På typisk måte er en terapeutisk dose tilstrekkelig, til å
20 betydelig redusere den uønskede cellepopulasjonen i målvevet, mens levedyktigheten til pasienten blir opprettholdt. Behandlingen blir generelt fortsatt til det foreligger en betydelig reduksjon, f.eks. minst ca. 50 % reduksjon av cellelasten og kan bli fortsatt, til
25 det i det vesentlige ikke lenger kan bli påvist noen uønskede celler lenger i kroppen.

[0017] For identifiseringen av en signaloverføringsrute og for påvisningen av vekselvirkninger mellom forskjellige signaloverføringsruter ble det av forskjellige vitenskapsmenn utviklet egnede modeller eller modellsystemer, f.eks. cellekulturmodeller (f.eks. Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) og modeller av transgene dyr (f.eks.
30 White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). For bestemmelsen av bestemte trinn i signaloverføringskaskaden kan det bli benyttet vekselvirkende forbindelser, for å modulere signalet (f.eks. Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også bli anvendt som reagenser for testingen av kinaseavhengige signaloverføringsveier i dyr og/eller cellekulturmodellen eller i de
35 kliniske lidelsene nevnt i denne søknaden.

[0018] Målingen av kinaseaktiviteten er velkjent teknikk for en fagmann. Generiske testsystemer for bestemmelsen av kinaseaktiviteten med substrater, f.eks. Histon (f.eks. Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, sidene 333-338) eller de basiske myelinproteinet er

beskrevet i litteraturen (f.eks. Campos-González, R. og Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, side 14535).

[0019] For identifisering av kinase-inhibitorer er det tilgjengelig forskjellige analyse-systemer. Ved Scintillation-Proximity-analysen (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) og FlashPlate-analysen blir det målt den radioaktive fosforyleringen for et protein eller peptid som substrat med γ ATP. Ved foreliggelsen av en inhibitorisk forbindelse kan det ikke påvises noe eller et redusert radioaktivt signal. Videre er Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) og fluorescenspolarisasjons- (FP-) teknologier nyttige som analyse-metoder (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

[0020] Andre ikke radioaktive ELISA-analyse-metoder anvender spesifikke fosfo-antistoffer (fosfo-AK). Fosfo-AK-et binder bare det fosforylerte substratet. Denne bindingen kan påvises med et andre peroksidasekonjugert anti-saue-antistoff ved kjemiluminescens (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

[0021] Det finnes mange lidelser som ledsager en deregulering av celleproliferasjonen og celledøden (apoptose). De interessante lidelsene inkluderer de følgende lidelsene, er imidlertid ikke begrenset til dem. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er nyttige ved behandlingen av en rekke forskjellige lidelser, hvor det foreligger proliferasjon og/eller migrasjon av glatte muskelceller og/eller betennelsesceller i intimasjiktet til et kar, som resulterer i begrenset blodgjennomstrømning i dette karet, f.eks. ved neointimale okklusive lesjoner. Til interessante okklusive transplantat-kar-sykdommer hører aterosklerose, koronar karsykdom etter transplantasjon, venetransplantatstenose, peri-anastomotisk proteserestenose, restenose etter angioplasti eller stent-plassering og lignende.

TEKNIKKENS STAND

[0022] Andre pyridazinderivater er beskrevet som MET-kinase-inhibitorer i WO 2007/065518.

[0023] Tiadiazinoner er beskrevet i hhv. DE19604388, WO2003/03734 WO2007/057093 og WO2007/057092.

[0024] Dihydropyridazinoner for kreftbekjempelse er beskrevet i WO 03/037349 A1.

[0025] Andre pyridaziner for behandlingen av sykdommer i immunsystemet, iskemiske og inflammatoriske lidelser kjenner man fra EP 1 043 317 A1 og EP 1 061 077 A1.

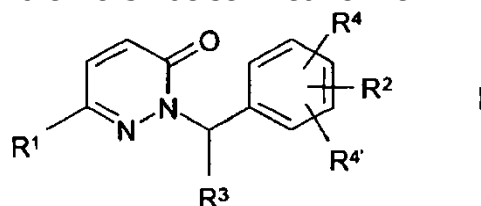
[0026] I EP 0 738 716 A2 og EP 0 711 759 B1 er det beskrevet andre dihydro-pyridazinoner og pyridazinoner som fungicider og insekticider. Andre pyridazinoner er beskrevet som kardiotoniske midler i US 4,397,854.

[0027] I JP 57-95964 er det vist andre pyridazinoner.

[0028] Anvendelsen av andre MET-kinaseinhibitorer for kreftbekjempelsen er beskrevet i WO 2007/075567.

SAMMENFATNING AV OPPFINNELSEN

[0029] Oppfinnelsen omhandler forbindelser med formel I



hvor

5 R^1 betyr Ar eller Het,

R^2 betyr en umettet, mettet eller aromatisk 6-leddet heterocyklus med 1 til 4 N-, O- og/eller S-atomer, som er substituert én-, to- eller tre ganger ved $N=CR^3N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n Het$, $O[C(R^3)_2]_p OR^3$, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$.

10 $O[C(R^3)_2]_n C \equiv C[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n N^+ O^-(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het$, $S[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $S[C(R^3)_2]_n Het$, $NR^3[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_n Het$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het$, $NHCO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCO[C(R^3)_2]_n Het$, $CON(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n NR^3COA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n OR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n Het$, $COHet$, COA , $CH=CH-COOR^3$ og/eller $CH=CH-N(R^3)_2$,

15 R^3 betyr H eller A,

R^4 , $R^{4'}$ i hvert tilfelle uavhengig av hverandre betyr H, Hal, A, OR^3 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$ eller $S(O)_m A$,

Ar betyr usubstituert eller én-, to- eller tre ganger ved Hal, A, $[C(R^3)_2]_n OR^3$, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, $COHet$, Het , $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n Het$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het$, $OCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_n Het$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n Het$ og/eller COA substituert fenyl, naftyl eller bifenyl,

25 Het betyr en én-, to- eller tre-ringformet mettet, umettet eller aromatisk heterocyklus med 1 til 4 N-, O- og/eller S-atomer, som kan være usubstituert eller substituert én-, to-, tre-, fire- eller fem ganger ved Hal, A, $[C(R^3)_2]_n OR^3$, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$ $CO-Het^1$, $[C(R^3)_2]_n Het^1$, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n Het^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_n Het^1$, $CO-Het^1$, CHO , COA , $=S$, $=NH$, $=NA$ og/eller $=O$ (karbonyl-oksygen),

og hvorved et ring-nitrogen kan være oksidert,

Het¹ betyr en én-ring-formet mettet heterocyklus med 1 til 2 N og/eller O-atomer, som kan være substituert én- eller to ganger ved A, OA, OH, Hal og/eller =O (karbonyl-oksygen),

A betyr uforgrenet eller forgrenet alkyl med 1-10 C-atomer, hvori 1-7 H-atomer kan være erstattet ved F og/eller hvori én eller to ikke-naboliggende CH₂-grupper kan være erstattet ved O, NH, S, SO, SO₂ og/eller ved CH=CH-gruppen,

eller

cyklisk alkyl med 3-7 C-atomer,

Hal betyr F, Cl, Br eller I,

m betyr 0, 1 eller 2,

n betyr 0, 1, 2, 3 eller 4,

p betyr 1, 2, 3 eller 4

samt deres farmasøytisk anvendbare derivater, solvater, salter, tautomerer og stereoisomerer, inkludert deres blandinger i alle forhold,

[0030] Gjenstand ifølge oppfinnelsen er også de optisk aktive formene (stereoisomerer), enantiomerene, racematene, diastereomerene samt hydratene og solvatene av disse forbindelsene. Under solvater av forbindelsene blir det forstått avsetninger av inerte løsemiddelmolekyler på forbindelsene, som dannes på grunn av deres gjensidige tiltrekningskraft. Solvater er f.eks. mono- eller dihydrater eller alkoholater.

[0031] Under farmasøytisk anvendbare derivater forstår man f.eks. saltene av forbindelsene ifølge oppfinnelsen men også såkalte prodrug-forbindelser.

[0032] Under prodrug-derivater forstår man forbindelser med formel I som er forandret med f.eks. alkyl- eller acylgrupper, sukkerer eller oligopeptider, som i organismen raskt blir spaltet til de virksomme forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

[0033] Til disse hører også biologisk nedbrytbare polymerderivater av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, slik dette er beskrevet f.eks. i Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

[0034] Uttrykket "virksom mengde" betyr den mengden av et legemiddel eller et farmasøytisk virkestoff, som fremskaffer en biologisk eller medisinsk respons i et vev, system, dyr eller menneske, som f.eks. blir søkt eller tilstrebet av en forsker eller medisiner.

[0035] Utover dette betyr uttrykket "terapeutisk virksom mengde" en mengde, som, sammenlignet med et tilsvarende subjekt som ikke har mottatt denne mengden, har følgende til følge: forbedret helbredende behandling, helbredelse, forhindring eller eliminering av en sykdom, et sykdomsbilde, en sykdomstilstand, en lidelse, en forstyrrelse eller av bivirkninger men også reduksjonen av utviklingen av en sykdom, en lidelse eller en forstyrrelse.

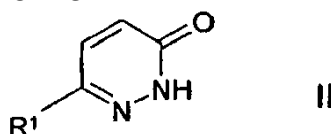
[0036] Betegnelsen "terapeutisk virksom mengde" omfatter også mengdene som er virkningsfulle for å øke den normale fysiologiske funksjonen.

[0037] Gjenstand ifølge oppfinnelsen er også anvendelsen av blandinger av forbindelsene med formel I, f.eks. blandinger av to diastereomerer f.eks. i forholdet 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 eller 1:1000.

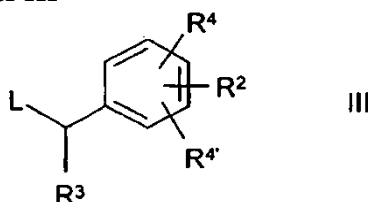
[0038] Spesielt foretrukket handler det derved om blandinger av stereoisomere forbindelser.

[0039] Gjenstand ifølge oppfinnelsen er forbindelsene med formel I og deres salter samt en fremgangsmåte for fremstillingen av forbindelser med formel I ifølge kravene 1-14 samt deres farmasøytisk anvendbare derivater, salter, solvater, tautomerer og stereoisomerer, kjennetegnet ved at man

a) omsetter en forbindelse med formel II



hvor R^1 har betydningen angitt i krav 1, med en forbindelse med formel III



hvor R^2 , R^3 , R^4 og $R^{4'}$ har betydningene angitt i krav 1 og

L betyr Cl, Br, I eller en fri eller reaksjonsdyktig funksjonelt omdannet OH-gruppe, eller

b) omdanner en rest R^2 til en annen rest R^2 , idet man

i) overfører en oksadiazolrest til en pyrimidinylrest,

ii) acylerer eller alkylrer en aminogruppe,

iii) foretrer en hydroksygruppe,

eller

c) at man setter de fri fra et av deres funksjonelle derivater ved behandling med et solvolyserende eller hydrogenolyserende middel,

og/eller

omdanner en base eller syre med formel I til et av dens salter.

[0040] I det fore- og etterstående har restene R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$ betydningene angitt ved formel I, så sant det ikke uttrykkelig er angitt noe annet.

[0041] A betyr alkyl, denne er uforgrenet (lineær) eller forgrenet, og har 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10 C-atomer. A betyr fortrinnsvis metyl, videre etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek.-butyl eller tert.-butyl, videre også pentyl, 1-, 2- eller 3-metylbutyl, 1,1-, 1,2- eller 2,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, heksyl, 1-, 2-, 3- eller 4-metylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- eller 3,3-dimetylbutyl, 1- eller 2-etylbutyl, 1-etyl-1-metylpropyl, 1-etyl-2-metylpropyl, 1,1,2- eller 1,2,2-trimetylpropyl, videre foretrukket f.eks. trifluormetyl.

[0042] A betyr helt spesielt foretrukket alkyl med 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 C-atomer, fortrinnsvis metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek.-butyl, tert.-butyl, pentyl, heksyl, trifluormetyl, pentafluoretyl eller 1,1,1-trifluoretyl.

[0043] Cyklisk alkyl (cykloalkyl) betyr fortrinnsvis cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, 5 cykloheksyl eller cykloheptyl.

[0044] Ar betyr f.eks. o-, m- eller p-tolyl, o-, m- eller p-etylfenyl, o-, m- eller p-propylfenyl, o-, m- eller p-isopropylfenyl, o-, m- eller p-tert.-butylfenyl, o-, m- eller p-hydroksyfenyl, o-, m- eller p-nitrofenyl, o-, m- eller p-aminofenyl, o-, m- eller p-(N-metylamino)-fenyl, o-, m- eller p-(N-metylaminokarbonyl)-fenyl, o-, m- eller p-10 acetamidofenyl, o-, m- eller p-metoksyfenyl, o-, m- eller p-etoksyfenyl, o-, m- eller p-etoksykarbonylfenyl, o-, m- eller p-(N,N-dimetylamino)-fenyl, o-, m- eller p-(N,N-dimetylaminokarbonyl)-fenyl, o-, m- eller p-(N-etylamo)-fenyl, o-, m- eller p-(N,N-dietylamo)-fenyl, o-, m- eller p-fluorfenyl, o-, m- eller p-bromfenyl, o-, m- eller p-klorfenyl, o-, m- eller p-(metyl-sulfonamido)-fenyl, o-, m- eller p-(metylsulfonyl)-fenyl, 15 o-, m- eller p-metylsulfanylfenyl, o-, m- eller p-cyanfenyl, o-, m- eller p-karboksyfenyl, o-, m- eller p-metoksykarbonylfenyl, o-, m- eller p-formylfenyl, o-, m- eller p-acetylfenyl, o-, m- eller p-aminosulfonylfenyl, o-, m- eller p-(morfolin-4-ylkarbonyl)-fenyl, o-, m- eller p-(morfolin-4-ylkarbonyl)-fenyl, o-, m- eller p-(3-okso-morfolin-4-yl)-fenyl, o-, m- eller p-(piperidinyll-karbonyl)-fenyl, o-, m- eller p-[2-(morfolin-4-yl)etoksy]-fenyl, o-, m- eller p-[3-(N,N-dietylamo)propoksy]-fenyl, o-, m- eller p-[3-(3-dietylaminopropyl)-ureido]-fenyl, o-, m- eller p-(3-dietylaminopropoksy-karbonylamino)-fenyl, videre foretrukket 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- eller 3,5-difluorfenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- eller 3,5-diklorfenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- eller 3,5-dibromfenyl, 2,4- eller 2,5-dinitrofenyl, 2,5- eller 3,4-dimetoksyfenyl, 3-nitro-4-klorfenyl, 3-amino-4-klor-, 2-amino-3-klor-, 2-25 amino-4-klor-, 2-amino-5-klor- eller 2-amino-6-klorfenyl, 2-nitro-4-N,N-dimetylamo- eller 3-nitro-4-N,N-dimetyl-aminofenyl, 2,3-diaminofenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- eller 3,4,5-triklorfenyl, 2,4,6-trimetoksyfenyl, 2-hydroksy-3,5-diklorfenyl, p-jodfenyl, 3,6-diklor-4-aminofenyl, 4-fluor-3-klorfenyl, 2-fluor-4-bromfenyl, 2,5-difluor-4-bromfenyl, 3-brom-6-metoksyfenyl, 3-klor-6-metoksyfenyl, 3-klor-4-acetamidofenyl, 3-30 fluor-4-metoksyfenyl, 3-amino-6-metylfenyl, 3-klor-4-acetamidofenyl eller 2,5-dimetyl-4-klorfenyl.

[0045] Ar betyr videre fortrinnsvis usubstituert eller én-, to- eller tre ganger ved A, Hal, CN, $S(O)_m A$, $NR^3 COA$, $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n OR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ og/eller $CONR^3[C(R^3)_2]_n$ Het substituert fenyl, naftyl eller bifenyl.

[0046] Het betyr, uten hensyn til videre substitusjoner, f.eks. 2- eller 3-furyl, 2- eller 3-tienyl, 1-, 2- eller 3-pyrrolyl, 1-, 2, 4- eller 5-imidazolyl, 1-, 3-, 4- eller 5-pyrazolyl, 2-, 4- eller 5-oksazolyl, 3-, 4- eller 5-isoksazolyl, 2-, 4- eller 5-tiazolyl, 3-, 4- eller 5-isotiazolyl, 2-, 3- eller 4-pyridyl, 2-, 4-, 5- eller 6-pyrimidinyl, videre foretrukket 1,2,3-triazol-1-, -4- eller -5-yl, 1,2,4-triazol-1-, -3- eller 5-yl, 1- eller 5-tetrazolyl, 1,2,3-oksadiazol-4- eller -5-

yl, 1,2,4-oksadiazol-3- eller -5-yl, 1,3,4-tiadiazol-2- eller -5-yl, 1,2,4-tiadiazol-3- eller -5-yl, 1,2,3-tiadiazol-4- eller -5-yl, 3- eller 4-pyridazinyl, pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- eller 7-indolyl, 4- eller 5-isoindolyl, indazolyl, 1-, 2-, 4- eller 5-benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- eller 7-benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- eller 7-benzoksazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- eller 7-benz-
 5 isoksazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- eller 7-benzotiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- eller 7-benzisotiazolyl, 4-, 5-, 6- eller 7-benz-2,1,3-oksadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-kinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-isokinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-kinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-kinazolyl, 5- eller 6-kinoksalinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- eller 8-2H-benzo[1,4]oksazinyl, videre foretrukket 1,3-benzodioksol-5-yl, 1,4-benzodioksan-6-yl, 2,1,3-benzotiadiazol-4- eller -5-yl, 2,1,3-
 10 benzoksadiazol-5-yl, aza-bicyklo[3.2.1]oktyl eller dibenzofuranlyl.

[0047] De heterocykliske restene kan også være delvis eller fullstendig hydrert.

[0048] Uten hensyn til videre substitusjoner kan Het altså f.eks. også bety 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- eller -5-furyl, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- eller 5-furyl, tetrahydro-2- eller -3-furyl, 1,3-dioksolan-4-yl, tetrahydro-2- eller -3-tienyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- eller -5-
 15 pyrrolyl, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- eller -5-pyrrolyl, 1-, 2- eller 3-pyrrolidinyl, tetrahydro-1-, -2- eller -4-imidazolyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- eller -5-pyrazolyl, tetrahydro-1-, -3- eller -4-pyrazolyl, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- eller -4-pyridyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- eller -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- eller 4-piperidinyl, 2-, 3- eller 4-morfolinyl, tetrahydro-2-, -3- eller -4-pyranlyl, 1,4-dioksanyl, 1,3-dioksan-2-, -4- eller -5-
 20 yl, heksahydro-1-, -3- eller -4-pyridazinyl, heksahydro-1-, -2-, -4- eller -5-pyrimidinyl, 1-, 2- eller 3-piperazinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- eller -8-kinolyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- eller -8-isokinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- eller 8-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazinyl, videre foretrukket 2,3-metylendioksyfenyl, 3,4-metylendioksyfenyl, 2,3-etylendioksyfenyl, 3,4-etylendioksyfenyl, 3,4-
 25 (difluormetylendioksy)fenyl, 2,3-dihydrobenzofuran-5- eller 6-yl, 2,3-(2-okso-metylendioksy)-fenyl eller også 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioksepin-6- eller -7-yl, videre foretrukket 2,3-dihydrobenzofuranlyl, 2,3-dihydro-2-okso-furanlyl, 3,4-dihydro-2-okso-1H-kinazolyl, 2,3-dihydro-benzoksazolyl, 2-okso-2,3-dihydro-benzoksazolyl, 2,3-dihydro-benzimidazolyl, 1,3-dihydroindol, 2-okso-1,3-dihydro-indol eller 2-okso-2,3-
 30 dihydro-benzimidazolyl.

[0049] Het betyr fortrinnsvis usubstituert eller én-, to-, tre-, fire- eller fem ganger ved A, CHO, COOR³, CON(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet¹, [C(R³)₂]_nOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹ og/eller =O (karbonyl-oksygen) substituert piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, furyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indolyl, benzo[1,3]dioksolyl, indazolyl, azabicyklo[3.2.1]oktyl, aza-bicyklo[2.2.2]oktyl, imidazolidinyl, azepanyl eller benzo[2.1.3]tiadiazolyl, og hvorved et ring-nitrogen kan være oksidert.

[0050] Het¹ betyr fortrinnsvis usubstituert eller én- eller to ganger ved A og/eller =O (karbonyl-oksygen) substituert pyrrolidin, piperidin, piperazin eller morfolin.

[0051] R¹ betyr fortrinnsvis Ar eller benzo[2.1.3]tiadiazolyl.

[0052] Den umettede, mettede eller aromatiske 6-leddede heterocyklus med 1 til 4 N- og/eller O-atomer i betydningen for R² har f.eks. følgende betydninger pyrimidin, pyridazin, pyridin, [1,3]oksazinan, morfolin, piperidin, piperazin, 1,4-dihydropyridin, 1,2,3,4-tetrahydro-6-pyridin, tetrahydropyran, 1,4-dioksan, 1,3-dioksan, heksahydropyridazin eller heksahydropyrimidin.

[0053] R² betyr fortrinnsvis én-, to- eller tre ganger ved N=CR³N(R³)₂, CN, COOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_pOR³, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nC≡C[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nN⁺O⁻(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NR³[C(R³)₂]_nHet, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nHet, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nNR³COOA, CONR³(C(R³)₂)_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nHet, COHet, CH=CH-COOR³ og/eller CH=CH-N(R³)₂ substituert pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridinyl, [1,3]oksazinanyl, morfolinyl, piperidinyl eller piperazinyl.

[0054] R³ betyr fortrinnsvis H, metyl, etyl eller propyl.

[0055] R⁴, R^{4'} betyr fortrinnsvis H.

[0056] Hal betyr fortrinnsvis F, Cl eller Br, men også I, spesielt foretrukket F eller Cl.

[0057] For hele oppfinnelsen gjelder, at samtlige rester, som opptrer flere ganger, kan være like eller forskjellige, dvs. er uavhengige av hverandre.

[0058] Forbindelsene med formel I kan ha ett eller flere chirale sentere og forekommer derfor i forskjellige stereoisomere former. Formel I omslutter alle disse formene.

[0059] Tilsvarende er gjenstand ifølge oppfinnelsen særlig de forbindelsene med formel I, hvor minst én av de nevnte restene har en av de tidligere angitte foretrukne betydningene. Enkelte foretrukne grupper av forbindelser kan bli uttrykt ved de følgende delformlene Ia til II, som tilsvarer Formel I og hvori de ikke nærmere betegnede restene har betydningen angitt ved formel I, hvori imidlertid

i Ia betyr R² en umettet, mettet eller aromatisk 6-leddet heterocyklus med 1 til 4 N- og/eller O-atomer, som er substituert én-, to- eller tre ganger ved N=CR³N(R³)₂, CN, COOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_pOR³, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nC≡C[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nN⁺O⁻(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NR³[C(R³)₂]_nHet, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nHet, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nNR³COOA, CONR³[C(R³)₂]_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nHet, COHet, CH=CH-COOR³ og/eller CH=CH-N(R³)₂,

i Ib betyr Ar usubstituert eller én-, to- eller tre ganger ved A, Hal, CN,

		$S(O)_m A$, NR^3COA , $CON(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ og/eller $CONR^3[C(R^3)_2]_n$ Het substituert fenyl, naftyl eller bifenyl,
i Ic	betyr R^4 , $R^{4'}$	H;
i Id	betyr Het	en én-, to- eller tre-ringformet mettet, umettet eller aromatisk heterocyklus med 1 til 4 N-, O- og/eller S-atomer, som er usubstituert eller kan være substituert én-, to-, tre-, fire- eller fem ganger ved A, CHO , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ og/eller $=O$ (karbonyl-oksigen), og hvorved et ring-nitrogen kan være oksidert,
i Ie	betyr Het^1	en én-ring-formet mettet heterocyklus med 1 til 2 N- og/eller O-atomer, som kan være substituert én- eller to ganger ved A og/eller $=O$ (karbonyl-oksigen),
i If	betyr A	uforgrenet eller forgrenet alkyl med 1-8 C-atomer, hvori 1-7 H-atomer kan være erstattet med F og/eller Cl,
i Ig	betyr R^1	Ar eller benzo[2.1.3]tiadiazolyl;
i Ih	betyr R^3	H, metyl, etyl eller propyl,
i Ii	betyr R^2	én-, to- eller tre ganger ved $N=CR^3N(R^3)_2$, CN , $COOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_pOR^3$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nC\equiv C[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nN^+O^-(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nHet$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nNR^3COOA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $COHet$, $CH=CH-COOR^3$ og/eller $CH=CH-N(R^3)_2$ substituert pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridinyl, [1,3]oksazinanyl, morfolinyl, piperidinyl eller piperazinyl,
i Ij	betyr Het	usubstituert eller én-, to-, tre-, fire- eller fem ganger ved A, CHO , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ og/eller $=O$ (karbonyl-oksigen) substituert piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, furyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indolyl, benzo[1,3]dioksolyl, indazolyl, aza-bicyklo[3.2.1]oktyl, aza-bicyklo[2.2.2]oktyl, imidazolidinyl, azepanyl eller benzo[2.1.3]tiadiazolyl, og hvorved et ring-nitrogen kan være

		oksidert,
i Ik	betyr Het ¹	usubstituert eller én- eller to ganger ved A og/eller =O (karbonyl-oksygen) substituert pyrrolidin, piperidin, piperazin eller morfolin,
i Il	betyr R ¹ R ²	Ar eller Het, betyr én-, to- eller tre ganger ved N=CR ³ N(R ³) ₂ , CN, COOR ³ , [C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ , [C(R ³) ₂] _n Het, O[C(R ³) ₂] _p OR ³ , O[C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ , O[C(R ³) ₂] _n C≡C[C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ , O[C(R ³) ₂] _n N ⁺ O ⁻ (R ³) ₂ , O[C(R ³) ₂] _n Het, NR ³ [C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ , NR ³ [C(R ³) ₂] _n Het, [C(R ³) ₂] _n NHCO[C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ , [C(R ³) ₂] _n NHCO[C(R ³) ₂] _n Het, CONR ³ [C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ , CONR ³ [C(R ³) ₂] _n NR ³ COOA, CONR ³ [C(R ³) ₂] _n OR ³ , CONR ³ [C(R ³) ₂] _n Het, COHet, CH=CH-COOR ³ og/eller CH=CH-N(R ³) ₂ substituert pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridinyl, [1,3]oksazinanyl, morfolinyl, piperidinyl eller piperazinyl,
	R ³	betyr H, metyl, etyl eller propyl,
	R ⁴ , R ^{4'}	betyr H,
	Ar	betyr usubstituert eller én-, to- eller tre ganger ved A, Hal, CN, S(O) _m A, NR ³ COA, CON(R ³) ₂ , O(C(R ³) ₂) _n -N(R ³) ₂ , [C(R ³) ₂] _n OR ³ , CONR ³ [C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ og/eller CONR ³ [C(R ³) ₂] _n Het substituert fenyl, naftyl eller bifenyl,
	Het	betyr usubstituert eller én-, to-, tre-, fire- eller fem ganger ved A, CHO, COOR ³ , CON(R ³) ₂ , [C(R ³) ₂] _n Het ¹ [C(R ³) ₂] _n OR ³ , [C(R ³) ₂] _n N(R ³) ₂ , O[C(R ³) ₂] _n Het ¹ og/eller =O (karbonyl-oksygen) substituert piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, furyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indolyl, benzo[1,3]dioksolyl, indazolyl, aza-bicyklo[3.2.1]oktyl, aza-bicyklo[2.2.2]oktyl, imidazolidinyl, azepanyl eller benzo[2.1.3]tiadiazolyl, og hvorved et ring-nitrogen kan være oksidert,
	Het ¹	betyr usubstituert eller én- eller to ganger ved A og/eller =O (karbonyloksygen) substituert pyrrolidin, piperidin, piperazin eller morfolin,
	A	betyr uforgrenet eller forgrenet alkyl med 1-8 C-atomer, hvori 1-7 H-atomer kan være erstattet ved F og/eller Cl,
	Hal	betyr F, Cl, Br eller I,

m	betyr 0, 1 eller 2,
n	betyr 0, 1, 2, 3 eller 4,
p	betyr 1, 2, 3 eller 4

samt deres farmasøytisk anvendbare derivater, salter, solvater, tautomerer og stereoisomerer, inkludert deres blandinger i alle forhold.

[0060] Forbindelsene med formel I og også utgangsstoffene for deres fremstilling blir for øvrig fremstilt ifølge fremgangsmåter kjent i seg selv, slik de er beskrevet i litteraturen (f.eks. i standardverkene så som Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), og det under reaksjonsbetingelser, som er kjent og egnet for de nevnte omsetningene. Derved kan man også gjøre nytte av kjente varianter som ikke er nærmere omtalt her.

[0061] Utgangsforbindelsene med formlene II og III er som regel kjent. Er de nye, så kan de imidlertid bli fremstilt ifølge fremgangsmåter kjent i seg selv.

[0062] De anvendte pyridazinoner med formel II blir, når de ikke er tilgjengelige i handel, som regel fremstilt ifølge W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.

[0063] Forbindelser med formel I kan fortrinnsvis bli oppnådd, idet man omsetter en forbindelse med formel II med en forbindelse med formel III.

[0064] I forbindelsene med formel III betyr L fortrinnsvis Cl, Br, I eller en fri eller en reaksjonsdyktig omdannet OH-gruppe så som f.eks. en aktivert ester, et imidazolid eller alkylsulfonyloksy med 1-6 C-atomer (foretrukket metylsulfonyloksy eller trifluormetylsulfonyloksy) eller arylsulfonyloksy med 6-10 C-atomer (foretrukket fenyl- eller p-tolylsulfonyloksy).

[0065] Omsetningen skjer som regel i nærvær av et syrebindende middel fortrinnsvis en organisk base så som DIPEA, trietylamin, dimetylanilin, pyridin eller kinolin.

[0066] Også tilsatsen av et alkali- eller jordalkalimetall-hydroksid, -karbonat eller -bikarbonat eller et annet salt av en svak syre av alkali- eller jordalkalimetallene, fortrinnsvis av kalium, natrium, kalsium eller cesium kan være gunstig.

[0067] Reaksjonstiden ligger alt etter de anvendte betingelsene mellom noen minutter og 14 dager, reaksjonstemperaturen mellom omkring -30° og 140°, vanligvis mellom -10° og 90°, særlig mellom omkring 0° og omkring 70°.

[0068] Som inert løsemiddel er det egnet med f.eks. hydrokarboner så som heksan, petroleter, benzen, toluen eller xylen; klorerte hydrokarboner så som trikloretylen, 1,2-dikloreten, karbontetraklorid, kloroform eller diklormetan; alkoholer så som metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol eller tert.-butanol; eter så som dietyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran (THF) eller dioksan; Glykoleter så som etylenglykolmonometyl- eller -monoetyleter (metylglykol eller etylglykol), etylenglykoldimetyleter (diglyme); ketoner så som aceton eller butanon; amider så som acetamid, dimetylacetamid eller dimetylformamid (DMF); Nitriler så som acetonitril; sulfoksider så som dimethylsulfoksid (DMSO); karbondisulfid; karboksylsyrer så som maursyre eller eddiksyre;

nitroforbindelser så som nitrometan eller nitrobenzen; estere så som etylacetat eller blandinger av de nevnte løsemidlene.

[0069] Spesielt foretrukket er acetonitril, diklormetan og/eller DMF.

[0070] Fortrinnsvis skjer omsetningen av en forbindelse med formel II med en forbindelse med formel III, hvori L betyr OH, i en Mitsunobu-reaksjon ved tilsats av f.eks. trifenylfosfin og et dialkylazodikarboksylat. Som løsemiddel er THF foretrukket.

[0071] Det er videre mulig, å omdanne en forbindelse med formel I til en annen forbindelse med formel I, f.eks. idet man reduserer nitrogrupper (for eksempel ved hydrering av en Raney-nikkel eller Pd-kull i et inert løsemiddel så som metanol eller etanol) til aminogrunder.

[0072] Videre kan man acylere frie aminogrunder på vanlig måte med et syreklorid eller -anhydrid eller alkylere med et usubstituert eller substituert alkylhalogenid, hensiktsmessig i et inert løsemiddel så som diklormetan eller THF og /eller i nærvær av en base så som trietylamin eller pyridin ved temperaturer mellom -60 og +30°.

[0073] Forbindelsene med formlene I kan videre bli oppnådd, idet man frigir dem fra deres funksjonelle derivater ved solvolyse, særlig hydrolyse, eller ved hydrogenolyse.

[0074] Foretrukne utgangsstoffer for solvolysen eller hydrogenolysen er slike, som istedenfor én eller flere frie amino- og/eller hydroksygrupper inneholder tilsvarende beskyttede amino- og/eller hydroksygrupper, fortrinnsvis slike, som istedenfor ett H-atom, som er forbundet med et N-atom, bærer en aminobeskyttelsesgruppe, f.eks. slike, som tilsvarer formel I, men istedenfor en NH₂-gruppe inneholder en NHR'-gruppe (hvori R' betyr en aminobeskyttelsesgruppe, f.eks. BOC eller CBZ).

[0075] Videre er utgangsstoffer foretrukket, som istedenfor H-atomet i en hydroksygruppe bærer en hydroksybeskyttelsesgruppe, f.eks. slike, som tilsvarer formel I, men istedenfor en hydroksyfenylgruppe inneholder en R''O-fenylgruppe (hvori R'' betyr en hydroksybeskyttelsesgruppe). Det kan også foreligge flere - like eller forskjellige - beskyttede amino- og/eller hydroksygrupper i molekylet av utgangsstoffet. I tilfelle de foreliggende beskyttelsesgruppene er forskjellige fra hverandre, kan de i mange tilfeller bli selektivt avspaltet.

[0076] Uttrykket "Aminobeskyttelsesgruppe" er allment kjent og refererer til grupper, som er egnet til å beskytte en aminogruppe mot kjemiske omsetninger (å blokkere), som imidlertid lett kan fjernes, etter at den ønskede kjemiske reaksjonen er gjennomført på andre steder i molekylet. Typisk for slike grupper er særlig usubstituerte eller substituerte acyl-, aryl-, aralkoksymetyl- eller aralkylgrupper. Siden aminobeskyttelsesgruppene blir fjernet etter den ønskede reaksjonen (eller reaksjonsrekken), er deres type og størrelse for øvrig ikke kritisk; foretrukket blir likevel slike med 1-20, særlig 1-8 C-atomer. Uttrykket "acylgruppe" skal i sammenheng med foreliggende fremgangsmåte oppfattes i den videste betydningen. Den omslutter acylgrupper avledet fra alifatiske, aralifatiske, aromatiske eller heterocykliske karboksylsyrer eller sulfonsyrer samt særlig alkoksykarbonyl-,

aryloksykarbonyl- og fremfor alt aralkoksykarbonylgrupper. Eksempler på slike acylgrupper er alkanoyl så som acetyl, propionyl, butyryl; aralkanoyl så som fenylacetyl; aroyl så som benzoyl eller toluyll; aryloksyalkanoyl så som POA; alkoksykarbonyl så som metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, 2,2,2-trikloretoksykarbonyl, BOC, 2-jodetoksy-

5 karbonyl; aralkyloksykarbonyl så som CBZ ("karbobenzoksy"), 4-metoksybenzyloksykarbonyl, FMOC; arylsulfonfyl så som Mtr, Pbf eller Pmc. Foretrukne aminobeskyttelsesgrupper er BOC og Mtr, videre CBZ, Fmoc, benzyl og acetyl.

[0077] Uttrykket "hydroksybeskyttelsesgruppe" er likeledes allment kjent og refererer til grupper, som er egnet til å beskytte en hydroksygruppe mot kjemiske omsetninger, som

10 imidlertid lett kan fjernes, etter at den ønskede kjemiske reaksjonen er blitt gjennomført på andre steder i molekylet. Typisk for slike grupper er de oven nevnte usubstituerte eller substituerte aryl-, aralkyl- eller acylgruppene, videre også alkylgrupper. Naturen og størrelsen til hydroksy-beskyttelsesgruppene er ikke kritisk, siden de igjen blir fjernet etter den ønskede kjemiske reaksjonen eller reaksjonsrekken; foretrukket er grupper med

15 1-20, særlig 1-10 C-atomer. Eksempler på hydroksybeskyttelsesgrupper er bl.a. tert.-butoksykarbonyl, benzyl, p-nitrobenzoyl, p-toluensulfonfyl, tert.-butyl og acetyl, hvorved benzyl og tert.-butyl er spesielt foretrukket. COOH-gruppene i asparaginsyre og glutaminsyre blir foretrukket beskyttet i form av deres tert.-butylester (f.eks. Asp(OBut)).

[0078] Frigivelsen av forbindelsene med formel I fra deres funksjonelle derivater lykkes -

20 alt etter den benyttede beskyttelsesgruppen - f.eks. med sterke syrer, hensiktsmessig med TFA eller perklorisyre, men også med andre sterke uorganiske syrer så som saltsyre eller svovelsyre, sterke organiske karboksylsyre så som trikloreddiksyre eller sulfonsyrer så som benzen- eller p-toluensulfonsyre. Nærværet av et ytterligere inert løsemiddel er mulig, men ikke alltid nødvendig. Som inerte løsemiddel er det fortrinnsvis egnet med

25 organiske, for eksempel karboksylsyre så som eddiksyre, eter så som tetrahydrofuran eller dioksan, amider så som DMF, halogenerte hydrokarboner så som diklormetan, videre også alkoholer så som metanol, etanol eller isopropanol, samt vann. Videre er det aktuelt med blandinger av de tidligere nevnte løsemidler. TFA blir fortrinnsvis anvendt i overskudd uten tilsats av et ytterligere løsemiddel, perklorisyre i form av en blanding av

30 eddiksyre og 70 % perklorisyre i forholdet 9:1. Reaksjonstemperaturene for spaltingen ligger hensiktsmessig mellom omkring 0 og omkring 50°, fortrinnsvis arbeider man mellom 15 og 30° (romtemperatur).

[0079] Gruppene BOC, OBut, Pbf, Pmc og Mtr kan f.eks. foretrukket bli avspaltet med TFA i diklormetan eller med omkring 3 til 5n HCl i dioksan ved 15-30°, FMOC-gruppen

35 med en omkring 5- til 50 % løsning av dimetylamin, dietylamin eller piperidin i DMF ved 15-30°.

[0080] Tritylgruppen blir anvendt for beskyttelsen av aminosyrene histidin, asparagin, glutamin og cystein. Avspaltingen skjer, alt etter ønsket sluttprodukt, med TFA/10 % tiofenol, hvorved tritylgruppen blir avspaltet fra alle nevnte aminosyrene, ved

anvendelsen av TFA/anisol eller TFA/tioanisol blir bare tritylgruppen av His, Asn og Gln avspaltet, mens de forblir på Cys-sidekjeden. Pbf (Pentametylbenzofuranyl)-gruppen blir anvendt for beskyttelsen av Arg. Avspaltingen skjer f.eks. med TFA i diklormetan.

[0081] Hydrogenolytisk fjernbare beskyttelsesgrupper (f.eks. CBZ eller benzyl) kan f.eks. bli avspaltet ved behandling med hydrogen i nærvær av en katalysator (f.eks. en edelmetallkatalysator så som palladium, hensiktsmessig på en bærer så som kull). Som løsemiddel er det derved egnet med de angitt over, særlig f.eks. alkoholer så som metanol eller etanol eller amider så som DMF. Hydrogenolysen blir som regel gjennomført ved temperaturer mellom omkring 0 og 100° og trykk mellom omkring 1 og 200 bar, foretrukket ved 20-30° og 1-10 bar. En hydrogenolyse av CBZ-gruppen lykkes f.eks. godt på 5 til 10 % Pd/C i metanol eller med ammoniumformiat (istedenfor hydrogen) på Pd/C i metanol/DMF ved 20-30°.

Farmasøytiske salter og andre former

[0082] De nevnte forbindelsene ifølge oppfinnelsen lar seg anvende i deres endelige ikke-saltform. På den andre siden omfatter foreliggende oppfinnelse også anvendelsen av disse forbindelsene i form av deres farmasøytisk ubetenkelige salter, som kan bli avledet fra forskjellige organiske og uorganiske syrer og baser ifølge faglig kjente fremgangsmåter. Farmasøytisk ubetenkelige saltformer av forbindelsene med formel I blir for den største delen konvensjonelt fremstilt. Så sant forbindelsen med formel I inneholder en karboksylsyregruppe, lar et av dens egnede salter seg danne ved det, at man omsetter forbindelsen med en egnet base til det tilsvarende baseaddisjonssaltet. Slike baser er for eksempel alkalimetallhydroksider, derunder kaliumhydroksid, natriumhydroksid og litiumhydroksid; jordalkalimetallhydroksider så som bariumhydroksid og kalsiumhydroksid; alkalimetallalkoholater, f.eks. kaliummetanolat og natriumpropanolat; samt forskjellige organiske baser så som piperidin, dietanolamin og N-metylglutamin. Aluminiumsaltene av forbindelsene med formel I hører likeledes til disse. Ved bestemte forbindelser med formel I lar det seg danne syreaddisjonssalter ved det, at man behandler disse forbindelsene med farmasøytisk ubetenkelige organiske og uorganiske syrer, f.eks. hydrogenhalogenider så som hydrogenklorid, hydrogenbromid eller hydrogenjodid, andre mineralsyrer og deres tilsvarende salter så som sulfat, nitrat eller fosfat og lignende samt alkyl- og monoarylsulfonater så som etansulfonat, toluensulfonat og benzensulfonat, samt andre organiske syrer og deres tilsvarende salter så som acetat, trifluoracetat, tartrat, maleat, succinat, citrat, benzoat, salisylat, askorbat og lignende. Tilsvarende hører til farmasøytisk ubetenkelige syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel I de følgende: acetat, adipat, alginat, arginat, aspartat, benzoat, benzensulfonat (besylat), bisulfat, bisulfitt, bromid, butyrat, kamferat, kamfersulfonat, kaprylat, klorid, klorbenzoat, citrat, cyklopentanpropionat, diglukonat, dihydrogenfosfat, dinitrobenzoat, dodekylsulfat, etansulfonat, fumarat, galakterat (fra slimsyre), galakturonat, glukohheptanoat, glukonat,

glutamat, glycerofosfat, hemisuccinat, hemisulfat, heptanoat, heksanoat, hippurat, hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroksyetansulfonat, jodid, isetionat, isobutytrat, laktat, laktobionat, malat, maleat, malonat, mandelat, metafosfat, metansulfonat, metylbenzoat, monohydrogenfosfat, 2-naftalinsulfonat, nikotinat, nitrat, oksalat, oleat, pamoat, pektinat, persulfat, fenylacetat, 3-fenylpropionat, fosfat, fosfonat, ftalat, noe som likevel ikke utgjør noen begrensning.

[0083] Videre teller til basesaltene av forbindelsene ifølge oppfinnelsen aluminium-, ammonium-, kalsium-, kobber-, jern(III)-, jern(II)-, litium-, magnesium-, mangan(III)-, mangan(II), kalium-, natrium- og sinksalter, som likevel ikke skal utgjøre noen begrensning. Foretrukket blant de oven nevnte saltene er ammonium; alkalimetallsaltene natrium og kalium, samt jordalkalimetalsaltene av kalsium og magnesium. Til salter av forbindelser med formel I, som lar seg avlede fra farmasøytisk ubetenkelige organiske ikke-toksiske baser, teller salter av primære, sekundære og tertiære aminer, substituerte aminer, derunder også naturlig forekommende substituerte aminer, cykliske aminer samt basiske ionebytterharpikser, f.eks. arginin, betain, koffein, klorprocain, kolin, N,N'-dibenzyletylendiamin (benzatin), dicykloheksylamin, dietanolamin, dietylamin, 2-dietylamin, 2-dimetylamin, 2-dimetylamin, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorfolin, N-etylpiiperidin, glukamin, glukosamin, histidin, hydrabamin, iso-propylamin, lidokain, lysin, meglumin, N-metyl-D-glukamin, morfolin, piperazin, piperidin, polyaminharpikser, prokain, purin, teobromin, trietanolamin, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin samt tris-(hydroksymetyl)-metylamin (trometamin), noe som likevel ikke skulle representere noen begrensning.

[0084] Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse, som inneholder basiske nitrogenholdige grupper, lar seg kvaternisere med midler så som (C₁-C₄) alkylhalogenider, f.eks. metyl-, etyl-, isopropyl- og tert.-butylklorid, -bromid og -jodid; di(C₁-C₄)alkylsulfater, f.eks. dimetyl-, dietyl- og diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)alkylhalogenider, f.eks. dekyl-, dodekyl-, lauryl-, myristyl- og stearylchlorid, -bromid og -jodid; samt aryl-(C₁-C₄)alkylhalogenider, f.eks. benzylklorid og fenetylbromid. Med slike salter kan det bli fremstilt såvel vann- som også oljeløselige forbindelser ifølge oppfinnelsen.

[0085] Til de oven nevnte farmasøytiske saltene, som er foretrukket, teller acetat, trifluoracetat, besylat, citrat, fumarat, glukonat, hemisuccinat, hippurat, hydroklorid, hydrobromid, isetionat, mandelat, meglumin, nitrat, oleat, fosfonat, pivalat, natriumfosfat, stearat, sulfat, sulfosalicylat, tartrat, tiomalat, tosylat og trometamin, noe som likevel ikke skulle representere noen begrensning.

[0086] Spesielt foretrukket er hydroklorid, dihydroklorid, hydrobromid, maleat, mesylat, fosfat, sulfat og succinat.

[0087] Syreaddisjonssaltene av basiske forbindelser med formel I blir fremstilt ved det, at man bringer den frie baseformen i kontakt med en tilstrekkelig mengde av den ønskede syren, hvorved man på vanlig måte fremstiller saltet. Den frie basen lar seg regenerere på

vanlig måte ved å bringe saltformen i kontakt med en base og isolering a den frie basen. Den frie baseformen skiller seg på en viss måte fra dens tilsvarende saltformer med referanse til bestemte fysikalske egenskaper så som løselighet i polare løsemidler; innen rammen av oppfinnelsen tilsvare saltene likevel forøvrig deres respektive frie

5 baseformer.

[0088] Som nevnt blir de farmasøytisk ubetenkelige baseaddisjonssalter av forbindelsene med formel I dannet med metaller eller aminer så som alkalimetaller og jordalkalimetaller eller organiske aminer. Foretrukne metaller er natrium, kalium, magnesium og kalsium. Foretrukne organiske aminer er N,N'-dibenzyletylendiamin, klorprokain, kolin,

10 dietanolamin, etyldiamin, N-metyl-D-glukamin og prokain.

[0089] Baseaddisjonssaltene av sure forbindelser ifølge oppfinnelsen blir fremstilt ved det, at man bringer den frie syreformen i kontakt med en tilstrekkelig mengde av den ønskede basen, hvorved man fremstiller saltet på vanlig måte. Den frie syren lar seg regenerere på vanlig måte ved å bringe saltformen i kontakt med en syre og isolering av

15 den frie syren. Den frie syreformen skiller seg i en viss betydning fra dens tilsvarende saltformer med referanse til bestemte fysikalske egenskaper så som løselighet i polare løsemidler; innen rammen av oppfinnelsen tilsvare saltene likevel for øvrig deres respektive frie syreformer.

[0090] Inneholder en forbindelse ifølge oppfinnelsen mer enn én gruppe, som kan danne slike farmasøytisk ubetenkelige salter, så omfatter oppfinnelsen også flerdoble salter. Til de typiske flerdoble saltformene teller for eksempel bitartrat, diacetat, difumarat, dimeglumin, difosfat, dinatrium og trihydroklorid, noe som likevel ikke skulle representere noen begrensning.

20

[0091] Med henblikk på det sagt over ser man at med uttrykket "farmasøytisk ubetenkelig salt" i den foreliggende sammenhengen skal en forstå et virkestoff, som inneholder en forbindelse med formel I i form av ett av dens salter, særlig da, når denne saltformen gir virkestoffet forbedrede farmakokinetiske egenskaper sammenlignet med den frie formen av virkestoffet eller en hvilken som helst annen saltform av virkestoffet, som tidligere ble anvendt. Den farmasøytisk ubetenkelige saltformen av virkestoffet kan

30 også først gi dette virkestoffet en ønsket farmakokinetisk egenskap, som det tidligere ikke har disponert, og kan til og med påvirke farmakodynamikken for dette virkestoffet med referanse til dets terapeutiske virksomhet i kroppen.

[0092] Gjenstand ifølge oppfinnelsen er videre legemidler, som inneholder minst én forbindelse med formel I og/eller dens farmasøytisk anvendbare derivater, solvater og stereoisomerer, inkludert deres blandinger i alle forhold, samt eventuelt bærer og/eller

35 hjelpestoffer.

[0093] Farmasøytiske formuleringer kan bli administrert i form av doseenheter, som inneholder en forhåndsbestemt mengde av virkestoff per doseenhet. En slik enhet kan for eksempel inneholde 0,5 mg til 1 g, fortrinnsvis 1 mg til 700 mg, spesielt foretrukket 5 mg

til 100 mg av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, alt etter den behandlede sykdoms-tilstanden, administrasjonsruten og alderen, vekten og tilstanden til pasienten, eller farmasøytiske formuleringer kan bli administrert i form av doseenheter, som inneholder en forhåndsbestemt mengde virkestoff per doseenheter. Foretrukne doseringsenhets-
5 formuleringer er slike som inneholder en dagsdose eller deldose av et virkestoff, som angitt over, eller en tilsvarende brøkdel derav. Videre lar deg seg fremstille slike farmasøytiske formuleringer med en fremgangsmåte som er allment kjent innen det farmasøytiske fagfeltet.

[0094] Farmasøytiske formuleringer lar seg tilpasse for administrasjonen over en
10 vilkårlig egnet rute, for eksempel ved oral (inkludert bukkal eller sublingval), rektal, nasal, topisk (inkludert bukkal, sublingval eller transdermal), vaginal eller parenteral (inkludert subkutan, intramuskulær, intravenøs eller intradermal) rute. Slike formuleringer kan bli fremstilt med alle fremgangsmåter kjent innen det farmasøytiske fagfeltet, idet for eksempel virkestoffet blir brakt sammen med det eller de bærerstoffet(ene) eller
15 hjelpestoffet(e).

[0095] Farmasøytiske formuleringer tilpasset den orale administrasjonen kan bli administrert som separate enheter, så som f.eks. kapsler eller tabletter; pulver eller granulater; løsninger eller suspensjoner i vandige eller ikke-vandige væsker; spiselige skum eller skumnæringsmidler; eller olje-i-vann-væskeemulsjoner eller vann-i-olje-
20 væskeemulsjoner.

[0096] Slik kan for eksempel ved den orale administrasjonen i form av en tablett eller kapsel, virkestoffkomponenten kombineres med et oralt, ikke-toksisk og farmasøytisk ubetenkelig inert bærerstoff, så som f.eks. etanol, glyserol, vann o.l. Pulver blir fremstilt, idet forbindelsen blir knust til en egnet fin størrelse og blandet med farmasøytisk
25 bærerstoff knust et på lignende måte, så som f.eks. et spiselig karbohydrat så som for eksempel stivelse eller mannitol. Et smaksstoff, konserveringsmiddel, dispergeringsmiddel og fargestoff kan likeledes foreligge.

[0097] Kapsler blir fremstilt, idet en pulverblanding blir fremstilt som beskrevet over og formede gelatinhylser blir fylt med den. Glide- og smøremiddel så som f.eks. høydispers
30 kiselsyre, talkum, magnesiumstearat, kalsiumstearat eller polyetylenglykol i fast form kan bli tilsatt til pulverblandingen før fylleforløpet. Et sprengmiddel eller løsningsformidler, så som f.eks. agar-agar, kalsiumkarbonat eller natriumkarbonat, kan likeledes bli tilsatt, for å forbedre tilgjengeligheten for medikamentet etter inntak av kapselen.

[0098] Dessuten kan, i tilfelle det er ønsket eller nødvendig, egnede binde-, smøre- og
35 sprengmidler samt fargestoffer likeledes kan bli innarbeidet i blandingen. Til de egnede bindemidler hører stivelse, gelatiner, naturlige sukkere, så som f.eks. glukose eller betalaktose, søtstoffer fra mais, naturlig og syntetisk gummi, så som f.eks. akasie, tragant eller natriumalginat, karboksymetylcellulose, polyetylenglykol, vokser, o.l. Til smøremidlene anvendt i disse doseringsformene hører natriumoleat, natriumstearat, magnesiumstearat,

natriumbenzoat, natriumacetat, natriumklorid o.l. Til sprengmidlene hører, uten å være begrenset til det, stivelse, metylcellulose, agar, bentonitt, xantangummi o.l. Tablettene blir formulert, idet for eksempel en pulverblanding blir fremstilt, granulert eller tørrpresset, et smøremiddel og et sprengmiddel blir tilsatt og det hele blir presset til tabletter. En
5 pulverblanding blir fremstilt, idet forbindelsen knust på egnet måte blir blandet med et fortynningsmiddel eller en base, så som beskrevet over, og eventuelt med et bindemiddel, så som f.eks. karboksymetylcellulose, et alginat, gelatin eller polyvinylpyrrolidon, en løsningsretardator, så som f.eks. parafin, en resorpsjonsakselerator, så som f.eks. et kvaternært salt og/eller et absorpsjonsmiddel, så som f.eks. bentonitt, kaolin eller
10 dikalsiumfosfat. Pulverblandingen lar seg granulere, idet den blir fuktet med et bindemiddel, så som f.eks. sirup, stivelsespasta, akasieslim eller løsninger av cellulose- eller polymermateriale og blir presset gjennom en sil. Som alternativ til granulering kan man la pulverblandingen gå gjennom en tabletteringsmaskin, hvorved det oppstår uregelmessig formede klumper, som blir brutt opp i granulater. Granulatene kan bli fettet
15 ved hjelp av tilsats av stearinsyre, et stearatsalt, talkum eller mineralolje, for å forhindre en klebing til tablettstøpeformene. Den fattede blandingen blir så presset til tabletter. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også bli kombinert med et frittflytende inert bærerstoff og så uten gjennomføring av granulerings- eller tørr-sammenpressingstrinnene bli presset direkte til tabletter. Et gjennomiktig eller ugjennomiktig beskyttelsessjikt,
20 bestående av en forsegling av skjellakk, en sjikt av sukkere eller polymermateriale og et glanssjikt av voks, kan foreligge. Disse beleggingene kan bli tilsatt fargestoffer, for å kunne skille mellom forskjellige doseringsenheter.

[0099] Orale væsker, så som f.eks. løsning, siruper og eliksirer, kan bli fremstilt i form av doseringsenheter, slik at en gitt kvantitet inneholder en forhåndsgitt mengde av
25 forbindelsen. Siruper lar seg fremstille, idet forbindelsen blir løst i en vandig løsning med egnet smak, mens eliksirer blir fremstilt med anvendelse av et ikke-toksisk alkoholisk vehikkel. Suspensjoner kan bli formulert ved dispersjon av forbindelsen i et ikke-toksisk vehikkel. Løsningsformidler og emulgeringsmiddel, så som f.eks. etoksylerte isostearyl-alkoholer og polyoksyetylensorbitoleter, konserveringsmiddel, smakstilsetninger, så som
30 f.eks. peppermynteolje eller naturlige søtstoffer eller sakkarin eller andre kunstige søtstoffer, o.l. kan likeledes bli tilsatt.

[0100] Doseringsenhetsformuleringene for den orale administrasjonen kan eventuelt bli lukket inne i mikrokapsler. Formuleringen lar seg også fremstille slik at frigivelsen blir forlenget eller bremset, så som for eksempel ved akselerasjon eller inkorporering av
35 partikulært materiale i polymerer, voks o.l.

[0101] Forbindelsene med formel I samt salter, solvater og fysiologisk funksjonelle derivater derav lar seg også administrere i form av liposomtilførselssystemer, så som f.eks. små unilamellære vesikler, store unilamellære vesikler og multilamellære vesikler.

Liposomer kan bli dannet av forskjellige fosfolipider, så som f.eks. kolesterol, stearylamin eller fosfatidylkolin.

[0102] Forbindelsene med formel I samt saltene, solvatene og de fysiologisk funksjonelle derivatene derav kan også bli tilført under anvendelse monoklonale antistoffer som
5 individuell bærer, som forbindelsesmolekylene blir koplet til. Forbindelsene kan også bli koplet med løselige polymerer som målrettet medikamentbærer. Slike polymerer kan omfatte polyvinylpyrrolidon, pyran-kopolymer, polyhydroksypropylmetakrylamidfenol, polyhydroksyetylaspirtamidfenol eller polyetylenoksidpolylysin, substituert med palmitoylrester. Videre kan forbindelsene være koplet på en klasse av biologisk
10 nedbrytbare polymerer, som er egnet for oppnåelsen av en kontrollert frigivelse av et medikament, f.eks. polymelkesyre, polyepsilon-kaprolakton, polyhydroksysmørsyre, polyortoester, polyacetal, polydihydroksypyraner, polycyanoakrylater og kryssbundne eller amfipatiske blokk-kopolymerer av hydrogeler.

[0103] Farmasøytiske formuleringer tilpasset den transdermale administrasjonen kan bli
15 administrert som selvstendige plaster for lengre, tett kontakt med mottakerens epidermis. Slik kan for eksempel virkestoffet bli tilført fra plasteret ved hjelp av iontoforese, så som allment beskrevet i Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

[0104] Farmasøytiske forbindelser tilpasset til den topiske administrasjonen kan være formulert som salver, kremer, suspensjoner, losjoner, pulver, løsninger, pastaer, geler,
20 sprayer, aerosoler eller oljer.

[0105] For behandlinger av øyet eller annet ytre vev, f.eks. munn og hud, blir formuleringene fortrinnsvis påført som topisk salve eller krem. Ved formulering til en salve kan virkestoffet bli anvendt enten med en parafinisk krembasis eller en krembasis blandbar med vann. Alternativt kan virkestoffet bli formulert til en krem med en olje-i-
25 vann-krembasis eller en vann-i-olje-basis.

[0106] Til de farmasøytiske formuleringene tilpasset til den topiske applikasjonen på øyet hører øyedråper, hvorved virkestoffet er løst eller suspendert i en egnet bærer, særlig et vandig løsemiddel.

[0107] Farmasøytiske formuleringer tilpasset til den topiske applikasjonen i munnen
30 omfatter sugetabletter, pastiller og munnskyllmiddel.

[0108] Farmasøytiske formuleringer tilpasset til den rektale administrasjonen kan bli administrert i form av stikkpiller eller tarmutskyllinger.

[0109] Farmasøytiske formuleringer tilpasset til den nasale administrasjonen, hvor bærersubstansen er et faststoff, inneholder et grovt pulver med en partikkelstørrelse for
35 eksempel i området på 20-500 mikrometer, som blir administrert på typen og måten, som snustobakk blir tatt opp ved, dvs. ved rask inhalasjon over neseveien fra en beholder med pulveret som holdes tett til nesen. Egnede formuleringer for administrasjonen som nesespray eller nesedråper med en væske som bærersubstans omfatter virkestoffløsninger i vann eller olje.

[0110] Farmasøytiske formuleringer tilpasset til administrasjonen ved inhalasjon omfatter finpartikulære støv eller tåker, som kan bli generert ved hjelp av forskjellige typer doseringsdispensere som står under trykk med aerosoler, forstøvere eller insufflatorer.

[0111] Farmasøytiske formuleringer tilpasset til den vaginale administrasjonen kan bli administrert som pessarer, tamponger, kremer, geler, pastaer, skum eller sprayformuleringer.

[0112] Til de farmasøytiske formuleringene tilpasset til den parenterale administrasjonen hører vandige og ikke-vandige sterile injeksjonsløsninger, som inneholder antioksidanter, buffer, bakteriostatika og oppløste stoffer, med hvilke formuleringen blir gjort isotonisk med blodet til mottakeren som skal behandles; samt vandige og ikke-vandige sterile suspensjoner, som kan inneholde suspensjonsmiddel og fortykningsmiddel.

Formuleringene kan bli administrert i enkeltdose- eller multi-dose-beholdere, f.eks. forseglede ampuller og flasker og lagret i frysetørket (lyofilisert) tilstand, slik at det bare er nødvendig med tilsatsen av den sterile bærervæsken, f.eks. vann for injeksjonsformål, umiddelbart før bruk. Injeksjonsløsninger og suspensjoner fremstilt ifølge reseptur kan bli fremstilt fra sterile pulvere, granulater og tabletter.

[0113] Det blir forstått, at formuleringene ved siden av de ovenfor spesielt nevnte bestanddelene kan inneholde andre vanlige midler innen fagfeltet med hensyn til den respektive typen av formulering; slik kan for eksempel formuleringer egnet for den orale administrasjonen inneholde smaksstoffer.

[0114] En terapeutisk virksom mengde av en forbindelse med formel I avhenger av en rekke faktorer, inkludert f.eks. alderen og vekten til dyret, den eksakte sykdomstilstanden, som trenger behandlingen, samt dens alvorlighetsgrad, beskaffenheten til formuleringen samt administrasjonsruten, og blir til slutt fastlagt av den behandlende lege eller dyrlege. Imidlertid ligger en virksom mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen for behandlingen av neoplastisk vekst, f.eks. tykktarm- eller brystkarsinom, generelt i området fra 0,1 til 100 mg/kg kroppsvekt til mottakeren (pattedyr) per dag og spesielt typisk i området fra 1 til 10 mg/kg kroppsvekt per dag. Dermed lå for et 70 kg tungt voksent pattedyr den faktiske mengde per dag vanligvis mellom 70 og 700 mg, hvorved denne mengden kan bli gitt som enkeltdose per dag eller vanligere i en rekke av deldoser (så som f.eks. to, tre, fire, fem eller seks) per dag, slik at den totale dagsdosen er den samme. En virksom mengde av et salt eller solvat eller et fysiologisk funksjonelt derivat derav kan bli bestemt som andel av den virksomme mengden av forbindelsen ifølge oppfinnelsen *per se*. Det kan antas, at lignende doseringer er egnet for behandlingen av de andre, ovennevnte sykdomstilstandene.

[0115] Gjenstand ifølge oppfinnelsen er videre medikamenter som inneholder minst én forbindelse med formel I og/eller dens farmasøytisk anvendbare solvater og stereoisomerer, inkludert deres blandinger i alle forhold, og minst ett ytterligere medikamentvirkestoff.

[0116] Gjenstand ifølge oppfinnelsen er også et sett (kit), bestående av separate pakninger av

- (a) en virksom mengde av en forbindelse med formel I og/eller dens farmasøytisk anvendbare derivater, solvater og stereoisomerer, inkludert deres blandinger i alle forhold, og
- (b) en virksom mengde av et ytterligere medikamentvirkestoff.

[0117] Settet inneholder egnede beholdere, så som esker eller kartonger, individuelle flasker, poser eller ampuller. Settet kan f.eks. inneholde separate ampuller, hvor det i hvert tilfelle foreligger en virksom mengde av en forbindelse med formel I og/eller dens farmasøytisk anvendbare derivater, solvater og stereoisomerer, inkludert dens blandinger i alle forhold, og en virksom mengde av et ytterligere medikamentvirkestoff løst eller i lyofilisert form.

ANVENDELSE

[0118] De foreliggende forbindelsene egner seg som farmasøytiske virkestoffer for pattedyr, særlig for mennesket, ved behandlingen av tyrosinkinasebetingede sykdommer. Til disse sykdommene teller proliferasjonen av tumorceller, den patologiske nydannelse av blodkar (eller angiogenese), som fremmer veksten av faste tumorer, nydannelsen av blodkar i øyet (diabetisk retinopati, aldersbetinget makula-degenerasjon og lignende) samt inflammasjon (psoriasis, revmatoid artritt og lignende).

[0119] Foreliggende oppfinnelse omfatter anvendelsen av forbindelsene med formel I og/eller deres fysiologisk ubetenkelige salter og solvater for fremstillingen av et medikament for behandlingen eller forebyggelsen av kreft. Foretrukne karsinomer for behandlingen stammer fra gruppen hjernekarzinom, urogenitalkanalkarzinom, karsinom i det lymfatiske systemet, magekarzinom, strupehodekarzinom og lungekarzinom. En videre gruppe av foretrukne kreftformer er monocytteleukemi, lungeadenokarzinom, småcellede lungekarzinomer, bukspyttkjertelkreft, glioblastom og brystkarzinom. Likeledes omfatter den anvendelsen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen ifølge krav 1 og/eller deres fysiologisk ubetenkelige salter og solvater for fremstillingen av et medikament for behandlingen eller forebyggelsen av en sykdom, hvor angiogenese er delaktig.

[0120] En slik sykdom, hvor angiogenese er delaktig, er en øyesykdom, så som retina-vaskularisering, diabetisk retinopati, aldersbetinget makula-degenerasjon og lignende.

[0121] Anvendelsen av forbindelser med formel I og/eller deres fysiologisk ubetenkelige salter og solvater for fremstillingen av et medikament for behandlingen eller forebyggelsen av inflammatoriske sykdommer, faller likeledes under omfanget av foreliggende oppfinnelse. Til slike inflammatoriske sykdommer teller for eksempel

revmatoid artritt, psoriasis, kontaktdermatitt, sen-type av overømfintlighetsreaksjon og lignende.

[0122] Likeledes omfattet er anvendelsen av forbindelsene med formel I og/eller deres fysiologisk ubetenkelige salter og solvater for fremstillingen av et medikament for
5 behandlingen eller forebyggelsen av en tyrosinkinasebetinget sykdom eller en tyrosinkinasebetinget lidelse ved et pattedyr, hvorved man ved denne fremgangsmåten administrerer til et sykt pattedyr, som trenger en slik behandling, en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Den terapeutiske mengden avhenger av den respektive sykdommen og kan bli bestemt av fagmannen uten altfor stor innsats.

10 **[0123]** Foreliggende oppfinnelse omfatter også anvendelsen av forbindelser med formel I og/eller deres fysiologisk ubetenkelige salter og solvater for fremstillingen av et medikament for behandlingen eller forebyggelsen av retina-vaskularisering.

[0124] Fremgangsmåte for behandlingen eller forebyggelsen av øyesykdommer så som diabetisk retinopati og aldersbetinget makula-degenerasjon er likeledes en bestanddel av
15 oppfinnelsen. Anvendelsen for behandlingen eller forebyggelsen av inflammatoriske sykdommer så som revmatoid artritt, psoriasis, kontaktdermatitt og sen-typer av overømfintlighetsreaksjonen, samt behandlingen eller forebyggelsen av knokkelpatologier fra gruppen osteosarkom, osteoartritt og rakitt, faller likeledes under omfanget av foreliggende oppfinnelse.

20 **[0125]** Uttrykket "tyrosinkinasebetingede sykdommer eller lidelser" refererer til patologiske tilstander, som er avhengig av aktiviteten av én eller flere tyrosinkinaser. Tyrosinkinasene er enten direkte eller indirekte delaktig ved signaltransduksjonsveiene for forskjellige celleaktiviteter, derunder proliferasjon, adhesjon og migrasjon samt differensiering. Til sykdommene, som er assosiert med tyrosinkinaseaktivitet, teller
25 proliferasjonen av tumorceller, den patologiske nydannelsen av blodkar, som fremmer veksten av faste tumorer, nydannelse av blodkar i øyet (diabetisk retinopati, aldersbetinget makula-degenerasjon og lignende) samt inflammasjon (psoriasis, revmatoid artritt og lignende).

[0126] Forbindelsene med formel I kan bli administrert til pasienter for behandlingen av
30 kreft, særlig rasktvoksende tumorer.

[0127] Gjenstand ifølge oppfinnelsen er dermed anvendelsen av forbindelser med formel I, samt deres farmasøytisk anvendbare derivater, solvater og stereoisomerer, inkludert deres blandinger i alle forhold, for fremstillingen av et medikament for behandlingen av sykdommer, hvor inhiberingen, reguleringen og/eller moduleringen av signaltrans-
35 duksjonen av kinaser spiller en rolle.

[0128] Foretrukket er herved Met-kinasen.

[0129] Foretrukket er anvendelsen av forbindelser med formel I, samt deres farmasøytisk anvendbare salter, solvater og stereoisomerer, inkludert deres blandinger i alle forhold, for

fremstillingen av et medikament for behandlingen av sykdommer, som blir påvirket av inhibering av tyrosinkinasene ved forbindelsene ifølge krav 1.

[0130] Spesielt foretrukket er anvendelsen for fremstillingen av et medikament for behandlingen av sykdommer, som blir påvirket av inhibering av Met-kinase ved forbindelsene ifølge krav 1. Særlig foretrukket er anvendelsen for behandlingen av en sykdom, hvorved sykdommen er en fast tumor.

[0131] Den faste tumoren er fortrinnsvis utvalgt fra gruppen av tumorer i lungen, plateepitelet, blæren, magen, nyrene, hode og hals, øsofagus, livmorhalsen, skjoldbrusk-kjertelen, tarmen, leveren, hjernen, prostata, urogenitalkanalen, det lymfatiske systemet, magen og/eller strupehodet.

[0132] Den faste tumoren er videre fortrinnsvis utvalgt fra gruppen lungeadenokarsinom, småcellede lungekarsinomer, bukspyttkjertelkreft, glioblastomer, kolonkarsinom og brystkarsinom.

[0133] Videre foretrukket er anvendelsen for behandlingen av en tumor i blod- og immunsystemet, fortrinnsvis for behandlingen av en tumor utvalgt fra gruppen av akutt myelogen leukemi, kronisk myelogen leukemi, akutt lymfatisk leukemi og/eller kronisk lymfatisk leukemi.

[0134] De viste forbindelsene med formel I kan bli administrert i forbindelse med andre terapeutika, inkludert antikreftmidler. Som anvendt her, omhandler begrepet "antikreftmiddel" hvert middel, som blir administrert til en pasient med kreft for det formål å behandle kreften.

[0135] Antikreftbehandlingen definert her kan bli anvendt som den eneste terapien eller i tillegg til forbindelsen ifølge oppfinnelsen omfatte tradisjonell operasjon eller stråleterapi eller kjemoterapi. En slik kjemoterapi kan omfatte ett eller flere av de følgende kategoriene av antitumormidler:

- (i) antiproliferative/antineoplastiske/DNA skadende midler og kombinasjoner derav, så som anvendt i den medisinske onkologi, så som alkyleringsmiddel (for eksempel cisplatin, karboplatin, cyklofosfamid, nitrogensennep, melfalan, klorambucil, busulfan og nitrosoureaer); antimetabolitter (f.eks. antifolater, så som fluorpyrimidin, så som 5-fluoruracil og tegafur, raltitrexed, metotreksat, cytosinarabinosid, hydroksyurea og gemcitabin); antitumor-antibiotika (f.eks. antracykliner, så som adriamycin, bleomycin, doksorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, daktinomycin og mitramycin); antimitotiske midler (for eksempel vinkaalkaloider, så som vinkristin, vinblastin, vindesin og vinorelbin, og taxoider, så som taxol og taxotere); topoisomerase-inhibitorer (for eksempel epipodofyllotoksin, så som etoposid og teniposid, amsakrin, topotekan, irinotekan og kamptotecin) og celledifferensierende middel (for eksempel alle-trans-retinsyre, 13-cis-retinsyre og fenretinid);
- (ii) cytostatiske midler, så som anti-østrogener (f.eks. tamoksifen, toremifen, raloksifen, droloksifen og iodoksifen), østrogenreseptor nedregulerende middel (for

eksempel fulvestrant), anti-androgener (f.eks. bicalutamid, flutamid, nilutamid og cyproteronacetat), LHRH-antagonister eller LHRH-agonister (for eksempel goserelin, leuprorelin og buserelin), progesteron (for eksempel megestrolacetat), aromatase-inhibitorer (for eksempel anastrozol, letrozol, vorazol og eksemestan) og inhibitorer av

5 5α -reduktasen, så som finasterid;

(iii) midler, som inhiberer invasjonen av kreftceller (for eksempel metalloproteinase-inhibitorer, så som marimastat og inhibitorer av urokinase-plasminogenaktivator-reseptor-funksjonen);

(iv) inhibitorer av vekstfaktor-funksjonen, for eksempel omfatter slike inhibitorer vekstfaktor-antistoffer, vekstfaktor-reseptor-antistoffer (for eksempel anti-erbb2-antistoffene trastuzumab [Herceptin™] og anti-erbb1-antistoffene cetuximab [C225]), farnesyltransferase-inhibitorer, tyrosinkinase-inhibitorer og serin/treonin-kinase-inhibitorer, for eksempel inhibitorer av den epidermale vekstfaktor-familien (for eksempel inhibitorer av tyrosinkinasene i EGFR-familien, så som N-(3-klor-4-

15 fluorfenyl)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)-kinazolin-4-amin (gefitinib, AZD1839), N-(3-etynylfenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)kinazolin-4-amin (erlotinib, OSI-774) og 6-akrylamido-N-(3-klor-4-fluorfenyl)-7-(3-morfolinopropoksy)kinazolin-4-amin (CI 1033)), for eksempel inhibitorer av vekstfaktor-familien som stammer fra plater og for eksempel inhibitorer av hepatocyttevekstfaktor-familien;

20 (v) antiangiogene midler, så som slike, som inhiberer virkningene av den vaskulære endoteliale vekstfaktoren (for eksempel antistoffene mot den vaskulære endotelcelle-vekstfaktoren bevacizumab [Avastin™], forbindelser, så som die vist i de publiserte internasjonale patentsøknadene WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 og WO 98/13354) og forbindelser, som virker ved andre mekanismer (for eksempel linomid,

25 inhibitorer av integrin- $\alpha v \beta 3$ -funksjonen og angiostatin);

(vi) kar-skadende midler, så som combretastatin A4 og forbindelser vist i de internasjonale patentsøknadene WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 og WO 02/08213;

(vii) antisense-terapi, for eksempel de som er rettet mot de forestående opplistede målene, så som ISIS 2503, en anti-Ras-antisense;

30 (viii) genterapiansatser, inkludert for eksempel ansatser for erstatningen av forandrede gener, så som forandret p53 eller forandret BRCA1 eller BRCA2, GDEPT- (gene-directed enzyme per-drug-therapy-) ansatser, som de respektive, som anvender cytosindesaminase, tymidinkinase eller et bakterielt nitroreduktase-enzym, samt ansatser for økningen av pasienttoleransen overfor kjemoterapi eller stråleterapi, så

35 som Multi-Drug-Resistance-Gen-therapy; og

(ix) immunterapiansatser, inkludert for eksempel eks-vivo- og in-vivo-ansatser for økningen av immunogeniteten til pasientttumorer, så som transfeksjon med cytokiner, så som interleukin 2, interleukin 4 eller granulocyt-makrofag-koloni-

stimulerende faktor, ansatser for reduksjonen av T-celle-anergien, ansatser under anvendelse av transfekterte immunceller, så som dendritiske celler transfektert med cytokin, ansatser under anvendelse av tumorcellelinjer transfektert med cytokin og ansatser under anvendelse anti-idiotypiske antistoffer.

5

[0136] Foretrukket men ikke utelukkende blir legemidlene i den senere tabell 1 kombinert med forbindelsene med formel I.

Tabell 1.		
Alkyleringsmidler	cyklofosfamid busulfan Ifosfamid melfalan heksametylmelamin tiotepa klorambucil dakarbazin karmustin	lomustin prokarbazin altretamin estramustinfosfat mekloretoamin streptozocin temozolomid semustin
Platinmiddel	cisplatin oksaliplatin spiroplatin	karboplatin ZD-0473 (AnorMED) lobaplatin (Aetema)
	karboksyftalatoplatina tetraplatin ormiplatin iproplatin	Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitter	azacytidin gemcitabin capecitabin 5-fluoruracil floxuridin 2-klordesoksyadenosin 6-merkaptopurin 6-tioguanin cytarabin	tomudex trimetreksat deoksykoformycin fludarabin pentostatin raltitrexed hydroksyurea decitabin (SuperGen) klofarabin (Bioenvision)

	2-fluordesoksycytidin metotreksat Idatreksat	irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) etynylcytidin (Taiho)
Topoisomerase-inhibitorer	amsakrin epirubicin etoposid teniposid eller itoksantron irinotekan (CPT-11) 7-etyl-10- hydroksykamptotecin topotekan dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharma)	rubitekan (SuperGen) eksatekanmesylat (Daiichi) quinamed (ChemGenex) gimatekan (Sigma-Tau) diflomotekan (BeaufourIpsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang)
	rebeccamycin-analogon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharmna)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumor-antibiotika	daktinomycin (Actinomycin D) doksorubicin (Adriamycin) deoksyrubicin valrubicin daunorubicin (daunomycin) epirubicin terarubicin idarubicin	amonafid azonafid antrapyrazol oksanztrazol losoksantron bleomycinsulfat (Blenoxan) bleomycinsyre bleomycin A bleomycin B
	rubidazon plikamycin porfiromycin cyanomorfolinodoksorubicin mitoksantron (Novantron)	mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)

Antimitotiske middel	<table> <tr> <td>paclitaxel</td><td>SB 408075</td></tr> <tr> <td>docetaxel</td><td>(GlaxoSmithKline)</td></tr> <tr> <td>kolchicin</td><td>E7010 (Abbott)</td></tr> <tr> <td>vinblastin</td><td>PG-TXL (Cell Therapeutics)</td></tr> <tr> <td>vinkristin</td><td></td></tr> <tr> <td>vinorelbin</td><td>IDN 5109 (Bayer)</td></tr> <tr> <td>vindesin</td><td>A 105972 (Abbott)</td></tr> <tr> <td>dolastatin 10 (NCI)</td><td>A 204197 (Abbott)</td></tr> <tr> <td>rhizoxin (Fujisawa)</td><td>LU 223651 (BASF)</td></tr> <tr> <td>mivobulin (Warner-Lambert)</td><td>D 24851 (ASTA Medica)</td></tr> <tr> <td></td><td>ER-86526 (Eisai)</td></tr> <tr> <td>cemadotin (BASF)</td><td>combretastatin A4 (BMS)</td></tr> <tr> <td>RPR 109881A (Aventis)</td><td>isohomohalikondrin-B (PharmaMar)</td></tr> <tr> <td>TXD 258 (Aventis)</td><td></td></tr> <tr> <td>epotilon B (Novartis)</td><td>ZD 6126 (AstraZeneca)</td></tr> <tr> <td>T 900607 (Tularik)</td><td>PEG-Paclitaxel (Enzon)</td></tr> <tr> <td>T 138067 (Tularik)</td><td>AZ10992 (Asahi)</td></tr> <tr> <td>kryptofycin 52 (Eli Lilly)</td><td>IDN-5109 (Indena)</td></tr> <tr> <td>vinflunin (Fabre)</td><td>AVLB (Prescient NeuroPharma)</td></tr> <tr> <td>auristatin PE (Teikoku Hormone)</td><td>azaepotilon B (BMS)</td></tr> <tr> <td>BMS 247550 (BMS)</td><td>BNP- 7787 (BioNumerik)</td></tr> <tr> <td>BMS 184476 (BMS)</td><td>CA-4-prodrug (OXiGENE)</td></tr> <tr> <td>BMS 188797 (BMS)</td><td>Dolastatin-10 (NrH)</td></tr> <tr> <td>taksopreksin (Protarga)</td><td>CA-4 (OXiGENE)</td></tr> </table>	paclitaxel	SB 408075	docetaxel	(GlaxoSmithKline)	kolchicin	E7010 (Abbott)	vinblastin	PG-TXL (Cell Therapeutics)	vinkristin		vinorelbin	IDN 5109 (Bayer)	vindesin	A 105972 (Abbott)	dolastatin 10 (NCI)	A 204197 (Abbott)	rhizoxin (Fujisawa)	LU 223651 (BASF)	mivobulin (Warner-Lambert)	D 24851 (ASTA Medica)		ER-86526 (Eisai)	cemadotin (BASF)	combretastatin A4 (BMS)	RPR 109881A (Aventis)	isohomohalikondrin-B (PharmaMar)	TXD 258 (Aventis)		epotilon B (Novartis)	ZD 6126 (AstraZeneca)	T 900607 (Tularik)	PEG-Paclitaxel (Enzon)	T 138067 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)	kryptofycin 52 (Eli Lilly)	IDN-5109 (Indena)	vinflunin (Fabre)	AVLB (Prescient NeuroPharma)	auristatin PE (Teikoku Hormone)	azaepotilon B (BMS)	BMS 247550 (BMS)	BNP- 7787 (BioNumerik)	BMS 184476 (BMS)	CA-4-prodrug (OXiGENE)	BMS 188797 (BMS)	Dolastatin-10 (NrH)	taksopreksin (Protarga)	CA-4 (OXiGENE)
paclitaxel	SB 408075																																																
docetaxel	(GlaxoSmithKline)																																																
kolchicin	E7010 (Abbott)																																																
vinblastin	PG-TXL (Cell Therapeutics)																																																
vinkristin																																																	
vinorelbin	IDN 5109 (Bayer)																																																
vindesin	A 105972 (Abbott)																																																
dolastatin 10 (NCI)	A 204197 (Abbott)																																																
rhizoxin (Fujisawa)	LU 223651 (BASF)																																																
mivobulin (Warner-Lambert)	D 24851 (ASTA Medica)																																																
	ER-86526 (Eisai)																																																
cemadotin (BASF)	combretastatin A4 (BMS)																																																
RPR 109881A (Aventis)	isohomohalikondrin-B (PharmaMar)																																																
TXD 258 (Aventis)																																																	
epotilon B (Novartis)	ZD 6126 (AstraZeneca)																																																
T 900607 (Tularik)	PEG-Paclitaxel (Enzon)																																																
T 138067 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)																																																
kryptofycin 52 (Eli Lilly)	IDN-5109 (Indena)																																																
vinflunin (Fabre)	AVLB (Prescient NeuroPharma)																																																
auristatin PE (Teikoku Hormone)	azaepotilon B (BMS)																																																
BMS 247550 (BMS)	BNP- 7787 (BioNumerik)																																																
BMS 184476 (BMS)	CA-4-prodrug (OXiGENE)																																																
BMS 188797 (BMS)	Dolastatin-10 (NrH)																																																
taksopreksin (Protarga)	CA-4 (OXiGENE)																																																
Aromatase-inhibitorer	<table> <tr> <td>aminoglutetimid</td><td>eksemestan</td></tr> <tr> <td>letrozol</td><td>atamestan (BioMedicines)</td></tr> <tr> <td>anastrozol</td><td>YM-511 (Yamanouchi)</td></tr> <tr> <td>formestan</td><td></td></tr> </table>	aminoglutetimid	eksemestan	letrozol	atamestan (BioMedicines)	anastrozol	YM-511 (Yamanouchi)	formestan																																									
aminoglutetimid	eksemestan																																																
letrozol	atamestan (BioMedicines)																																																
anastrozol	YM-511 (Yamanouchi)																																																
formestan																																																	
Tymidylatsyntaseinhibitorer	<table> <tr> <td>Pemetreksed (Eli Lilly)</td><td>nolatreksed (Eximias)</td></tr> <tr> <td>ZD-9331 (BTG)</td><td>CoFactor™ (BioKeys)</td></tr> </table>	Pemetreksed (Eli Lilly)	nolatreksed (Eximias)	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)																																												
Pemetreksed (Eli Lilly)	nolatreksed (Eximias)																																																
ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)																																																

DNA-antagonister	trabektedin (PharmaMar) glufosfamid (Baxter International) albumin + 32P (Isotope Solutions) tymektacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-benzylguanin (Paligent)
Farnesyltransferase-inhibitorer	arglabin (NuOncology Labs) ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	tipifarnib (Johnson & Johnson) perillylalkohol (DOR BioPharma)
Pumpe-inhibitorer	CBT-1 (CBA Pharma) tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	zosuquidar-trihydroklorid (Eli Lilly) Biricodar-dicitrat (Vertex)
Histonacetyltransferase-inhibitorer	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloksymetylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
Metalloproteinase-inhibitorer ribonukleosidreduktase-inhibitorer	neovastat (Aeterna Laboratories) marimastat (British Biotech) galliummaltolat (Titan) triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-alfa-agonisten/antagonister	virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Endotelin-A-reseptor-antagonister	atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Retinsyreresseptor-agonister	fenretinid (Johnson & Johnson)	alitretinoin (Ligand)

LGD-1550 (Ligand)		
Immunomodulatorer	interferon onkofage (antigenics) GMK (Progenics) adenokarsinom-vaksine (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-vaksiner (CTL Immuno) Melanom-vaksine (CTL Immuno) p21-RAS-vaksine (GemVax)	deksosom-terapi (Anosys) pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) kreftvaksine (Intercell) norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) I3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Hormonelle og antihormonelle midler	østrogener konjugerte østrogener etinyløstradiol klortrianisen idenestrol hydroksyprogesteronkaproat medroksyprogesteron testosteron testosteronpropionat fluoksymesteron metyltestosteron dietylstilbestrol megestrol tamoksifen toremofin deksametson	prednison metylprednisolon prednisolon aminoglutetimid leuprolid goserelin leuporelin bikalutamid flutamid oktreotid nilutamid mitotan P-04 (Novogen) 2-metoksyøstradiol (EntreMed) Arzoksifen (Eli Lilly)
Fotodynamiske midler	talaporfin (Light Sciences)	Pd-bakteriofeoforbid (Yeda)

	theralux (Theratechnologies)	lutetium-teksafyrin (Pharmacyclics)
	moteksafin-gadolinium (Pharmacyclics)	Hypericin
Tyrosinkinase-inhibitorer	imatinib (Novartis) leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) erlotinib (Oncogene Science) canertjnib (Pfizer) skvalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) vatalanib (Novartis)	kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) fenoksodiol O trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix)
	PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	IMC-1C11 (ImClone)
Forskjellige midler	SR-27897 (CCK-A-inhibitor, Sanofi-Synthelabo) tokladesin (cyklisk-AMP- agonist, Ribapharm) alvocidib (CDK-inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2-inhibitor, Ivy Medical) P54 (COX-2-inhibitor, Phytopharm) CapCell™ (CYP450- stimulator, Bavarian Nordic) GCS-100 (gal3-antagonist,	BCX-1777 (PNP- inhibitor, bioCryst) ranpirnase (ribonukleasestimulator, Alfacell) galarubicin (RNA- syntese-inhibitor, dong-A) tirapazamin (reduksjonsmiddel, SRI International) N-acetylcystein (reduksjonsmiddel, Zambon) R-flurbiprofen

	GlycoGenesys) G17DT-immunogen (Gastrin-inhibitor, Aphton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (heparanase-inhibitor, progen) tesmilifen (histamin- antagonist, YM BioSciences) histamin (histamin-H2- reseptor-agonist, Maxim) tiazofurin (IMPDH-inhibitor, Ribapharm) cilengitid (integrin- antagonist, Merck KGaA)	(NFkappaB-inhibitor, Encore) 3CPA (NF-kappaB- inhibitor, Active Biotech) Seocalcitol (Vitamin-D- reseptor-agonist, Leo) 131-I-TM-601 (DNA- antagonist, TransMolecular) eflornitin (ODC-inhibitor, ILEX Oncology) minodronsyre (osteoklast- inhibitor, Yamanouchi) indisulam (p53- stimulator, Eisai) aplidin (PPT-inhibitor, PharmaMar)
	SR-31747 (IL-1-antagonist, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR-kinase- inhibitor, Wyeth) eksisulind (PDE-V-inhibitor, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V-inhibitor, Cell Pathways) AG-2037 (GART-inhibitor, Pfizer) WX-UK1 (plasminogenaktivator- inhibitor, Willex) PBI-1402 (PMN-stimulator, proMetic LifeSciences)	rituksimab (CD20- antistoffer, Genentech) gemtuzumab (CD33- antistoffer, Wyeth Ayerst) PG2 (hematopoese- forsterker, Pharmagenesis) Immunol™ (triklosan- munnskylling, Endo) triacetyluridin (Uridin- prodrug, Wellstat) SN-4071 (sarkom-middel, Signature BioScience) TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)
	bortezomib (Proteasom- inhibitor, Millennium) SRL-172 (T-cellestimulator,	PCK-3145 (apoptosefremmer, procyon) doranidazol

	SR Pharma)	(apoptosefremmer, Pola)
	TLK-286 (glutathion-S-transferase-inhibitor, Telik)	CHS-828 (cytotoksisk middel, Leo)
		trans-retinsyre
	PT-100 (vekstfaktor-agonist, Point Therapeutics)	(differensieringsmiddel, NIH)
		MX6 (apoptosefremmer, MAXIA)
	midostaurin (PKC-inhibitor, Novartis)	apomin
		(apoptosefremmer, ILEX Oncology)
	bryostatin-1 (PKC-stimulator, GPC Biotech)	urocidin
		(apoptosefremmer, Bioniche)
	CDA-II (apoptosefremmer, Everlife)	Ro-31-7453
		(apoptosefremmer, La Roche)
	SDX-101 (apoptosefremmer, Salmedix)	brostallicin
		(apoptosefremmer, Pharmacia)
	Ceflatonin	
	(apoptosefremmer, ChemGenex)	

[0137] En slik felles behandling kan bli oppnådd med hjelp av samtidig, påfølgende eller separat dosering av de enkelte komponentene av behandlingen. Slike kombinasjonsprodukter anvender forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

5

ANALYSER

[0138] Forbindelsene med formel I beskrevet i eksemplene ble testet i analysene beskrevet under, og det ble funnet at de oppviser en kinaseinhiberende virkning.

Ytterligere analyser er kjent fra litteraturen og kunne lett bli gjennomført av fagmannen

10

(se f.eks. 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).

Måling av Met-kinase aktiviteten

[0139] Met-kinasen blir ifølge produsentens angivelser (Met, active, Upstate, Katalog-Nr. 14-526) for formålet med proteinproduksjon i insektceller (Sf21; *S. frugiperda*) og den påfølgende affinitetskromatografiske opprensing uttrykt som "N-terminal 6His-tagget" rekombinant humant protein i en bakulovirus-ekspresjonsvektor.

[0140] For målingen av kinase-aktiviteten kan en gripe tilbake på forskjellige målesystemer som står til disposisjon. Ved Scintillation-Proximity- (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), FlashPlate-metoden eller filterbindingstesten måles den radioaktive fosforyleringen av et protein eller peptid som substrat med radioaktivt markert ATP (^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP). Ved foreliggelsen av en inhibitorisk forbindelse kan intet eller et redusert radioaktivt signal påvises. Videre er Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) og fluorescens-polarisasjons- (FP-) teknologiene nyttige som analyse-metoder (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

[0141] Andre ikke radioaktive ELISA-analyse-metoder anvender spesifikke fosfo-antistoffer (fosfo-AK). Fosfo-antistoffene binder bare det fosforylerte substratet. Denne bindingen kan påvises med et andre peroksidase-konjugert antistoff ved kjemiluminescens (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Flashplate-metode (Met-kinase):

[0142] Som testplater tjener 96-brønn Flashplate^R mikrotiterplater fra firmaet Perkin Elmer (Kat.-Nr. SMP200). I analyseplaten blir det pipettert komponentene for kinasereaksjon beskrevet under.

[0143] Met-kinasen og substratet poly Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1) blir inkubert med radioaktiv markert ^{33}P -ATP i nær- og fravær av testsubstanser i et totalvolum på 100 μl ved romtemperatur 3 timer. Reaksjonen blir stoppet med 150 μl av en 60 mM EDTA-løsning. Etter inkuberingen i ytterligere 30 min ved romtemperatur blir den overstående løsningen suget av og brønnene vasket tre ganger i hvert tilfelle med 200 μl 0,9 % NaCl-løsning. Målingen av den bundne radioaktiviteten skjer ved hjelp av et scintillasjons-måleapparat (Topcount NXT, Fa. Perkin-Elmer).

[0144] Som fullverdi blir den inhibitor-frie kinasereaksjonen anvendt. Denne skulle ligge ca. i området på 6000-9000 cpm. Som farmakologisk nullverdi blir det anvendt staurosporin i en sluttkonsentrasjon på 0,1 mM. En bestemmelse av inhibisjonsverdiene (IC₅₀) skjer under anvendelse av programmet RS1_MTS ().

[0145] Kinase-reaksjonsbetingelser per brønn:

30 μl analysebuffer

10 μl substans som skal testes i analysebuffer med 10 % DMSO

10 μl ATP (sluttkonsentrasjon 1 μM kald, 0,35 μCi ^{33}P -ATP)

50 µl blanding Met-kinase/substrat i analysebuffer; (10 ng enzym/brønn, 50 ng pAGLT/brønn)

Anvendte løsninger:

– analysebuffer:

- 5 50 mM HEPES
- 3 mM magnesiumklorid
- 3 µM natrium ortovanadat
- 3 mM mangan (II) klorid
- 1 mM ditioneitol (DTT)
- 10 pH= 7,5 (stilles inn med natriumhydroksid)

– Stoppløsning:

60 mM Titriplex III (EDTA)

- ³³P-ATP: Perkin-Elmer;

- Met-kinase: Upstate, Kat.-Nr. 14-526, bruksløsning 1 µg/10 µl; spes. aktivitet 954 U/mg;

- poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma Kat.-Nr. P1152

In vivo-tester (FIG. 1/1)

[0146] Eksperimentelt forløp: Hunn Balb/C mus (oppdretter: Charles River Wiga) var ved ankomsten i alder på 5 uker. De ble akklimatisert 7 dager ved våre holdebetingelser. Påfølgende ble hver mus injisert 4 millioner TPR-met/NIH3T3 - celler i 100 µl PBS (uten Ca⁺⁺ og Mg⁺⁺) subkutan i bekkenområdet. Etter 5 dager ble dyrene randomisert i 3 grupper, slik at hver gruppe på 9 mus hadde et midlere tumorvolum på 110 µl (spenn: 55 - 165). Kontrollgruppen ble daglig administrert 100 µl vehikkel (0,25 % metylcellulose/100 mM acetatbuffer, pH 5,5), behandlingsgruppene ble daglig administrert 200 mg/kg "A56" eller "A91" løst i vehikkelet (volumet likeledes 100 µl/dyr) per svelgsonde. Etter 9 dager hadde kontrollene et midlere volum på 1530 µl og forsøket ble avsluttet.

[0147] Måling av tumorvolumet: Lengden (L) og bredden (B) ble målt med et skyvelære målt og tumorvolumet beregnet etter formelen $L \times B \times B / 2$.

[0148] Holdebetingelser: I hvert tilfelle 4 eller 5 dyr per bur, foring med kommersielt musefôr (Fa. Sniff).

[0149] Forbindelsene "A18" og "A22" oppviser en overbevisende antitumoral virkning.

[0150] Før- og etterstående er alle temperaturene angitt i °C. I de etterfølgende eksemplene betyr "vanlig opparbeidelse": Man tilsetter, i tilfelle det er nødvendig, vann, innstiller, i tilfelle det er nødvendig, alt etter konstitusjon av sluttproduktet til pH-verdier mellom 2 og 10, ekstraherer med etylacetat eller diklormetan, separerer, tørker den organiske fasen over natriumsulfat, damper inn og rengjør ved kromatografi på kiselgel og /eller ved krystallisasjon. Rf-verdier av kiselgel; eluent: etylacetat/metanol 9:1.

Massespektrometri (MS): EI (elektronstøt-ionisering) M^+
 FAB (Hurtig atom bombardment) $(M+H)^+$
 ESI (elektrospray ionisering) $(M+H)^+$

[0151] APCI-MS (atmosfærisk trykk kjemisk ionisering - massespektrometri) $(M+H)^+$.

Massespektrometri (MS): EI (elektronstøt-ionisering) M^+
 FAB (Hurtig atom bombardment) $(M+H)^+$
 ESI (elektrospray ionisering) $(M+H)^+$

[0152] APCI-MS (atmosfærisk trykk kjemisk ionisering - massespektrometri) $(M+H)^+$.

5

HPLC/MS-Analyser

[0153] Skjer på en kolonne 3 μ Silica-Rod, med en 210-sekunders gradient av 20 til 100 % vann/acetonitril/0,01 % trifluoreddiksyre, ved 2,2 ml/min strømning, og deteksjon ved 220 nm.

10

HPLC-Analyser (metode A)

[0154]

Kolonne: Chromolith RP18e 100*3 mm

Strømning: 2 ml/min

15

Løsemiddel A: H_2O + 0,1 % trifluoreddiksyre

Løsemiddel B: acetonitril + 0,1 % trifluoreddiksyre

Gradient 5 min

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

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

20

HPLC-Analyser (metode B)

[0155]

Kolonne: Chromolith RP18e 100*3 mm

Strømning: 4 ml/min

25

Løsemiddel A: H_2O + 0,05 % $HCOOH$

Løsemiddel B: acetonitril + 10 % løsemiddel A

Gradient 8 min

0-1 Min: 99:1 -> 99:1

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

30

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

HPLC-Analyse (metode C)**[0156]**

Strømningsrate: 2 ml/min

99:01 - 0:100 vann + 0,1 %(Vol.) TFA : acetonitril + 0,1 %(Vol.) TFA

5 0,0 til 0,2 min: 99:01

0,2 til 3,8 min: 99:01---> 0:100

3,8 til 4,2 min: 0:100

Kolonne: Chromolith Performance RP18e; 100 mm lang, indre diameter 3 mm,

Bølgelengde: 220 nm

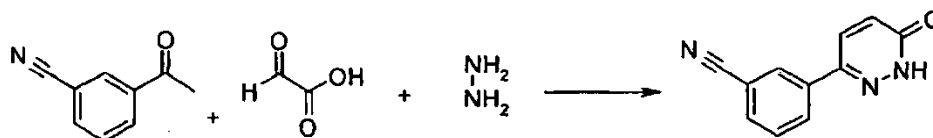
10

[0157] Retensjonstid Rt. i minutter [min].

Eksempler på fremstillingen av pyridazinon-utgangsforbindelsene

[0158] Pyridazinonene blir som regel fremstilt ifølge fremgangsmåter fra W. H. Coates,

15 A. McKillop, Synthesis 1993, S. 334. Eksempelvis for dette er syntesen av 3-(6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril:

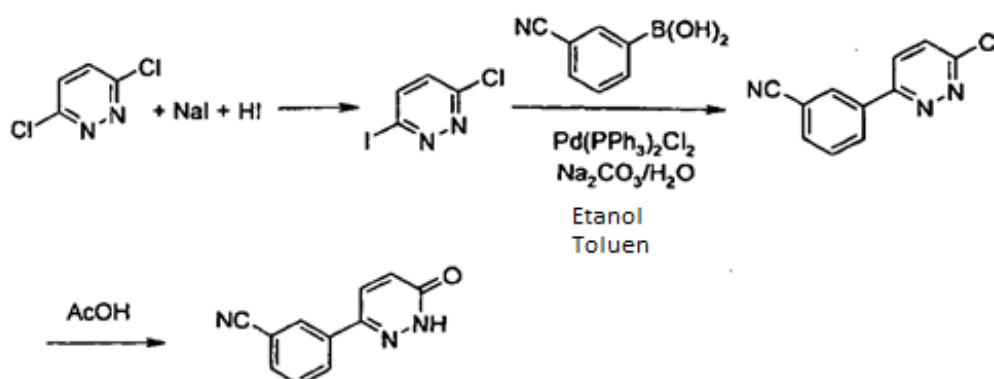


20 **[0159]** I en løsning av 1278 g (8,80 mol) 3-acetylbenzonitril i 1,5 l eddiksyre blir porsjonsvis 927 g (10,6 mol) glyoksylsyre-monohydrat innført. Løsningen som oppstår blir varmet 18 timer på 95 °C. Man lar det avkjøles til 30 °C og tilsetter etter hverandre 7 l vann og 899 ml (18,5 mol) hydraziniumhydroksid. Reaksjonsblandingen blir rørt 4 timer ved 95 °C. Man lar det avkjøles til 60 °C, suger av bunnfallet som har oppstått og vasker

25 det med 5 l vann og 2 l aceton. Resten blir i 5 i aceton brakt til koking og suget av varmt. Resten blir blandet med 5 l eddiksyre og varmet 2 timer under røring ved 90 °C. Man lar det avkjøles til romtemperatur, suger av og vasker med aceton. Resten blir enda en gang varmet med 5 l eddiksyre ved 90 °C, kjølt til romtemperatur, suget av og resten vasket med aceton. Resten blir tørket i vakuum: 3-(6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-

30 benzonitril som beige krystaller; ESI 198.

[0160] Enkelte pyridazinoner kan bli fremstilt analogt med A. J. Goodman et al, tetrahedron 55 (1999), 15067-15070. Eksempelvis for dette er den alternative syntesen av 3-(6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril:

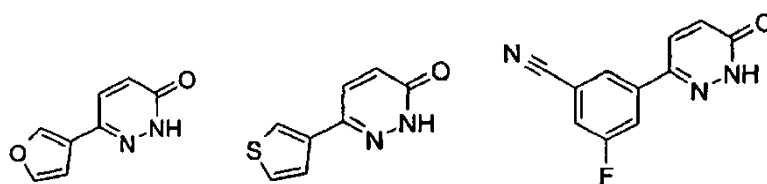


[0161] Til en blanding av 5,0 l vann og 11,3 l 57 % vandig hydrogenjodidsyre (75,2 mol) blir det ved romtemperatur porsjonsvis tilsatt 2,70 kg (18,0 mol) natriumjodid. Påfølgende blir det til løsningen holdt på 20 °C porsjonsvis tilsatt 2,00 kg (13,4 mol) 3,6-diklorpyridazin. Reaksjonsblandingen blir rørt 18 timer ved 20 °C. Reaksjonsblandingen blir blandet med 10 l tert.-butylmetyleter og 4 l vann. Den organiske fasen blir separert, vasket med vann og vandig natriumsulfitt-løsning. Den organiske fasen blir konsentrert, blandet med heptan, faststoffet som oppstod suget av og vasket med heptan. Resten blir tørket i vakuum: 3-klor-6-jod-pyridazin som fargeløse bladformede krystaller; ESI 241.

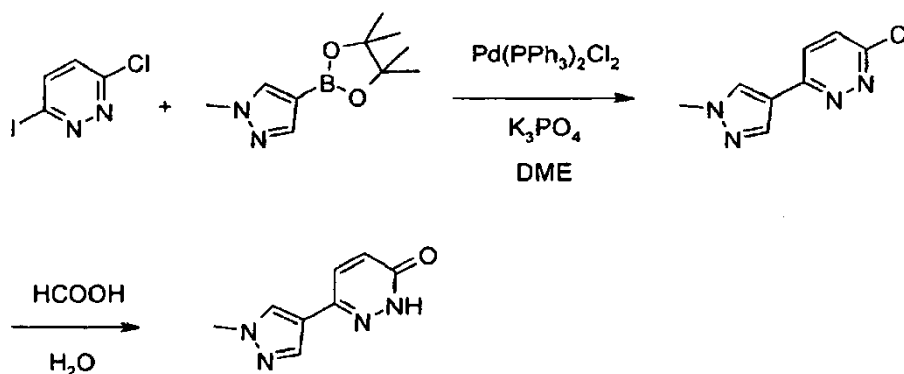
[0162] En løsning holdt under nitrogen av 240 mg (1,00 mmol) 3-klor-6-jod-pyridazin i 1 ml toluen blir blandet med en løsning av 212 mg (2,0 mmol) natriumkarbonat i 1 ml vann og blandingen varmet til 80 °C. Til dette blir det tilføyd 7,0 mg (0,010 mmol) bis(trifenylfosfin)-palladium(II)-klorid og påfølgende blir en løsning av 147 mg (1,00 mmol) 3-cyan-benzenboronsyre dryppet til. Reaksjonsblandingen blir rørt 18 timer ved 80 °C. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til romtemperatur, blandet med vann, suget av og vasket med vann. Resten blir tørket i vakuum: 3-(6-klorpyridazin-3-yl)-benzonitril som fargeløse krystaller; ESI 216.

[0163] En suspensjon av 85 mg (0,396 mol) 3-(6-klorpyridazin-3-yl)-benzonitril i 0,5 ml eddiksyre blir varmet til 80 °C og rørt 24 timer ved denne temperaturen. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til romtemperatur, blandet med vann og suget av. Resten blir vasket med vann og tørket i vakuum: 3-(6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril som fargeløse krystaller.

[0164] Ifølge denne fremgangsmåten blir fortrinnsvis følgende pyridazinoner fremstilt:



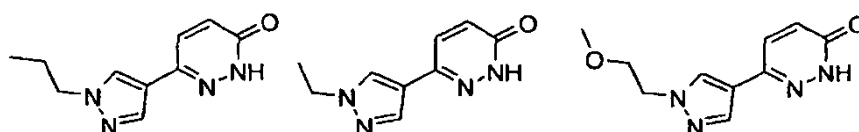
[0165] Enkelte pyridazinoner blir fremstilt ifølge følgende fremgangsmåte. Eksempelvis for dette er syntesen av 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on:



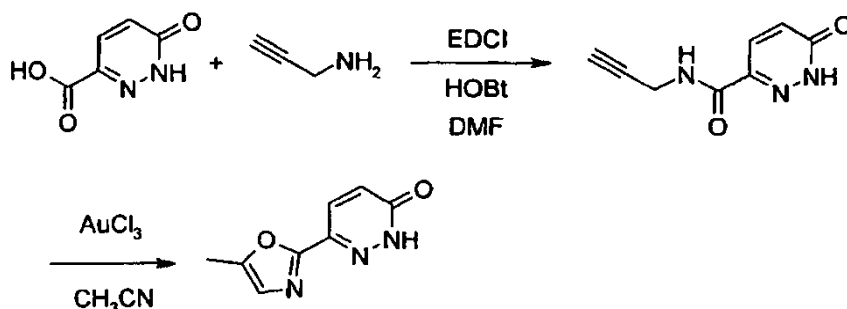
[0166] En løsning av 815 g (3,39 mol) 3-klor-6-jod-pyridazin i 3,8 l 1,2-dimetoksyetan blir blandet med 705 g (3,39 mol) 1-metyl-1H-pyrazol-4-boronsyre-pinacolester og 1,44 kg trikaliumfosfat-trihydrat. Suspensjonen som oppstår blir under nitrogen og under røring varmet til 80 °C og 59,5 g (85 mmol) bis(trifenylfosfin)-palladium(II)-klorid blir tilsatt. Reaksjonsblandingen blir rørt 3 timer ved 80 °C. Man lar det avkjøles til romtemperatur og tilsetter 9 l vann til det. Bunnfallet som oppstår blir suget av, vasket med vann og tørket i vakuum: 3-klor-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridazin som brune krystaller; ESI 195.

[0167] En suspensjon av 615 g (2,90 mol) 3-klor-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridazin i en blanding av 1,86 l maursyre og 2,61 l vann blir under røring varmet til 80 °C og rørt 28 timer ved denne temperaturen. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til romtemperatur, blandet med litt aktivkull og suget av. Filtratet blir under iskjøling brakt til en pH-verdi på 7 med 40 % vandig natronlut og latt stå 16 h ved 6 °C. Bunnfallet som oppstår blir suget av, vasket med vann og tørket i vakuum: 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on som fargeløse krystaller; ESI 177.

[0168] Ifølge denne fremgangsmåten blir fortrinnsvis følgende pyridazinoner fremstilt:



[0169] Fremstilling av 6-(5-metyloksazol-2-yl)-2H-pyridazin-3-on:

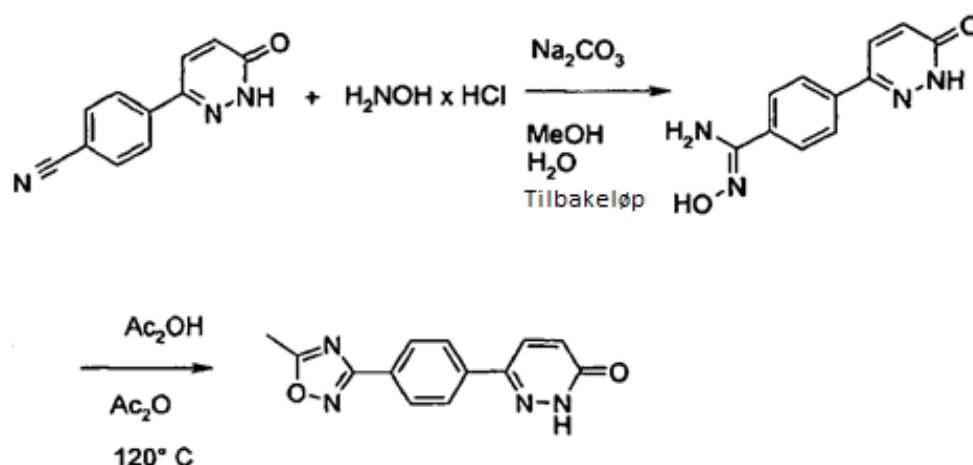


[0170] En løsning av 10,0 g (69,2 mmol) 6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-karboksytsyre-monohydrat og 3,85 g (69,2 mmol) propargylamin i 200 ml DMF blir blandet med 10,6 g (69,2 mmol) 1-hydroksybenztriazol-hydrat og 17,3 g N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimid-hydroklorid og den resulterende løsningen rørt 18 timer ved rom-

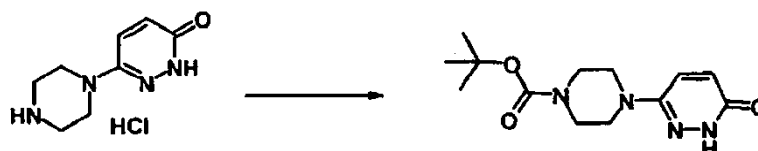
5 temperatur. Reaksjonsblandingen blir fordelt mellom vann og diklormetan. Den organiske fasen blir vasket med mettet natriumhydrogenkarbonat-løsning, tørket over natriumsulfat og dampet inn: 6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-karboksytsyre-prop-2-ynylamid som fargeløse krystaller; ESI 178.

[0171] En løsning av 3,69 g (20,5 mmol) 6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-karboksytsyre-prop-2-ynylamid i 41 ml acetonitril blir blandet med 622 mg (2,05 mmol) gull(III)klorid og rørt 3 dager ved romtemperatur. Det blir videre tilsatt 622 mg (2,05 mmol) gull(III)klorid og rørt 7 dager ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir dampet inn og kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol som eluent: 6-(5-metyloksazol-2-yl)-2H-pyridazin-3-on som gulaktige krystaller; ESI 178.

[0172] Fremstilling av 6-[4-(5-metyl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-fenyl]-2H-pyridazin-3-on:



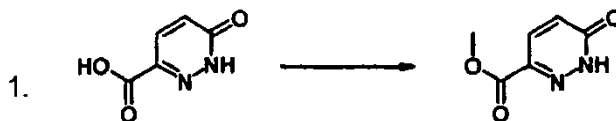
[0173] Fremstilling av 4-(6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-piperazin-1-karboksytsyre-tert.-butylester:



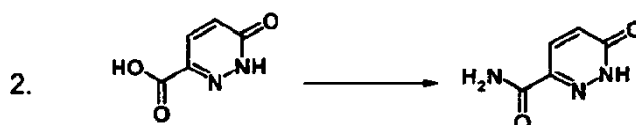
[0174] 1 g (4,62 mmol) 6-piperazin-1-yl-2H-pyridazin-3-on hydroklorid (Eur. J. Med. Chem. 1992, 27, 545-549) blir suspendert i 10 ml THF og blandet med 1,34 ml (9,69 mmol) trietylamin og 1,09 ml (5,08 mmol) Di-tert.-butyldikarbonat. Det blir rørt 15 h ved

25 RT og løsemidlet fjernet. Resten blir blandet med etylacetat og vann. Et hvitt faststoff forble uoppløst. Resten blir suget av og vasket med vann og etylacetat og tørket i vakuum: Utbytte 0,9 g; HPLC: Rt. = 2,27 min (metode B); HPLC-MS: 281 (M+H).

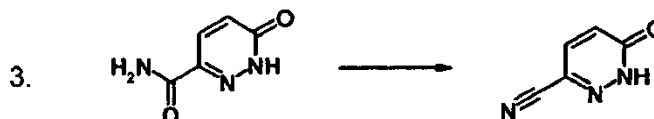
Fremstilling av 6-(5-metyl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-on
[0175]



[0176] 20 g (125 mmol) 6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-karboksytsyre hydrat blir suspendert i 400 ml metanol og under iskjøling langsomt blandet med 10,7 ml (147 mmol) tionylklorid. Suspensjonen blir rørt 15 h ved 70 °C, hvorved alt løser seg. Reaksjonsblandingen blir konsentrert til ca. 100 ml, hvorved et hvitt bunnfall felles ut. Dette bunnfallet blir suget av og vasket med metanol og tørket i vakuum. Utbytte 19,2 g; HPLC: Rt. = 1,27 min (metode B); HPLC-MS: 155 (M+H).



[0177] 19,27 g (125 mmol) 6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-karboksytsyre-metylester blir løst i 300 ml ammoniakkisk metanol og rørt 16 h ved romtemperatur. Løsemidlet blir fjernet og resten omsatt videre uten videre opparbeidelse; Utbytte 16,5 g.

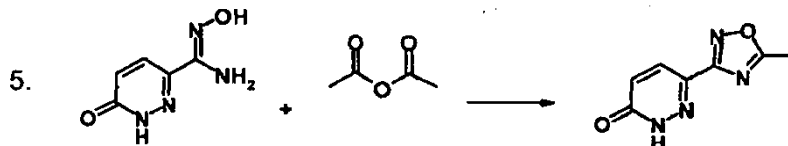


[0178] 15 g (108 mmol) 6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-karboksytsyre-amid blir suspendert i 200 ml diklormetan. Suspensjonen blir innkjølt til 0 °C og påfølgende blir 45 ml pyridin samt 18 ml (129 mmol) trifluoreddiksyreanhydrid dryppet til. Blandingen rører man 5 dager ved RT. Suspensjonen blir blandet med 400 ml vann og ekstrahert med 3 x 300 ml DCM. De kombinerte organiske fasene blir tørket med natriumsulfat og konsentrert til resten. Det danner seg et bunnfall i filtratet. Dette bunnfallet blir suget av, vasket med vann og tørket i vakuum. Den vandige fasen blir mettet med natriumklorid og ekstrahert med 3 x 300 ml etylacetat. Den organiske fasen blir tørket og konsentrert. Alle 3 fraksjonene blir kombinert og omsatt videre uten videre opprensing; Utbytte: 14,3 g; GC-MS: 121 (M⁺).



[0179] 1 g (8,26 mmol) 6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-karbonitril og 2,87 g (41,3 mmol) hydroksylammoniumklorid blir suspendert i 200 ml etanol og blandet med 5,7 ml

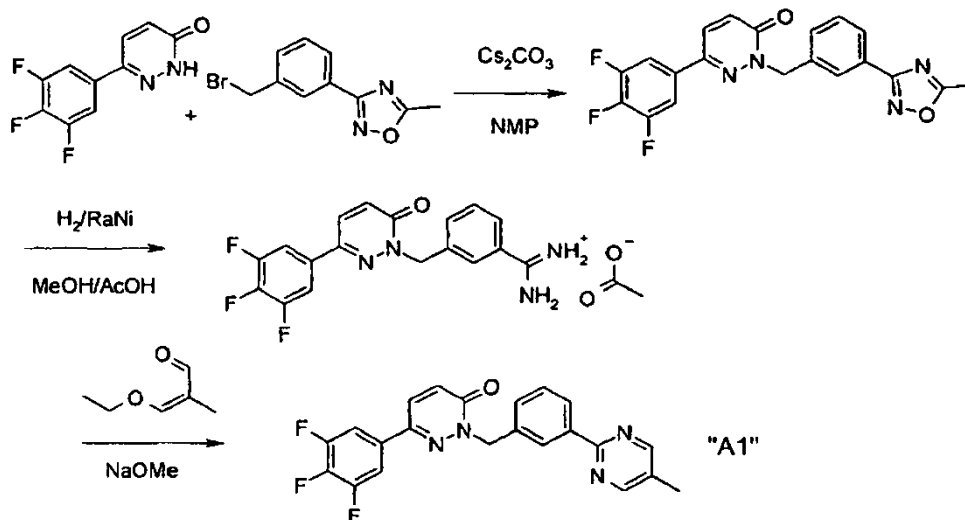
(41,3 mmol) trietylamin. Reaksjonsblandingen blir rørt 5 dager ved romtemperatur. Løsemidlet blir fjernet og resten blir rørt sammen med vann, filtrert og tørket; Utbytte: 754 mg, rødbrunt faststoff; LC-MS: 155 (M+H).



[0180] 375 mg (2,43 mmol) N-hydroksy-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-karboksamidin blir blandet med 2,8 ml iseddik, 2,3 ml eddiksyreanhydrid og 200 µl pyridin og rørt 15 h ved 90 °C. Ved avkjølingen av reaksjonsblandingen felles det ut et bunnfall, som blir suget av, vasket med vann og tørket i vakuum; Utbytte: 253 mg, gult faststoff; HPLC: Rt. = 1,51 min; LC-MS: 179 (M+H).

Eksempel 1 (sammenligning)

[0181] Fremstillingen av 2-[3-(5-metylpyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,4,5-trifluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A1") skjer analogt med skjemaet under



[0182] 1.1 En løsning av 4,52 g (20 mmol) 6-(3,4,5-trifluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on og 5,06 g (20 mmol) 3-(3-brommetyl-fenyl)-5-metyl-[1,2,4]oksadiazol (fremstilt ifølge W. W. K. R. Mederski et al, Tetrahedron 55, 1999, 12757-12770) i 40 ml 1-metylpyrrolidinon (NMP) blir blandet med 6,52 g (20 mmol) cesiumkarbonat og suspensjonen som oppstår rørt 18 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir blandet med vann, bunnfallet som oppstår filtrert av, vasket med vann og tørket. Det ubearbeidede produktet blir omkrystallisert fra 2-propanol: 6-(3,4,5-trifluorfenyl)-2-[3-(5-metyl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on som lett gulaktige krystaller; ESI 399.

[0183] 1.2 En løsning av 6,00 g (14,9 mmol) 6-(3,4,5-trifluorfenyl)-2-[3-(5-metyl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on i 60 ml metanol blir blandet med 2 ml eddiksyre, 2 ml vann og 6 g Raney-nikkel og hydrert 44 timer ved romtemperatur og normaltrykk. Reaksjonsblandingen blir filtrert og filtratet dampet inn. Den krystallinske
 5 resten blir kokt opp i tert.-butyl-metyleter. Man lar det avkjøles, suger av og vasker med tert.-butylmetyleter. Resten blir tørket i vakuum: og lar det avkjøles. 3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluorfenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-benzamidinium-acetat som fargeløse krystaller; ESI 359.

[0184] Analogt blir det fremstilt 3-[6-okso-3-(3,5-difluorfenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-
 10 benzamidinium-acetat, fargeløse krystaller; ESI 341.

[0185] 1.3 En suspensjon av 4,18 g (10,0 mmol) 3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluorfenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-benzamidinium-acetat i 40 ml metanol blir blandet med 1,31 ml (11,0 mmol) 3-etoksymetakrolein og 2,04 ml (11,0 mmol) av en 30 % natriummetanolat-løsning i metanol og varmet 18 timer på 50 °C. Man lar det avkjøles, suger av bunnfallet
 15 som oppstår, vasker det med metanol og tørker det i vakuum: 2-[3-(5-metylpyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,4,5-trifluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A1") som fargeløse krystaller; ESI 409; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,32 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 7,16 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,52 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,13 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 8,30 (dt, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 1,5 Hz, 1H), 8,46 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H).

[0186] Ved analog omsetning av benzamidinium-acetatet med 4-trimetylsilyl-3-butyn-1-on med kaliumkarbonat/acetoneitril ved 120 °C i mikrobølgen oppnår man forbindelsene under

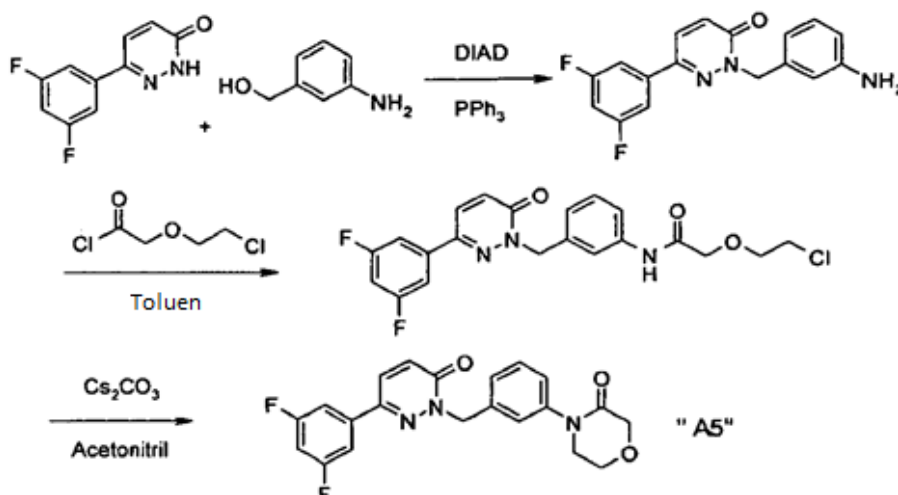
6-((3,5-difluorfenyl)-2-[3-(5-metyl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on ("A2"),
 ESI 391;

25 2-[3-(4-metyl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on
 ("A3"), ESI 409.

[0187] Ved oppvarmingen av benzamidinium-acetatet med malondialdehyd-bisdimetylacetal til 175 °C oppnår man på analog måte forbindelsen 2-(3-pyrimidin-2-yl-benzyl)-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A4"), ESI 395.
 30

Eksempel 2 (sammenligning)

[0188] Fremstillingen av 4-{3-[3-(3,5-difluor-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-morfolin-3-on ("A5") skjer analogt med skjemaet under



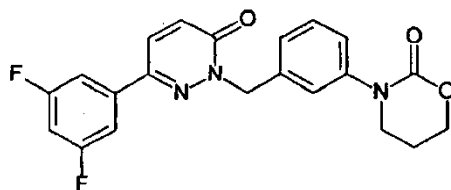
[0189] 2.1 En suspensjon holdt under nitrogen av 3,12 g (15,0 mmol) 6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on i 80 ml THF blir blandet med 2,83 g (22,5 mmol) 3-aminobenzylalkohol og 5,96 g (22,5 mmol) trifenylfosfin og rørt 30 minutter ved romtemperatur. Suspensjonen blir avkjølt til 0 °C og 4,65 ml (22,5 mmol) diisopropylazodikarboksylat (DIAD) dryppet til. Reaksjonsblandingen blir rørt 18 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir dampet inn og resten varmet i 50 ml isopropanol og latt avkjøles. Bunnfallet som oppstår blir suget av, vasket med isopropanol og tert.-butylmetyleter og tørket i vakuum: 2-(3-amino-benzyl)-6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on som fargeløse krystaller; ESI 314.

[0190] 2.2 En suspensjon av 313 mg (1,00 mmol) 2-(3-amino-benzyl)-6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on i 2 ml toluen blir blandet med 235 mg (1,5 mmol) (2-kloretoksy)-acetylklorid og varmet til koking i 18 timer. Man lar det avkjøles, suger av bunnfallet som dannes, vasker det med tert.-butylmetyleter og tørker det i vakuum: 2-(2-kloretoksy)-N-{3-[3-(3,5-difluorfenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-acetamid som fargeløse krystaller; ESI 434.

[0191] 2.3 En løsning av 339 mg (0,78 mmol) 2-(2-kloretoksy)-N-{3-[3-(3,5-difluorfenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-acetamid i 2 ml acetonitril blir blandet med 509 mg (1,56 mmol) cesiumkarbonat og rørt 18 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir filtrert og filtratet dampet inn. Resten blir tatt opp i tert.-butylmetyleter, suget av og vasket med tert.-butylmetyleter: 4-{3-[3-(3,5-difluorfenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-morfolin-3-on ("A5") som fargeløse krystaller; ESI 398.

[0192] Ved analog omsetning av anilinderivatene med 3-klorpropylklorformiat oppnår man forbindelsene under

3-{3-[3-(3,5-difluor-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-[1,3]oksazinan-2-on



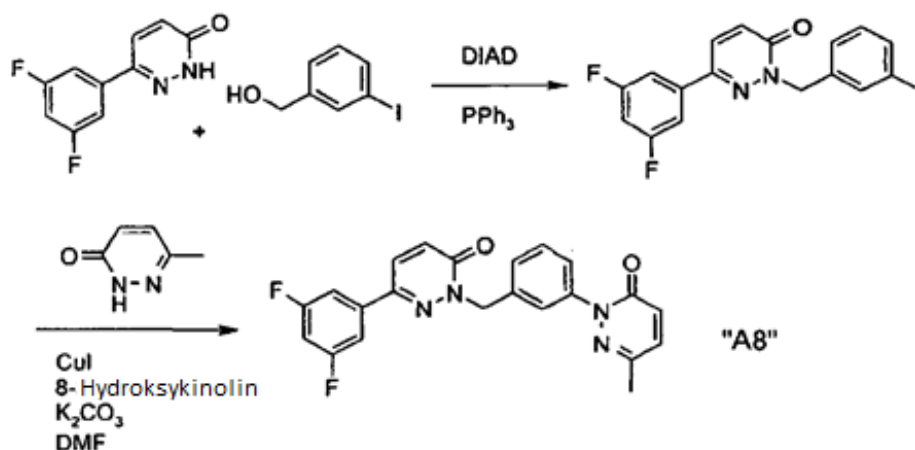
("A6"), ESI 398;

3-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-[1,3]oksazinan-2-on ("A7"), ESI 416.

5

Eksempel 3 (sammenligning)

[0193] Fremstillingen av 1-{3-[3-(3,5-difluorfenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-3-metyl-6H-pyridazin-6-on ("A8") skjer analogt med skjemaet under



10

[0194] 3.1 En suspensjon holdt under nitrogen av 2,92 g (14,0 mmol) 6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on i 100 ml THF blir blandet med 5,03 g (21,1 mmol) 3-jodbenzylalkohol og 5,55 g (20,9 mmol) trifenylfosfin og rørt 30 minutter ved romtemperatur. Suspensjonen blir avkjølt til 0 °C og 4,33 ml (20,9 mmol) disopropylazodikarboksylat blir dryppet til. Reaksjonsblandingen blir rørt 1,5 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir dampet inn og resten varmet i 50 ml isopropanol og latt avkjøles. Bunnfallet som oppstår blir suget av, vasket med isopropanol og petroleumseter og tørket i vakuum: 6-(3,5-difluorfenyl)-2-(3-jodbenzyl)-2H-pyridazin-3-on som fargeløse krystaller; ESI 425.

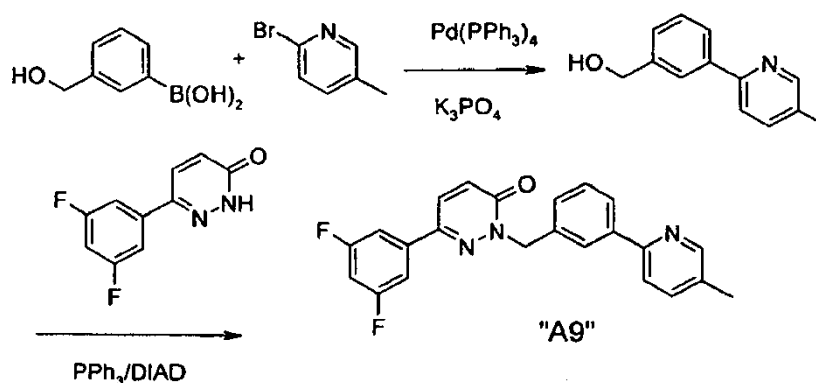
[0195] 3.2 En løsning av 212 mg (0,50 mmol) 6-(3,5-difluorfenyl)-2-(3-jodbenzyl)-2H-pyridazin-3-on og 55,1 mg (0,5 mmol) 6-metylpyridazin-3(2H)-on i 2 ml DMF blir blandet med 14,3 mg (0,08 mmol) kobber(I)-jodid, 76 mg (0,55 mmol) kaliumkarbonat og 11 mg (0,08 mmol) 8-hydroxykinolin og varmet 24 timer på 120 °C. Man lar reaksjonsblandingen avkjøles, blander den med 10 % vandig ammoniakkløsning og etylacetat. Bunnfallet som oppstår blir suget av, vasket med vann og tørket. Resten blir kokt opp i etylacetat, suget av og vasket med etylacetat. Resten blir tørket i vakuum: 1-{3-[3-(3,5-

25

difluorfenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-3-metyl-6H-pyridazin-6-on ("A8") som brunlige krystaller; ESI 407.

Eksempel 4 (sammenligning)

- 5 **[0196]** Fremstillingen av 6-(3,5-difluorfenyl)-2-[3-(5-metylpyridin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on ("A9") skjer analogt med skjemaet under



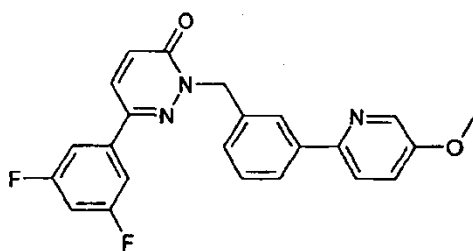
- 10 **[0197]** 4.1 Til en suspensjon holdt under nitrogen av 849 mg (4,0 mmol) trikaliumfosfat, 344 mg (2,0 mmol) 2-brom-5-metylpyridin og 304 mg (2,0 mmol) 3-hydroksymetyl-benzenboronsyre i 12 ml dioksan og 1 ml vann blir det tilføyd 92 mg (0,08 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)-palladium og blandingen varmet til koking 18 timer under røring. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til romtemperatur og fordelt mellom vann og etylacetat.
- 15 Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat, dampet inn og resten kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol som eluent: [3-(5-metyl-pyridin-2-yl)-fenyl]-metanol som gulaktig olje; ESI 200.
- [0198]** 4.2 En løsning av 88 mg (0,44 mmol) [3-(5-metyl-pyridin-2-yl)-fenyl]-metanol, 138 mg (0,66 mmol) 6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on og 174 mg (0,66 mmol) trifenyfosfin i 3,5 ml THF blir blandet med 134 mg (0,66 mmol) diisopropylazo-dikarboksylat. Reaksjonsblandingen blir rørt 18 timer ved romtemperatur. Den blir dampet inn og resten kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol som eluent: 6-(3,5-difluorfenyl)-2-[3-(5-metylpyridin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on ("A9") som fargeløse krystaller; ESI 390.

25

Analogt oppnår man forbindelsene

6-(3,5-difluor-fenyl)-2-[3-(5-metoksy-pyridin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on

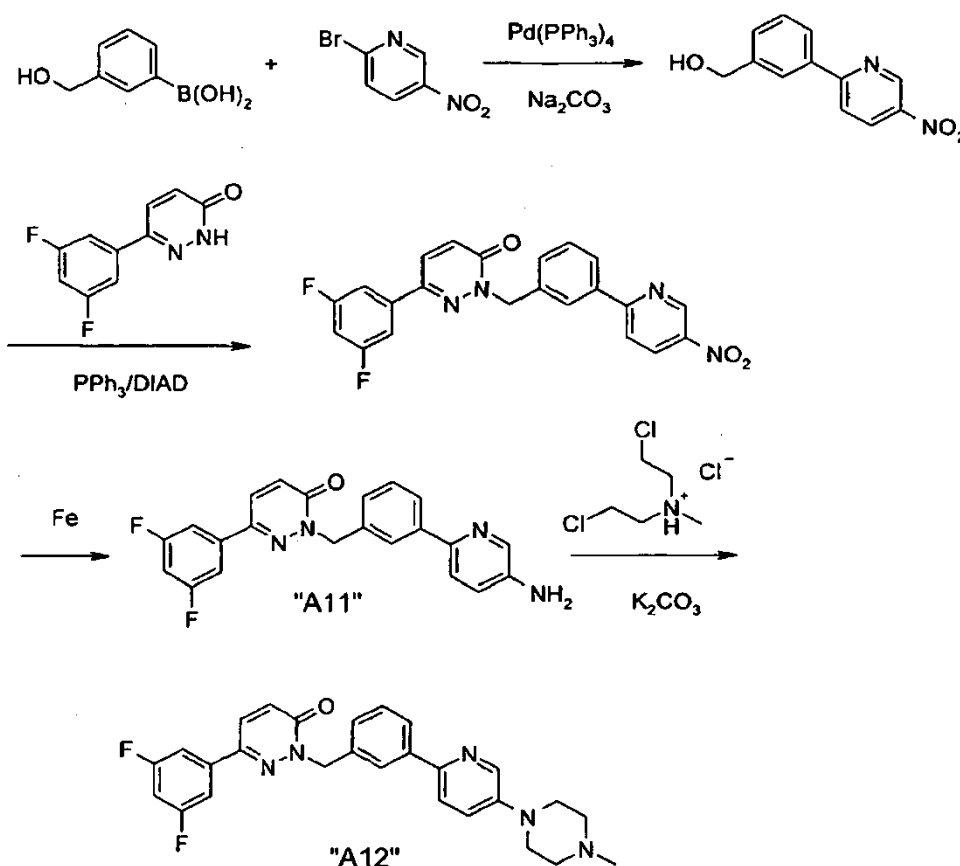
[0199]



("A10"), ESI 406.

Eksempel 5

[0200] Fremstillingen av 2-[3-(5-aminopyridin-2-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A11") og av 6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on ("A12") skjer analogt med skjemaet under



[0201] 5.1 En suspensjon holdt under nitrogen av 3,69 g (18,2 mmol) 2-brom-5-nitropyridin, 840 mg (0,73 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)-palladium og 3,55 g (33,4 mmol) natriumkarbonat i 133 ml toluen blir varmet til koking. Så blir en løsning av 5,07 g (32,7 mmol) 3-(hydroksymetyl)-benzenboronsyre i 133 ml toluen dryppet til og reaksjonsblandingen varmet til koking i 18 timer. Reaksjonsblandingen blir blandet med vann. Den organiske fasen blir separert og den vandige fasen ekstrahert flere ganger med toluen. De kombinerte organiske fasene blir tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten blir kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol: [3-(5-nitropyridin-2-yl)-fenyl]-metanol som gule krystaller; ESI 231.

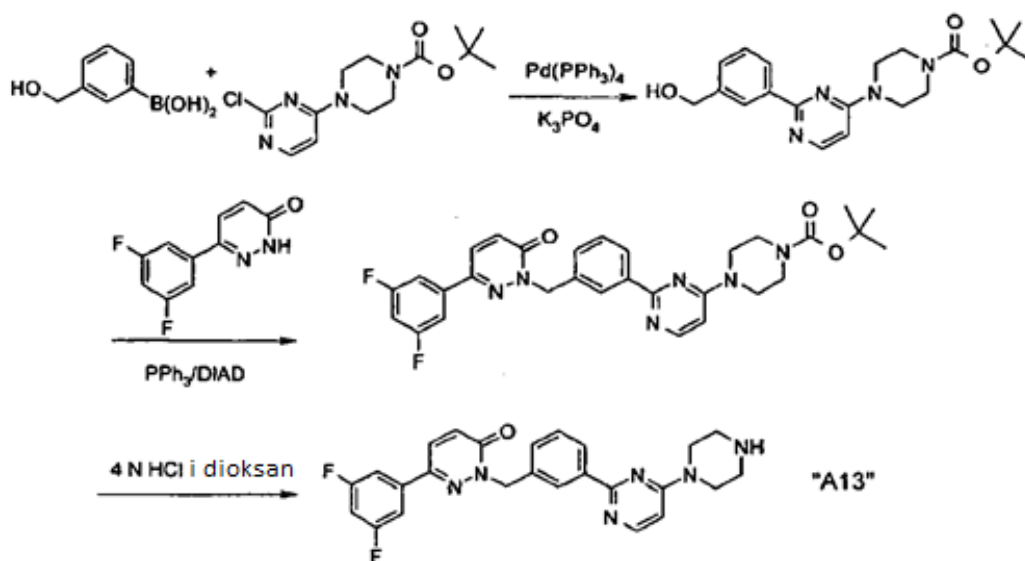
[0202] 5.2 Til en løsning av 3,37 g (14,7 mmol) [3-(5-nitropyridin-2-yl)-fenyl]-metanol, 4,58 g (22,0 mmol) 6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on og 5,77 g (22,0 mmol) trifenyfosfin i 120 ml THF blir 4,46 g (22,0 mmol) diisopropylazodikarboksylat dryppet til og reaksjonsblandingen rørt 18 timer ved romtemperatur. Bunnfallet som oppstår blir
 5 suget av, vasket med THF og tørket i vakuum: 6-(3,5-difluorfenyl)-2-[3-(5-nitropyridin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on som gulaktige krystaller; ESI 421.

[0203] 5.3 En suspensjon av 420 mg (1,00 mmol) 6-(3,5-difluorfenyl)-2-[3-(5-nitropyridin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on i 4 ml etanol blir blandet med 220 μ l 2N
 10 saltsyre, varmet til 95 °C og kjølt til romtemperatur. 402 mg (7,2 mmol) jernpulver blir tilsatt og reaksjonsblandingen rørt 1 time ved 85 °C og 17 timer ved 60 °C. Reaksjonsblandingen blir filtrert og filtratet fordelt mellom vann og etylacetat. Den organiske fasen blir vasket etter hverandre med natriumhydrogenkarbonat-løsning, natriumkarbonat-løsning og natriumkloridløsning, tørket over natriumsulfat og dampet inn: 2-[3-(5-aminopyridin-2-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A11") som
 15 brunaktig skum; ESI 391.

[0204] 5.4 Det siste trinnet blir gjennomført analogt med eksempel 9.3. Man oppnår 6-(3,5-difluorfenyl)-2-{3-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on ("A12").

20 **Eksempel 6**

[0205] Fremstillingen av 6-(3,5-difluorfenyl)-2-[3-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on ("A13") skjer analogt med skjemaet under



[0206] 6.1 Til en suspensjon holdt under nitrogen av 849 mg (4,0 mmol) trikaliumfosfat, 598 mg (2,0 mmol) 4-(2-klorpyrimidin-4-yl)-piperazin-1-karboksylsyre-tert.-butylester

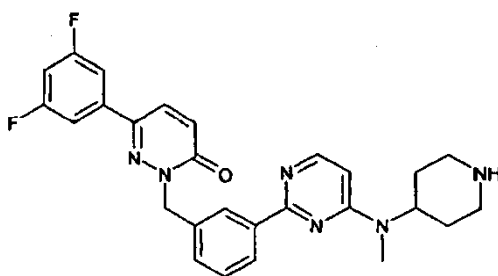
(fremstilt ifølge WO03/104225) og 304 mg (2,0 mmol) 3-hydroksymetylbenzenboronsyre i 12 ml dioksan og 1 ml vann blir det tilsatt en katalysatorløsning, som ble fremstilt ved omsetning av 56 mg (0,08 mmol) bis(trifenylfosfin)-palladium(II)-klorid og 3,0 mg (0,08 mmol) natriumborhydrid i 0,4 ml THF ved 55 °C. Reaksjonsblandingen blir rørt 18 timer ved 97 °C. Reaksjonsblandingen blir avkjølt og fordelt mellom vann og etylacetat. Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat, dampet inn og resten kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol som eluent: 4-[2-(3-hydroksymetylphenyl)-pyrimidin-4-yl]-piperazin-1-karboksytsyre-tert-butylester som gulaktig faststoff; ESI 371. **[0207]** 6.2 En løsning av 144 mg (0,388 mmol) 4-[2-(3-hydroksymetyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-piperazin-1-karboksytsyre-tert.-butylester, 122 mg (0,582 mmol) 6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on og 153 mg (0,582 mmol) triphenylfosfin i 3 ml THF blir blandet med 118 mg (0,582 mmol) diisopropylazodikarboksyilat. Reaksjonsblandingen blir rørt 18 timer ved romtemperatur. Den blir dampet inn og resten kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol som eluent: 4-(2-{3-[3-(3,5-difluor-phenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-karboksytsyre-tert.-butylester som gulaktig olje; ESI 561.

[0208] 6.3 En løsning av 81 mg (0,14 mmol) 4-(2-{3-[3-(3,5-difluor-phenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-karboksytsyre-tert.-butylester i 1 ml dioksan blir blandet med 1,3 ml 4 N HCl i dioksan og etterlatt 18 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir fordelt mellom vann og etylacetat. Den vandige fasen blir brakt til en pH på 14 med 1 N NaOH og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat og dampet inn: 6-(3,5-difluorfenyl)-2-[3-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on ("A13") hydroklorid som fargeløst amorft faststoff; ESI 461.

Analogt blir forbindelsen under oppnådd

6-(3,5-difluorfenyl)-2-{3-[4-(metyl-piperidin-4-yl-amino)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on

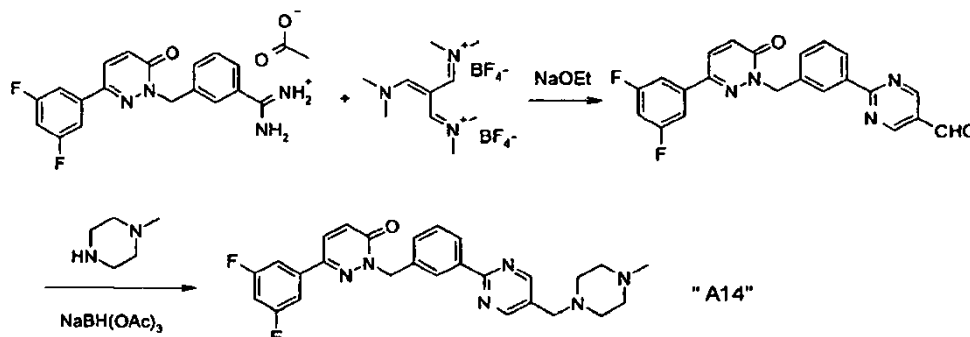
[0209]



"A59".

Eksempel 7

[0210] Fremstillingen av 6-(3,5-difluorfenyl)-2-{3-[5-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on ("A14") skjer analogt med skjemaet under



[0211] 7.1 Til en suspensjon holdt under nitrogen av 4,00 g (10,0 mmol) 3-[6-okso-3-(3,5-difluorfenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-benz-amidinium-acetat og 4,64 g (13,0 mmol) 2-dimetylaminometylen-1,3-bis-(dimetylimmonio)-propan-bistetrafluorborat (fremstilt ifølge P. J. Coleman et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 4829-4837) i 280 ml etanol blir det tilføyd 12,0 ml (31,5 mmol) av en 20 % løsning av natriumetanolat i etanol og varmet 2 timer til koking. Reaksjonsblandingen blir avkjølt, dampet inn i vakuum og digerert med vann. Bunnfallet som oppstår blir suget av og vasket med vann. Resten blir kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol: 2-{3-[3-(3,5-difluorfenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karbaldehyd som fargeløse krystaller; ESI 405.

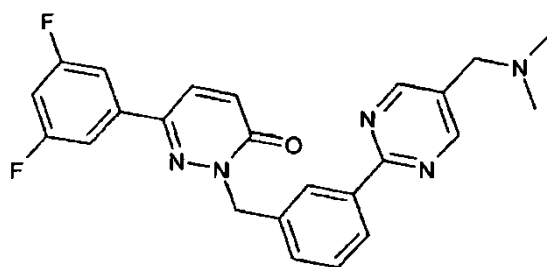
[0212] 7.2 En suspensjon av 472 mg (1,17 mmol) 2-{3-[3-(3,5-difluorfenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karbaldehyd i 5 ml diklormetan blir tilføyd etter hverandre med 166 µl 1-metylpiperazin, 495 mg (2,34 mmol) natriumtriacetoksyborhydrid og 67 µl eddiksyre og reaksjonsblandingen rørt 42 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir fordelt mellom diklormetan og 1 N NaOH. Den organiske fasen blir separert, tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten blir kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol som eluent: 6-(3,5-difluorfenyl)-2-{3-[5-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on ("A14") som fargeløse krystaller; ESI 489;

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

Analogt oppnår man forbindelsen under

6-(3,5-difluor-fenyl)-2-[3-(5-dimetylaminometyl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on

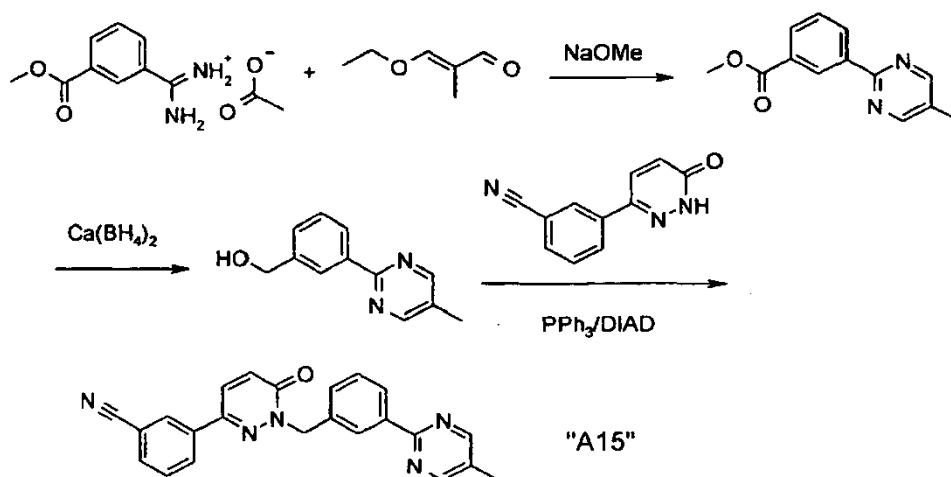
[0213]



"A58".

Eksempel 8 (sammenligning)

- 5 **[0214]** Fremstillingen av 3-{1-[3-(5-metylpyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitril ("A15") skjer analogt med skjemaet under



- 10 **[0215]** 8.1 En suspensjon av 2,41 g (10,0 mmol) 3-karbamimidoylbenzosyre-metylester-acetat (fremstilling se Eksempel 37) i 40 ml metanol blir blandet med 1,31 ml (11,0 mmol) 3-etoksymetakrolein og 2,04 ml (11,0 mmol) av en 30 % løsning av natrium-etanolat i metanol og den resulterende løsningen rørt 18 timer ved 50 °C. Reaksjons-blandingen blir konsentrert i vakuum og blandet med vann. Bunnfallet som oppstår blir
15 suget av, vasket med vann og tørket i vakuum: 3-(5-metylpyrimidin-2-yl)-benzosyre-metylester som fargeløse krystaller; ESI 229.

- [0216]** 8.2 Til en suspensjon av 400 mg (10,6 mmol) natriumborhydrid i 20 ml THF blir det tilføyd 600 mg (5,41 mmol) pulverisert kalsiumklorid og blandingen rørt 1,5 timer ved romtemperatur. Til denne suspensjonen blir under røring en løsning av 751 mg (3,29
20 mmol) 3-(5-metylpyrimidin-2-yl)-benzosyre-metylester i 10 ml THF dryppet til og rørt 18 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir blandet med 10 ml 1N NaOH, vann og diklormetan og filtrert. Den organiske fasen av filtratet blir separert, tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten blir kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol som eluent: [3-(5-metylpyrimidin-2-yl)-fenyl]-metanol som
25 fargeløst faststoff; ESI 201.

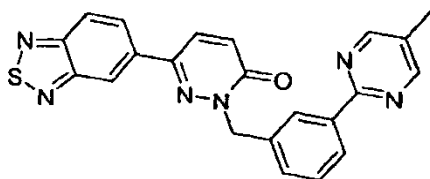
[0217] 8.3 Til en suspensjon av 98,6 mg (0,50 mmol) 3-(6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril, 100 mg (0,50 mmol) [3-(5-metylpyrimidin-2-yl)-fenyl]-metanol og 197 mg (0,75 mmol) trifenylfosfin i 3 ml THF blir 147 μ l (0,75 mmol) diisopropyldiazodikarboksyilat dryppet til og den resulterende løsningen rørt 18 timer ved romtemperatur.

- 5 Reaksjonsblandingen blir dampet inn i vakuum og resten blandet med 2-propanol. Bunnfallet som oppstår blir suget av og kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol som eluent: 3-{1-[3-(5-metylpyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitril ("A15") som gulaktig faststoff; ESI 380; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,31 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 7,16 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 7,51 (m, 2H),
 10 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (dt, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,25 (dt, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 1 Hz, 1 H), 8,30 (dt, J_1 = 6,8 Hz, J_2 = 1,6 Hz, 1H), 8,37 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,46 (bs, 1 H), 8,75 (s, 2H).

Analogt oppnår man forbindelsene under

- 15 6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-yl-2-[3-(5-metylpyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on, ESI 413,

[0218]



"A79".

20

Eksempel 9

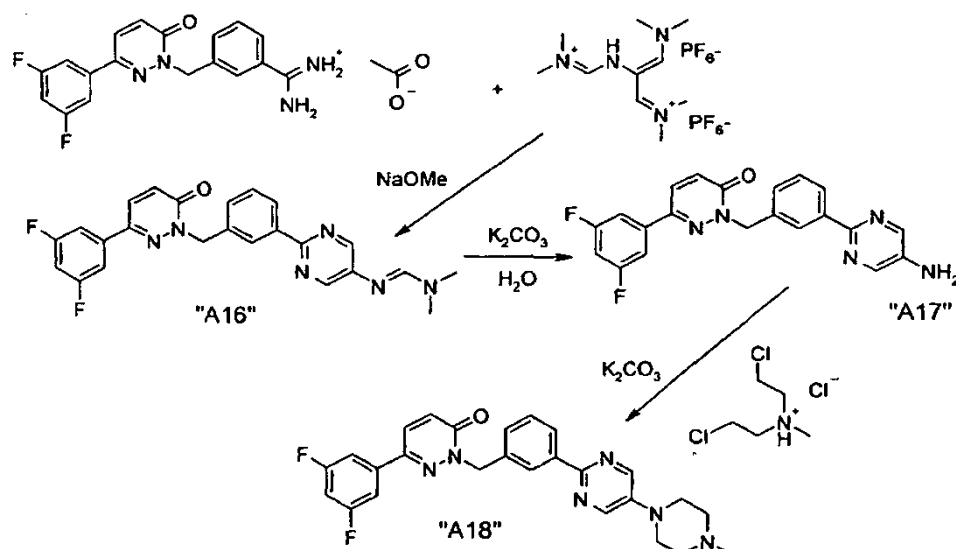
[0219] Fremstillingen av

N'-(2-{3-[3-(3,5-difluorfenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-N,N-dimetyl-formamidin ("A16"),

- 25 2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A17") og

6-((3,5-difluorfenyl)-2-{3-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl})-2H-pyridazin-3-on ("A18")

skjer analogt med skjemaet under



[0220] 9.1 Til en suspensjon holdt under nitrogen av 20,0 g (50,0 mmol) 3-[6-okso-3-(3,5-difluorfenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-benzamidinium-acetat og 24,4 g (50,0 mmol) ({2-dimetylamino-1-[dimetylimmoniometyl]-vinylamino}-metylene)-dimetyl-ammonium-di-heksafluorfosfat i 20 ml metanol blir det dryppet til en natriummetanolat-løsning, som ble fremstilt ved oppløsning av 3,45 g (150 mmol) natrium i 35 ml metanol. Reaksjonsblandingen blir langsomt varmet til 60 °C og rørt 20 minutter ved denne temperaturen. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til romtemperatur og fordelt mellom vann og diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten blir tatt opp i metanol, suget av, resten vasket med eter og tørket i vakuum: N'-(2-{3-[3-(3,5-difluorfenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-N,N-dimetylformamidin ("A16") som fargeløse krystaller; ESI 447.

[0221] 9.2 Til en løsning av 19,1 g (137 mmol) kaliumkarbonat i 380 ml vann blir det tilføyd 190 ml dioksan og 17,4 g (39,0 mmol) N'-(2-{3-[3-(3,5-difluorfenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-N,N-dimetylformamidin. Reaksjonsblandingen blir varmet til koking 3 dager og påfølgende avkjølt til romtemperatur. Bunnfallet som oppstår blir suget av, vasket med vann og tørket i vakuum: 2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A17") som fargeløse krystaller; ESI 392.

[0222] 9.3 En løsning holdt under nitrogen av 587 mg (1,5 mmol) 2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on i 2 ml 1-metylpyrrolidon blir blandet med 501 mg (2,55 mmol) bis-(2-kloretyl)-metyl-ammonium-klorid og reaksjonsblandingen varmet 32 timer på 130 °C. Reaksjonsblandingen blir avkjølt, blandet med diklormetan og filtrert. Filtratet blir dampet inn i vakuum og resten kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol. De produktinnholdende fraksjonene blir kombinert, dampet inn og resten omkrystallisert fra metanol. Dette materialet blir suspendert i metanol, med hydrogenklorid i dietyleter overført til hydrokloridet og hydrokloridet felt ut med dietyleter: 6-(3,5-difluorfenyl)-2-{3-[5-(4-

metylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on ("A18") hydroklorid som fargeløse krystaller; ESI 475;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,81 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 3,19 (m 2H), 3,30 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,14 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,35 (tt, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,3 Hz, 1 H), 7,47 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 8,15 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 8,22 (m, 1 H) 8,34 (bs, 1 H), 8,65 (s, 2H), 11,0 (bs, 1 H).

[0223] Analogt blir forbindelsene under oppnådd

6-((3,5-difluor-fenyl)-2-[3-(5-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on ("A19") hydroklorid, ESI 461,

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 3,25 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 5,44 (s, 2H), 7,16 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,37 (tt, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 2 Hz, 1 H), 7,47 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 8,16 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8,22 (m, 1 H), 8,35 (bs, 1 H), 8,65 (s, 2H), 9,38 (bs, 2H); 2-{3-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A20"), hydroklorid, ESI 493;

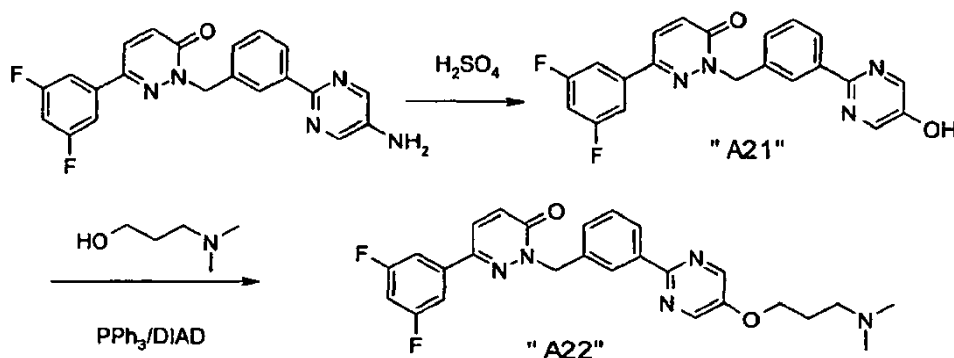
2-{3-[5-(Piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A65");

N'-(2-{3-[3-(3,4,5-trifluorfenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-N,N-dimetyl-formamidin ("A76"), ESI 465;

2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,4,5-trifluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A82"), ESI 410.

Eksempel 10

[0224] Fremstillingen av 6-(3,5-difluorfenyl)-2-[3-(5-hydroksypyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on ("A21") og 6-(3,5-difluorfenyl)-2-{3-[5-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on ("A22") skjer analogt med skjemaet under



[0225] 10.1 En suspensjon av 4,76 g (12,2 mmol) 2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on i en blanding av 5,40 ml konsentrert svovelsyre og 44 ml vann blir varmet 4 timer til koking. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til romtemperatur, fortynnet med iskaldt vann og alkalisert med kons. vandig ammoniakk. Bunnfallet blir suget av, vasket med vann og tørket. Det ubearbeidede produktet blir

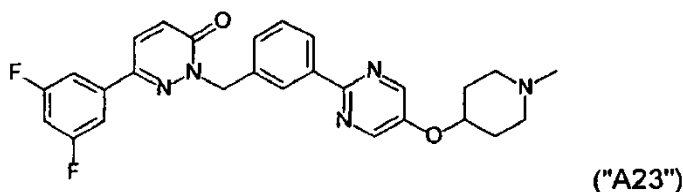
omkrystallisert fra metanol: 6-(3,5-difluorfenyl)-2-[3-(5-hydroksypyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on ("A21") som fargeløse krystaller; ESI 393.

[0226] 10.2 En suspensjon holdt under nitrogen av 215 mg (0,55 mmol) 6-(3,5-difluorfenyl)-2-[3-(5-hydroksypyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on i 5 ml THF blir blandet med 98,3 μ l (0,82 mmol) 3-(dimetyl-amino)-1-propanol, 218 mg (0,82 mmol) 5 trifenyfosfin og kjølt i isbadet. 170 μ l (0,82 mmol) diisopropylazodikarboksylat blir dryppet til og reaksjonsblandingen rørt 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir dampet inn i vakuum og resten kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol som eluent. De produktinnholdende fraksjonene blir kombinert og dampet inn. Dette materialet blir løst i aceton, med hydrogenklorid i dietyleter overført til 10 hydrokloridet og hydrokloridet felt ut med dietyleter: 6-(3,5-difluorfenyl)-2-{3-[5-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on ("A22") hydroklorid som fargeløse krystaller; ESI 478;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,21 (m, 2H), 2,78 (d, J = 5 Hz, 6H), 3,22 (m 2H), 4,31 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,14 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,35 (tt, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,3 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 8,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,24 (m, 1H) 8,38 (bs, 1H), 8,65 (s, 2H), 10,7 (bs, 1H).

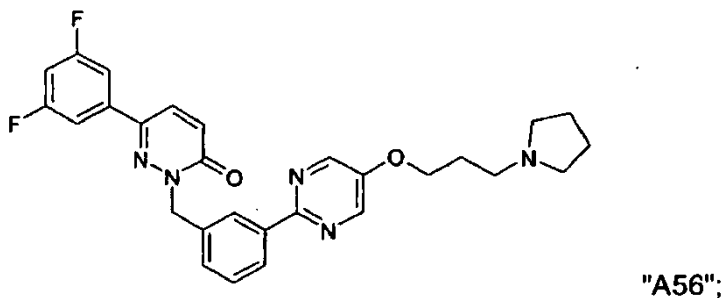
[0227] Analogt blir følgende forbindelse oppnådd,

6-((3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on

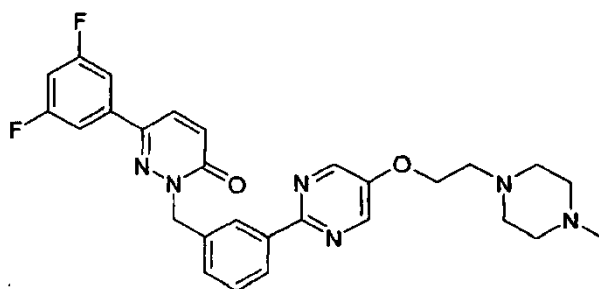


hydroklorid, ESI 490;

6-((3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(3-pyrrolidin-1-yl-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on



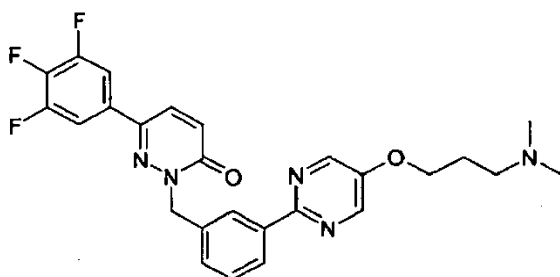
6-((3,5-difluor-fenyl)-2-(3-{5-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid,



"A57", ESI 519;

2-{3-[5-(3-dimethylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on

5



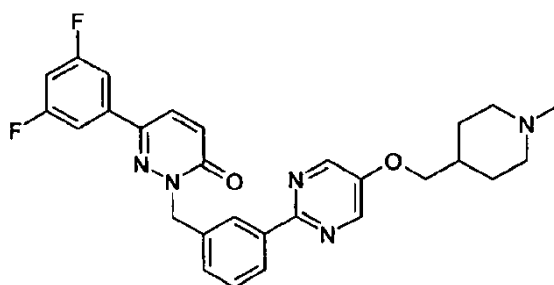
"A60";

2-{3-[5-(2-dimethylamino-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,5-difluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A64")

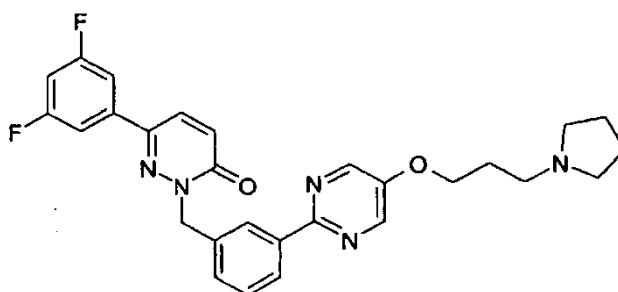
hydroklorid, ESI 464;

10

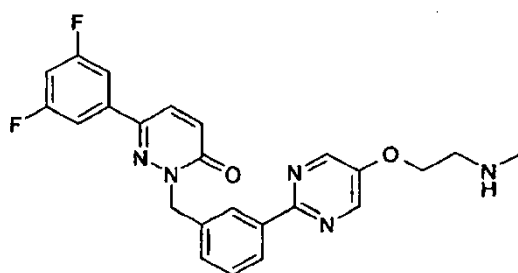
6-((3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl})-2H-pyridazin-3-on, ESI 504,



"A66";



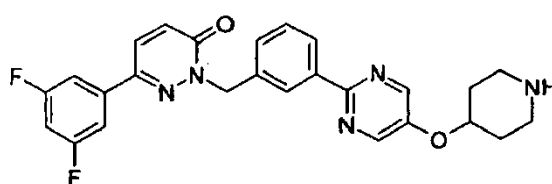
"A110";



"A111";

hydroklorid, ESI 450 (forstadium BOC-beskyttet forbindelse);

6-((3,5-difluor-phenyl)-2-{3-[5-(piperidin-4-yloxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on hydroklorid, ESI 476



"A102"

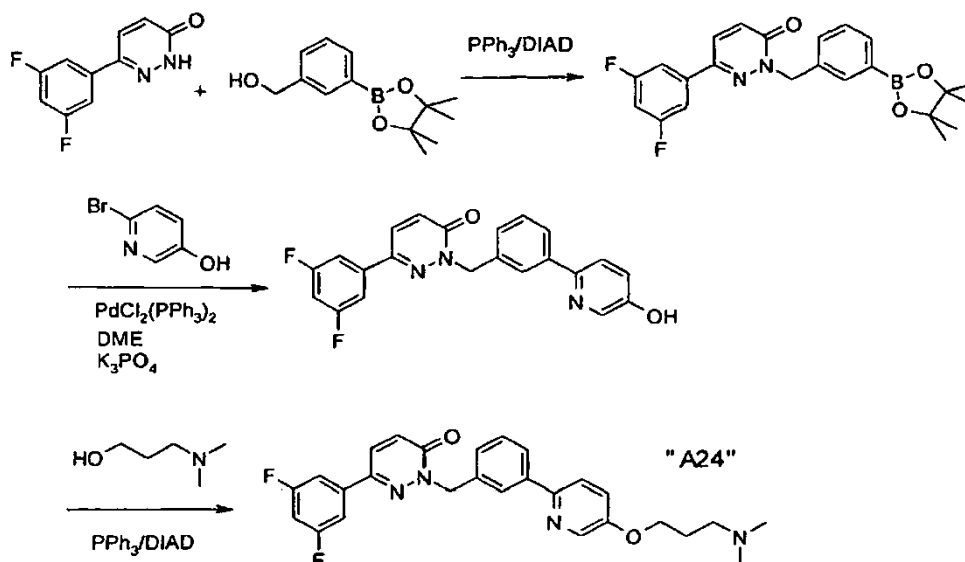
(forstadium BOC-beskyttet forbindelse),

¹H-NMR-spektrum av "A102" hydroklorid:

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,94 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 7,15 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,36 (tt, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 2 Hz, 1 H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 8,16 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8,24 (m, 1 H), 8,37 (bs, 1 H), 8,71 (s, 2H), 9,11 (bs, 1 H), 9,19 (bs, 1 H).

Eksempel 11

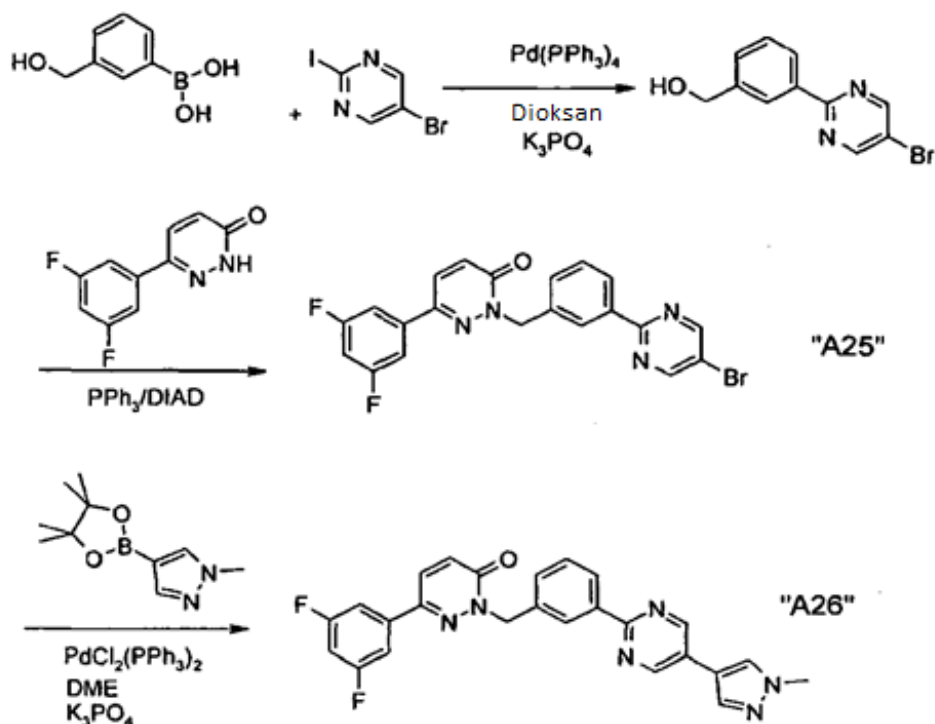
[0228] Fremstillingen av 6-((3,5-difluor-phenyl)-2-{3-[5-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyridin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on ("A24"), ESI 477, skjer analogt med skjemaet under



Eksempel 12

[0229] Fremstillingen av 2-[3-(5-brompyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A25") og 6-(3,5-difluorfenyl)-2-{3-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on ("A26") skjer analogt med skjemaet under

5



[0230] 12.1 En løsning holdt under nitrogen av 6,11 g (21,5 mmol) 5-brom-2-jodpyrimidin, 3,91 g (25,7 mmol) 3-(hydroksymetyl)-benzenboronsyre og 9,11 g (42,9 mmol) trikaliumfosfat-trihydrat i 120 ml dioksan og 14 ml vann blir blandet med 750 mg (0,65 mmol) tetrakis(trifenyl-fosfin)-palladium og rørt 18 timer ved 90 °C. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til romtemperatur, blandet med tert.-butyl-metyleter og vann og filtrert over kiselgur. Den organiske fasen av filtratet blir separert, tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten blir kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol som eluent: [3-(5-brompyrimidin-2-yl)-fenyl]-metanol som lysegule krystaller; ESI 265,267.

[0231] 12.2 Til en suspensjon av 2,76 g (13,2 mmol) 6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on, 2,49 g (8,83 mmol) [3-(5-brompyrimidin-2-yl)-fenyl]-metanol, og 3,47 g (13,2 mmol) trifenylfosfin i 30 ml THF blir 2,60 ml (13,2 mmol) diisopropylazodikarboksyolat dryppet til og reaksjonsblandingen rørt 18 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir dampet inn i vakuum, tatt opp i 2-propanol, varmet til koking og latt avkjøles. Bunnfallet som oppstår blir suget av, vasket med 2-propanol og på ny omkrystallisert fra 2-propanol: 2-[3-(5-brompyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A25") som fargeløse krystaller; ESI 455,457;

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

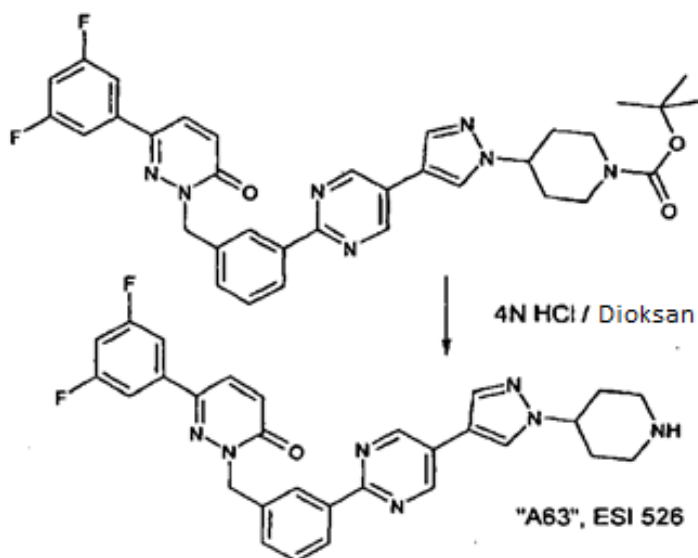
[0232] 12.3 En løsning holdt under nitrogen av 455 mg (1,00 mmol) 2-[3-(5-

brompyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on og 229 mg (1,10 mmol) 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksa-borolan-2-yl)-1H-pyrazol i 10 ml 1,2-dimetoksyetan blir blandet med 425 mg (2,0 mmol) trikaliumfosfat-trihydrat og 56,2 mg (0,08 mmol) bis(trifenylfosfin)-palladiumklorid og rørt 18 timer ved 80 °C, hvorved det danner seg et grått bunnfall. Reaksjonsblandingen blir fortynnet med vann og filtrert.

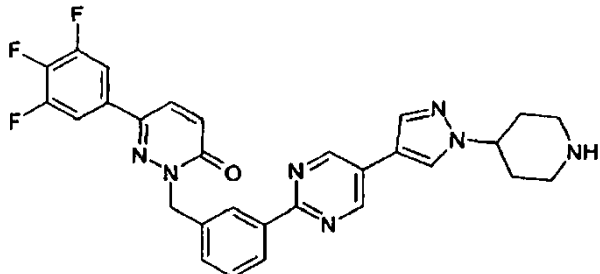
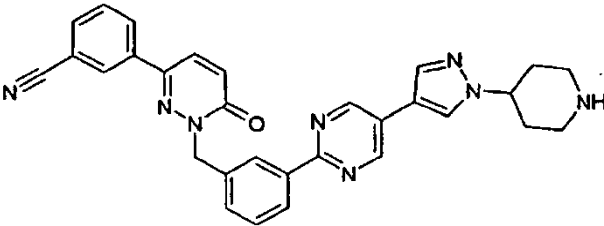
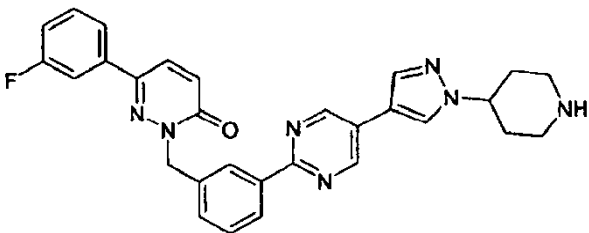
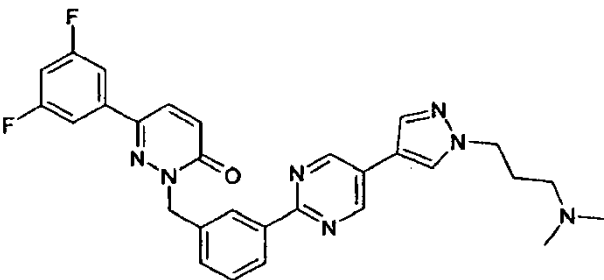
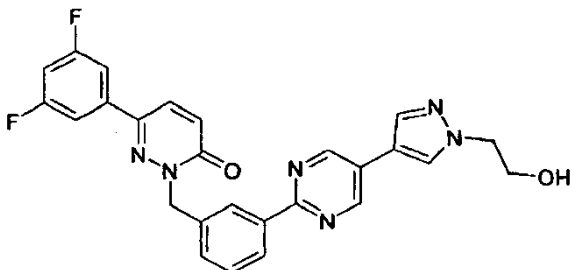
Resten blir kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol som eluent: 6-(3,5-difluorfenyl)-2-{3-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on ("A26") som fargeløse krystaller; ESI 457;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,80 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 7,13 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,29 (tt, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2,3 Hz, 1 H), 7,50 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 8,05 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,32 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,45 (bs, 1H), 9,11 (s, 2H).

[0233] Analogt blir forbindelsene under oppnådd:



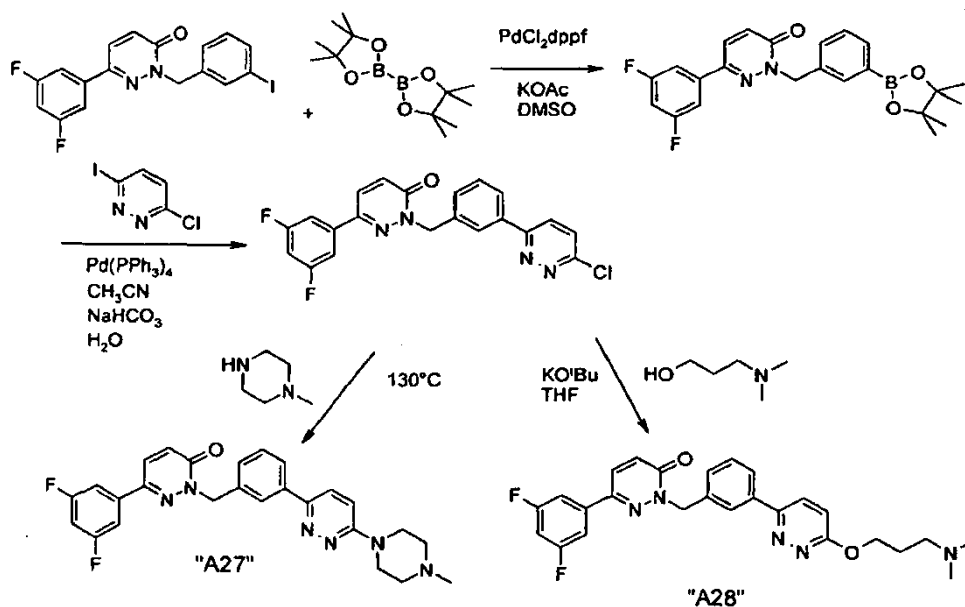
"A63": $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,81 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,15 (bs, 1 H), 2,61 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 4,24 (m, 1 H), 5,47 (s, 2H), 7,16 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,36 (tt, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2,3 Hz, 1 H), 7,53 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,10 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 8,33 (m, 1 H),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

Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. i min) metode
"A103"			
"A 104"			
"A105"			
"A106"			
"A107"			

"A108"			
"A109"			

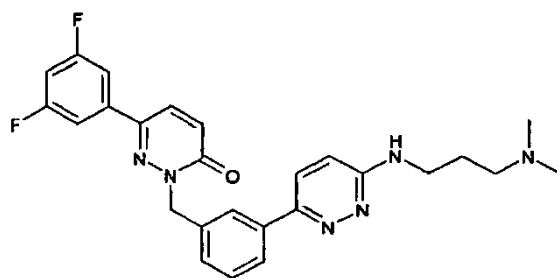
Eksempel 13

[0234] Fremstillingen av 6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[6-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyridazin-3-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on ("A27") og 6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[6-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyridazin-3-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on ("A28") skjer analogt med skjemaet under



[0235] Analogt blir forbindelsene under oppnådd

6-((3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[6-(3-dimetyl-amino-propylamino)-pyridazin-3-yl]-benzyl}-pyridazin-3-on ("A67") hydroklorid, ESI 477,

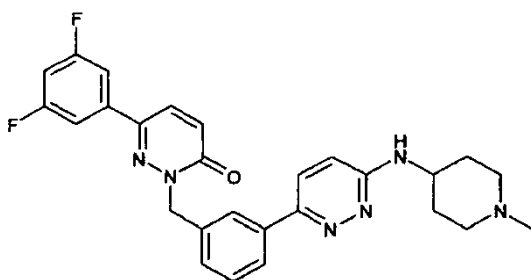


"A67";

6-((3,5-difluor-phenyl)-2-{3-[6-(2-dimethylamino-ethylamino)-pyridazin-3-yl]-benzyl}-pyridazin-3-on ("A68") hydroklorid, ESI 463;

5 6-((3,5-difluor-phenyl)-2-{3-[6-(4-dimethylamino-butylamino)-pyridazin-3-yl]-benzyl}-pyridazin-3-on ("A69");

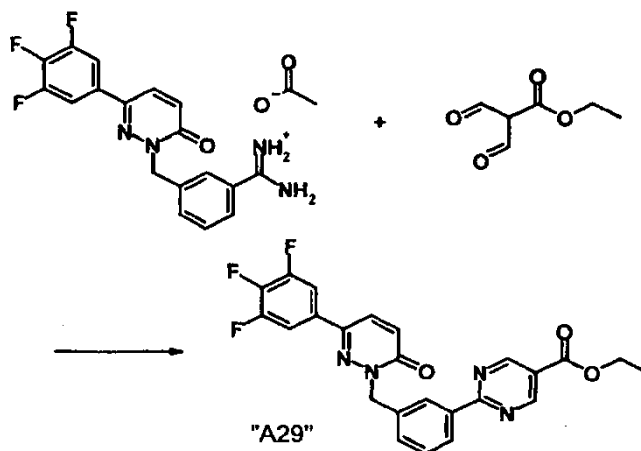
6-((3,5-difluor-phenyl)-2-{3-[6-(1-metyl-piperidin-4-ylamino)-pyridazin-3-yl]-benzyl}-pyridazin-3-on



"A70".

Eksempel 14

15 [0236] Fremstillingen av 2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karboksylsyreetyler ("A29") skjer analogt med skjemaet under



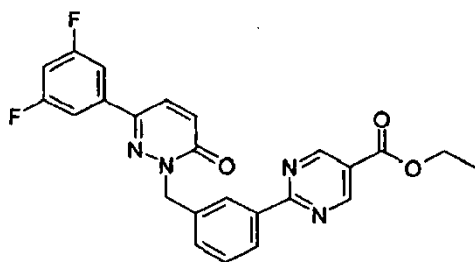
20 [0237] 4,7 g (11,23 mmol) 3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluorfenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-benzamidinium-acetat blir suspendert i 40 ml pyridin og blandet med 2,4 g (16,85 mmol) 2-formyl-3-okso-propionsyreetyler (fremstilt tilsvarende S.H. Berz et al., Journal of

Organic Chemistry 1982, 47, 2216) og rørt 4 h ved 80 °C. Påfølgende blir enda en gang 500 mg (3,47 mmol) 2-formyl-3-okso-propionsyre-etyler tilsatt og rørt 1 h ved 80 °C. Reaksjonsblandingen blir rørt inn i 400 ml vann, bunnfallet blir suget av, vasket flere ganger med vann og tørket i tørkeskapet. Utbytte: 4,43 g "A29" (76 %), Rt. = 3,58 min (metode B), ESI 467.

[0238] Analogt oppnår man forbindelsene

2-{3-[3-(3,5-difluor-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karboksylsyre-etyler

[0239]



("A30"); Rt. = 3.51 min.; ESI 449.

Fremstilling av 6-(3,5-difluor-fenyl)-2-[3-(5-hydroksymetyl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on ("A101")

[0240] 1 g (2,43 mmol) 2-{3-[3-(3,5-difluor-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karbaldehyd [fremstilling Eksempel 7] blir suspendert i 15 mol etanol og 15 ml THF. Reaksjonsblandingen blir kjølt til 5 °C, 374 mg (9,89 mmol) natrium-borhydrid blir tilsatt og brakt til romtemperatur i løpet av 30 min.

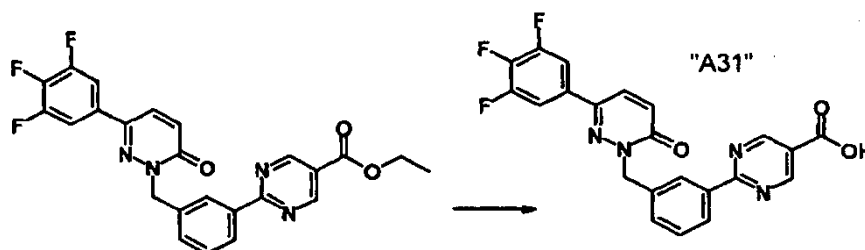
[0241] Reaksjonsblandingen blir helt på en blanding av is/vann/1 N HCl (1:1:1)

blanding. Det utfelte produktet blir suget av og tørket i tørkeskapet.

[0242] Utbytte: 960 mg, hvitt faststoff "A101", ESI 407.

Eksempel 15

[0243] Fremstillingen av 2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karboksylsyre ("A31") skjer analogt med skjemaet under



[0244] 3,4 g (7,29 mmol) 2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karboksylsyre-etyler blir løst i 300 ml THF og 30 ml vann og

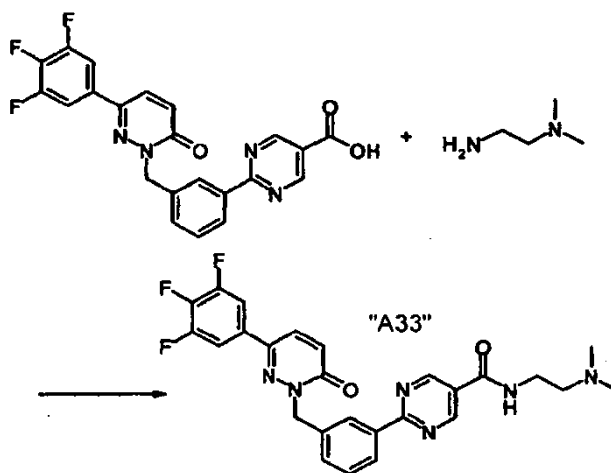
blandet med 713 mg (29,2 mmol) litiumhydroksid. Reaksjonsblandingen blir refluksert 4 h, avkjølt til romtemperatur og det organiske løsemidlet blir destillert av på rotasjonsfordamperen. Resten blir blandet med 300 ml vann og 30 ml THF, og til denne løsningen blir det langsomt under røring dryppet til kons. HCl til den sterkt sure reaksjonen. Det dannede bunnfallet blir suget av, vasket med mye vann og tørket i vakuumtørkeskapet. Utbytte: 2,87 g "A31", Rt. = 3,06 min (metode B), ESI 439.

[0245] Analogt oppnår man forbindelsen

2-{3-[3-(3,5-difluor-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karboksylsyre ("A32"), ESI 421.

Eksempel 16

[0246] Fremstillingen av 2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karboksylsyre(2-dimetyl-amino-etyl)-amid ("A33") skjer analogt med skjemaet under

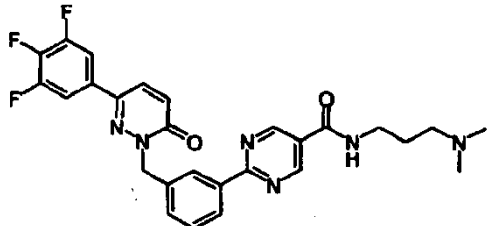
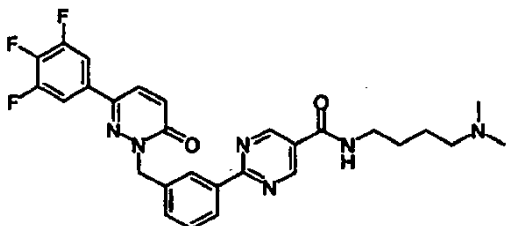
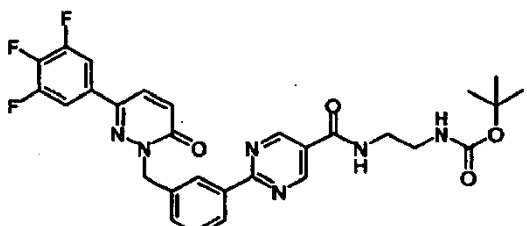
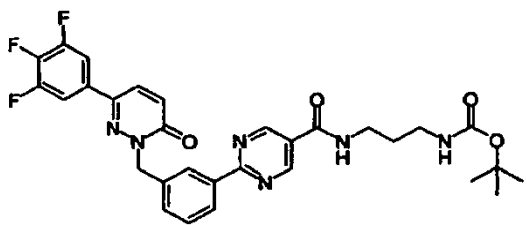
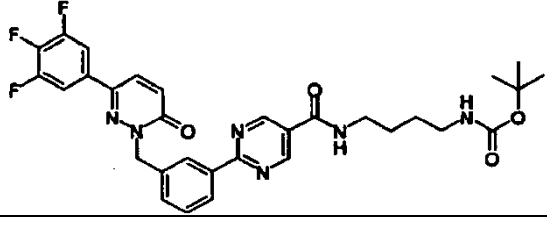
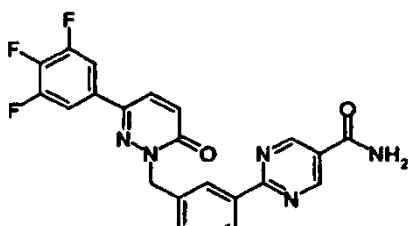


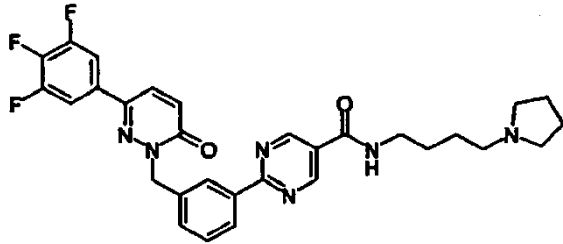
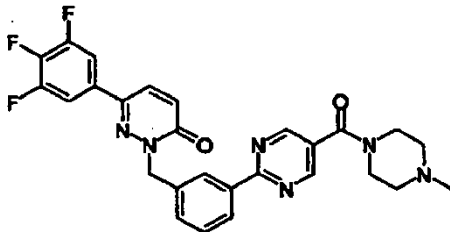
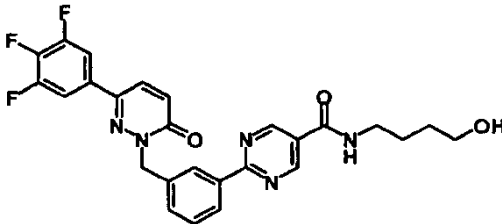
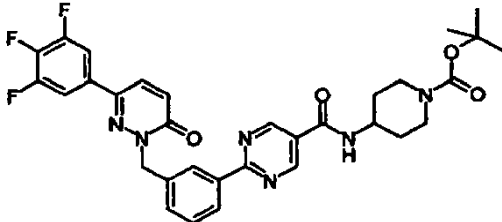
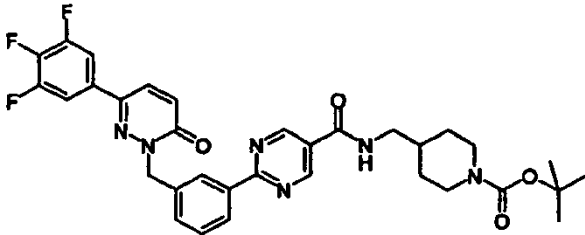
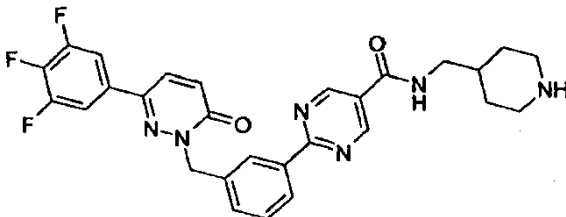
[0247] 150 mg (0,334 mmol) 2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karboksylsyre blir løst i 2 ml DMF og blandet med 75 µl (0,67 mmol) 4-metylmorfolin, 97 mg (0,50 mmol) EDCI og 60 mg (0,43 mmol) HOBT.

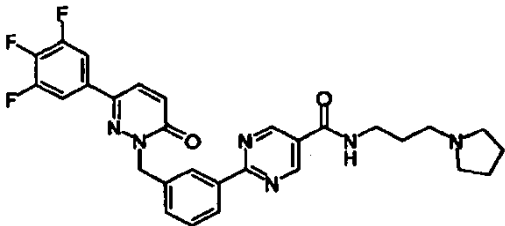
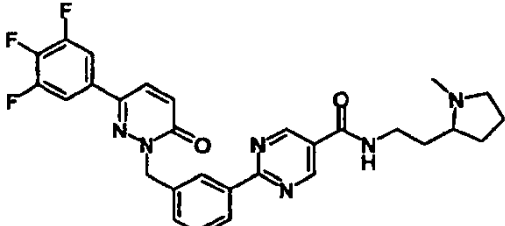
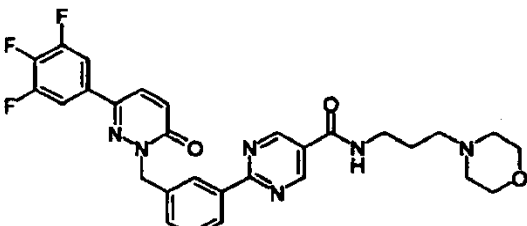
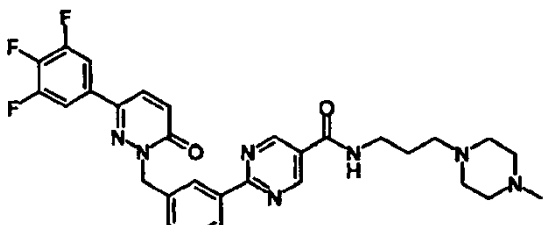
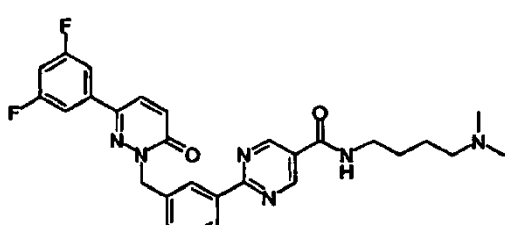
Det blir tilsatt 47 µl (0,43 mmol) *N,N*-dimetyl-aminoetylendiamin og reaksjonsblandingen blir rørt 18 h ved romtemperatur. Reaksjonsløsningen blir separert direkte ved hjelp av preparativ HPLC.

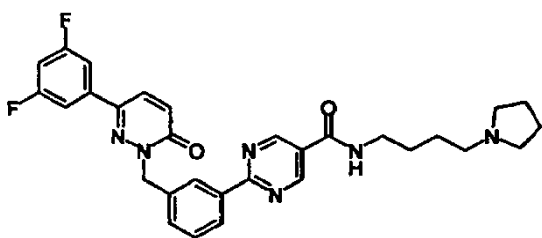
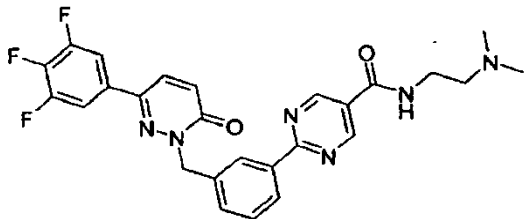
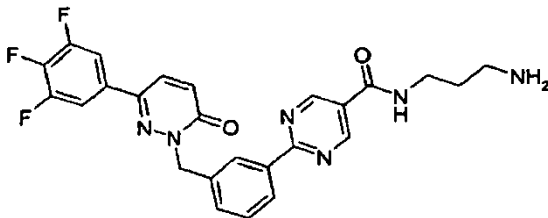
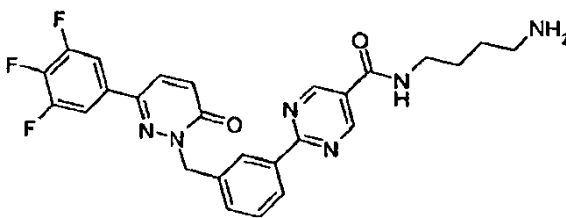
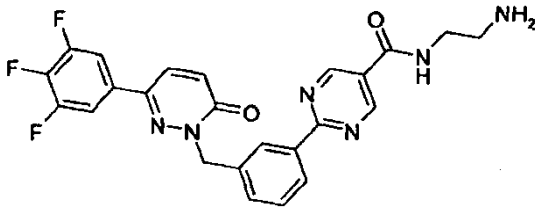
[0248] Utbytte: 124 mg "A33" Trifluoracetat; Rt. = 2,63 (metode B); ESI 509.

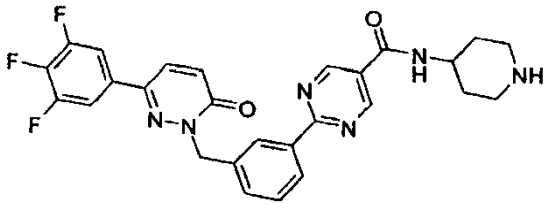
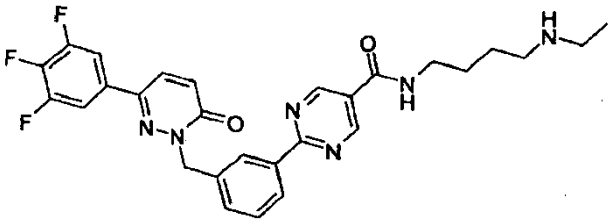
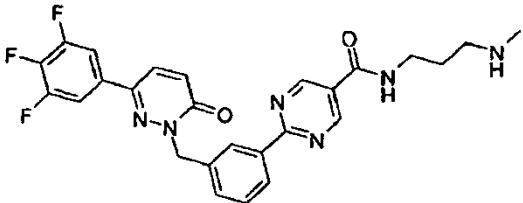
[0249] Analogt blir forbindelsene under oppnådd

Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. i min) metode
"A34"	 Trifluoracetat	523	2,64 B
"A35"	 Trifluoracetat	537	2,66 B
"A36"		581	3,28 B
"A37"		595	3,34 B
"A38"		609	3,36 B
"A39"		438	2,90 B

"A40"	 Trifluoracetat	562	2,72 B
"A41"	 Trifluoracetat	521	2,63 B
"A42"		510	2,91 B
"A43"		621	3,48 B
"A44"		657 (M+Na)	3,51 B
"A44a"	fra "A44" med TFA/dioksan:  Trifluoracetat	535	

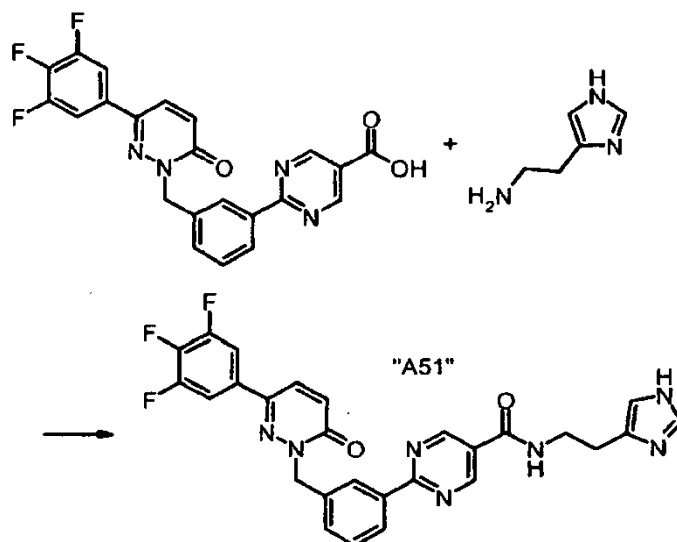
"A45"	 Trifluoracetat	549	2,68 B
"A46"	 Trifluoracetat	549	2,68 B
"A47"	 Trifluoracetat	565	2,65 B
"A48"	 Trifluoracetat	578	2,50 B
"A49"	 Trifluoracetat	519	2,60 B

"A50"	 Trifluoracetat	544	2,64 B
"A71"	 Trifluoracetat	509	
"A72"	 Trifluoracetat (oppnåelig fra Boc-beskyttet forstadium)	495	
"A73"	 Trifluoracetat (oppnåelig fra Boc-beskyttet forstadium)	509	
"A74"	 Trifluoracetat (oppnåelig fra Boc-beskyttet forstadium)	481	

"A84"	 Trifluoracetat (oppnåelig fra Boc-beskyttet forstadium)	521	
"A90"	 Trifluoracetat (oppnåelig fra Boc-beskyttet forstadium)	537	
"A92"	 Trifluoracetat (oppnåelig fra Boc-beskyttet forstadium)	509	

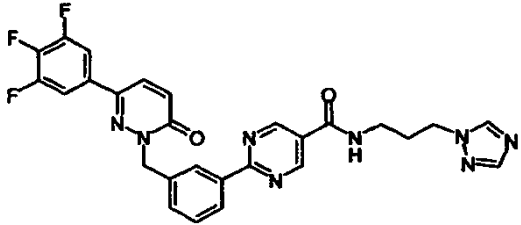
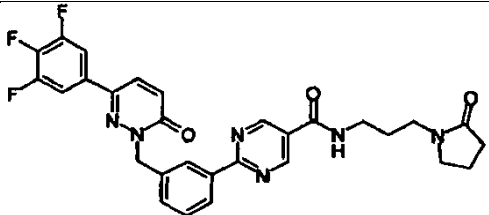
Eksempel 17

[0250] Fremstillingen av 2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karboksylsyre-[2-(1H-imidazol-4-yl)-etyl]-amid ("A51") skjer analogt med skjemaet under



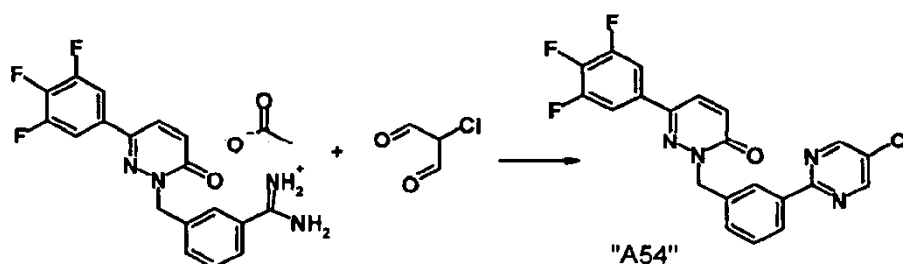
[0251] 150 mg (0,334 mmol) 2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karboksytsyre blir løst i 2 ml DMF og blandet med 75 µl (0,67 mmol) 4-metylmorfolin, 97 mg (0,50 mmol) EDCI og 60 mg (0,43 mmol) HOBt. Det blir tilsatt 51 mg (0,44 mmol) histamin og reaksjonsblandingen rørt 18 h ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir blandet med vann, bunnfallet som oppstår blir suget av. Resten blir blandet med acetonitril, på ny suget av og resten tørket i vakuum. Utbytte: 127 mg "A51", Rt. = 2,63 min (metode B), ESI 532.

[0252] Analogt blir forbindelsene under oppnådd

Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. i min) metode
"A52"		547	2,85 B
"A53"		563	2,99 B

Eksempel 18

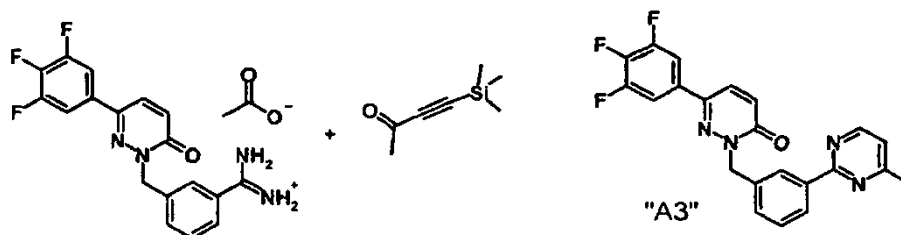
[0253] Fremstillingen av 2-[3-(5-klor-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,4,5-trifluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A54") skjer analogt med skjemaet under



[0254] 250 mg (0,60 mmol) 3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluorfenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-benzamidinium-acetat blir suspendert i 3 ml pyridin, blandet med 74 mg (0,66 mmol) 2-klormalonaldehyd og rørt 15 h ved 90 °C. Reaksjonsblandingen blir dampet inn og resten renses ved hjelp av preparativ HPLC. Man oppnår "A54".

Eksempel 19 (sammenligning)

[0255] Fremstillingen av 2-[3-(4-metyl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A3") skjer analogt med skjemaet under



5

[0256] 150 mg (0,36 mmol) 3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluorfenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-benzamidinium-acetat og 99,5 mg (0,72 mmol) kaliumkarbonat blir suspendert i 5 ml acetonitril, blandet med 42 mg (0,3 mmol) 4-trimetylsilyl-3-butyn-2-on og varmet 45 min ved 120 °C i en mikrobølgereaktor (Emrys Optimizer). Reaksjonsblandingen blir filtrert, dampet inn og resten renses ved hjelp av preparativ HPLC.

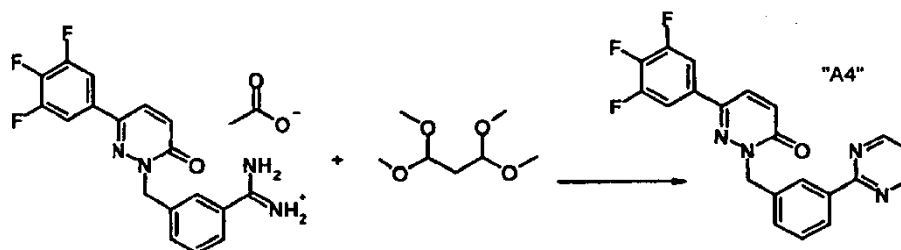
10

[0257] Utbytte: 16 mg "A3", hvitt faststoff, Rt. = 3,38 min (metode B), ESI-MS: 408.

Eksempel 20 (sammenligning)

[0258] Fremstillingen av 2-(3-pyrimidin-2-yl-benzyl)-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A4") skjer analogt med skjemaet under

15



[0259] 150 mg (0,36 mmol) 3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluorfenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-benzamidinium-acetat og 1,1 ml (6,6 mmol) 1,1,3,3-tetrametoksy-propan blir rørt 1 h ved 175 °C. Reaksjonsblandingen blir renses direkte ved hjelp av preparativ HPLC.

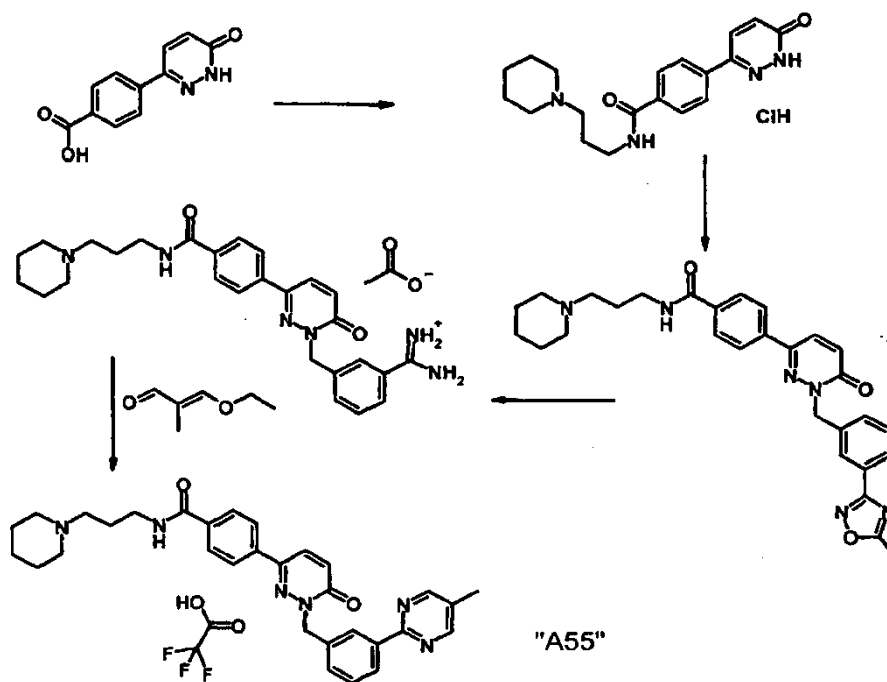
20

[0260] Utbytte: 23 mg "A4", hvitt faststoff; Rt. = 3,28 min (metode B); ESI-MS: 395.

Eksempel 21

[0261] Fremstillingen av 4-{1-[3-(5-metyl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-benzamid ("A55") skjer analogt med skjemaet under

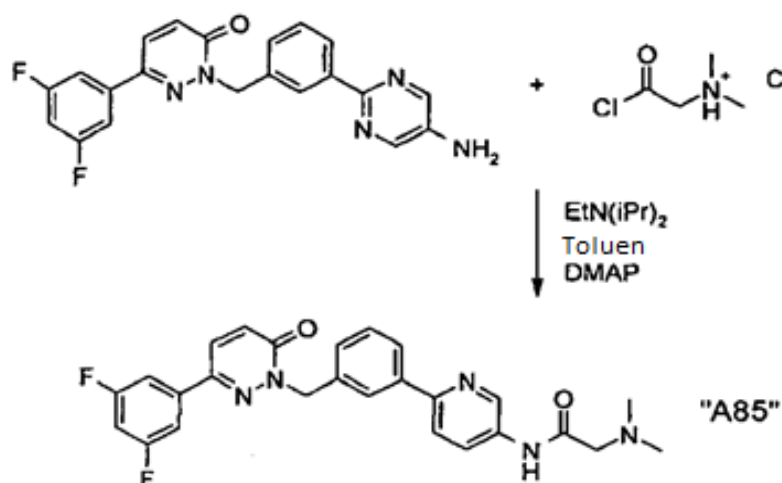
25



[0262] 1,5 g (6,94 mmol) 4-(6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzoesyre (fremstilling ifølge DE 10010422) blir løst i 20 ml DMF, blandet med 1,18 g (8,33 mmol) 3-piperidino-propylamin, 1,56 ml (13,9 mmol) 4-metylmorfolin, 2,7 g (13,9 mmol) EDCI og 967 mg (6,94 mmol) HOBt og rørt 18 h ved romtemperatur. DMF blir destillert av, resten blandet med 2 M NaOH. Blandingen blir dampet inn og blandet med 100 ml THF, rørt 1 h, filtrert, blandet med 50 ml eter og blandet med 10 ml 4N HCl i dioksan. Derved danner det seg en olje, den overstående væsken blir dekantert av, blandet enda en gang med eter og dekantert på ny. Den oljeaktige resten blir blandet med 30 ml isopropanol. Derved danner det seg etter 3 dager et krystalliserat, som blir suget av, vasket med isopropanol og tørket. Utbytte: 500 mg "A55", Rt. = 1,70 min, ESI 341.

Eksempel 22

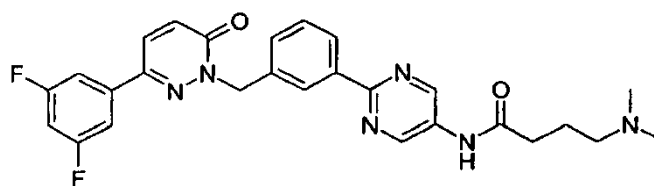
[0263] Fremstillingen av N-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-2-dimetyl-amino-acetamid ("A85") skjer analogt med skjemaet under



[0264] Trifluoracetat, ESI 477.

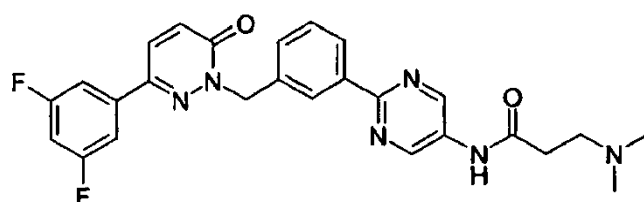
[0265] Analogt oppnår man forbindelsene

5 N-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-4-dimetylamino-butynamid hydroklorid



"A87", ESI 505;

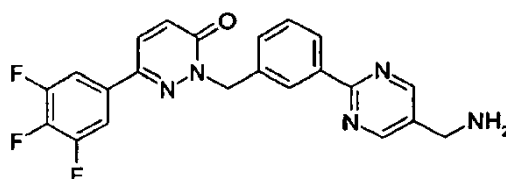
10 N-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-3-dimetylamino-propionamid



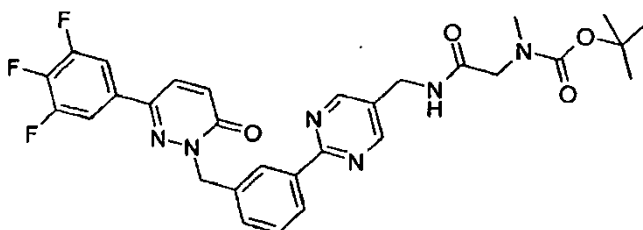
"A95", ESI 491.

15 **Eksempel 23**

[0266] Ved omsetning under standardbetingelser av

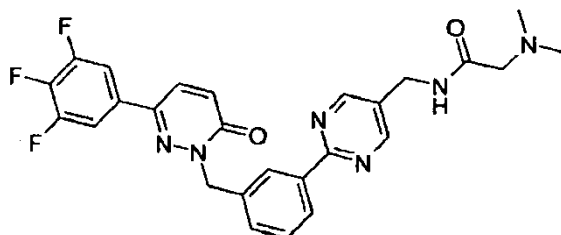


med Cl-CO-CH₂-N(CH₃)COO-tert.-butyl oppnår man etter vanlig opparbeidelse



"A88", ESI 595.

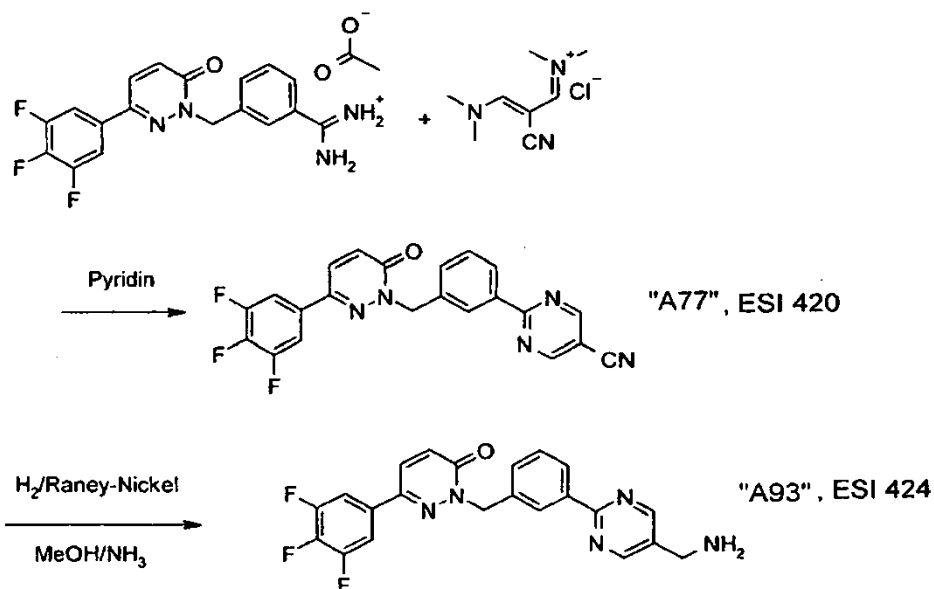
5 **[0267]** Analogt oppnår man forbindelsen



"A89", ESI 509.

Eksempel 24

10 **[0268]** Fremstillingen av 2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karbonitril ("A77") og av 2-[3-(5-aminometyl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A93") skjer analogt med skjemaet under



15

[0269] 24.1 3,5 g (18,6 mmol) 3-dimetylamino-2-cyano-2-propen-1-yliden)-dimetylammoniumklorid (fremstilt analogt med US 3853946) blir suspendert i 60 ml pyridin og blandet med 7,8 g (18,6 mmol) 3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-benzamidinium acetat. Suspensjonen blir rørt 4 timer ved 100 °C.

Etter avkjølingen til romtemperatur blir blandingen rørt inn i 300 ml vann, krystallene suget av og vasket med vann. Faststoffet blir tørket i vakuumtørkeskap;

Utbytte: 6,14 g "A77", beigefargede krystaller;

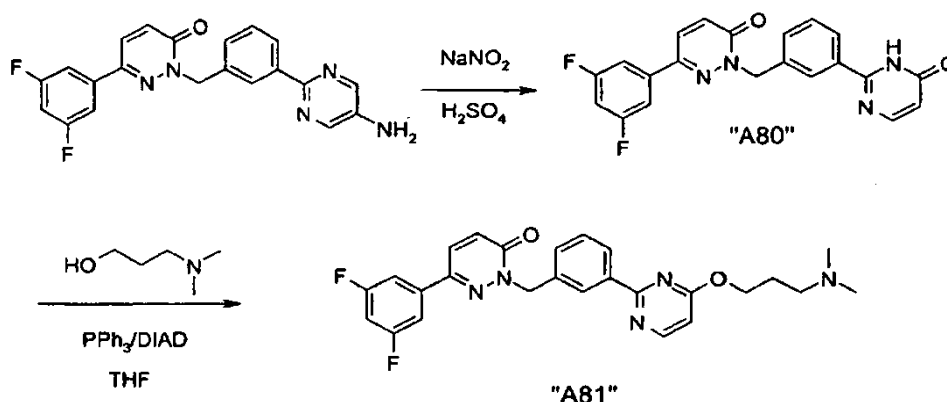
HPLC: Rt. = 3,34 min (metode C); LC-MS: 420 (M+H).

- 5 **[0270]** 24,2 g (6,9 mmol) 2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karbonitril ("A77") blir løst i 60 ml THF og 60 ml metanol og blandet med 2 g Raney-nikkel. Påfølgende blir det hydrert 6 h ved normaltrykk under hydrogenatmosfære. Katalysatoren blir suget av, vasket med THF og filtratet konsentrert. Utbytte: 2,9 g "A93", lysegult faststoff; HPLC: 2,53 min (metode C)

10 LC-MS: 424 (M+H).

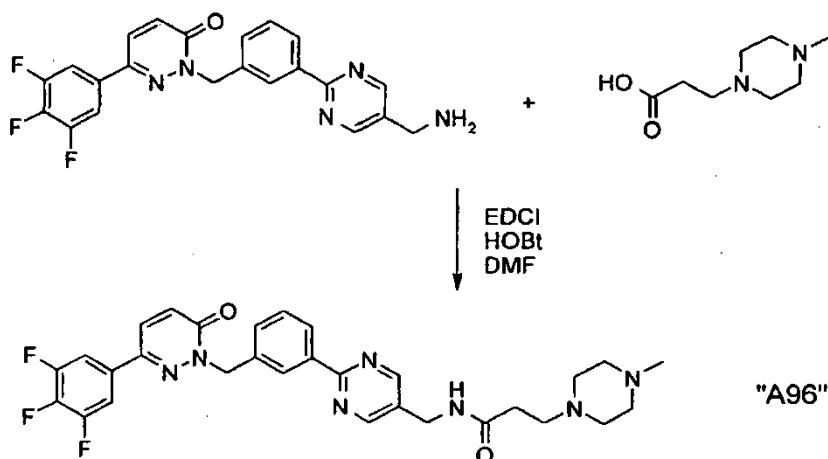
Eksempel 25

- [0271]** Fremstillingen av 6-(3,5-difluor-fenyl)-2-[3-(6-okso-1,6-dihydro-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on ("A80"), ESI 393, og av 6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[4-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on ("A81") hydroklorid, ESI 478, skjer analogt med skjemaet under



Eksempel 27

- 20 **[0272]** Fremstillingen av 3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-N-(2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-ylmetyl)-propionamid ("A96"), ESI 578, skjer analogt med skjemaet under



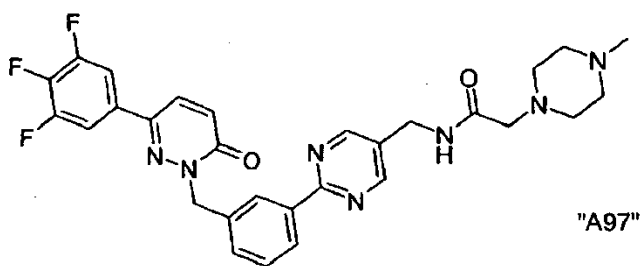
[0273] 169 mg (0,4 mmol) 2-[3-(5-aminometyl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,4,5-trifluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on og 83 mg (0,48 mmol) 3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propansyre blir suspendert i 2 ml DMF og blandet med 90 µl (0,8 mmol) *N*-metylmorfolin, 116 mg (0,60 mmol) EDCI og 72 mg (0,52 mmol) HOBt og rørt 15 h ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir blandet med 10 ml vann og ekstrahert med etylacetat. Det ubearbeidede produktet blir krystalliserer med eter.

Utbytte: 104 mg "A96", beigefarget faststoff; HPLC: Rt. = 2,49 min

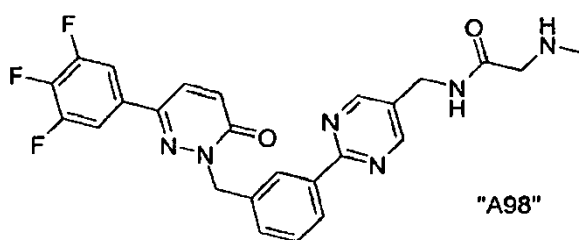
LC-MS: 578 (M+H).

[0274] Analogt blir forbindelsene under oppnådd

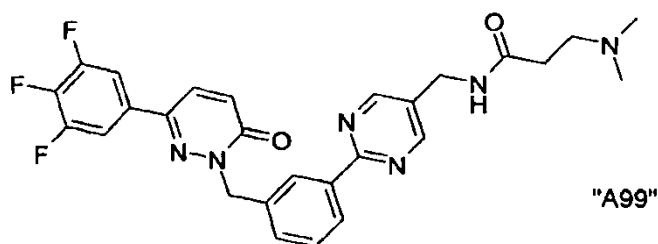
2-(((4-metyl-piperazin-1-yl)-N-(2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-ylmetyl)-acetamid, ESI 564,



2-metyl-amino-N-(2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-ylmetyl)-acetamid, trifluoracetat, ESI 495



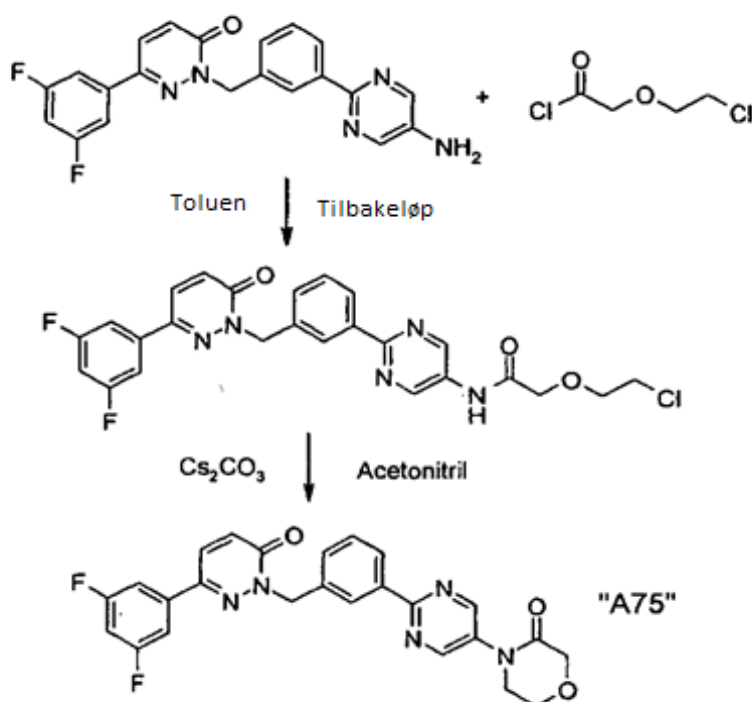
3-dimetylamino-N-(2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-feryl}-pyrimidin-5-ylmetyl)-propionamid ("A99") Trifluoracetat, ESI 523,



5

Eksempel 28

[0275] Fremstillingen av 4-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-feryl}-pyrimidin-5-yl)-morfolin-3-on ("A75") skjer analogt med skjemaet under

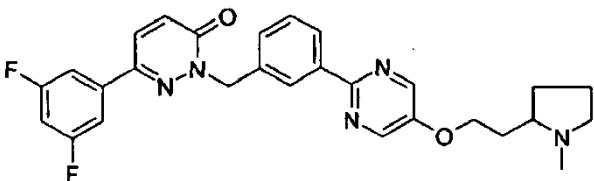
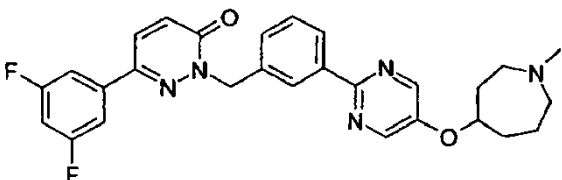
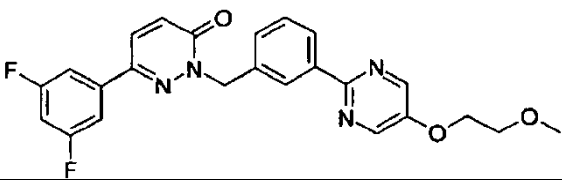
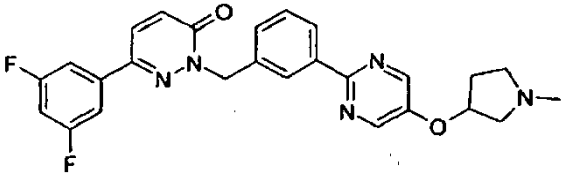
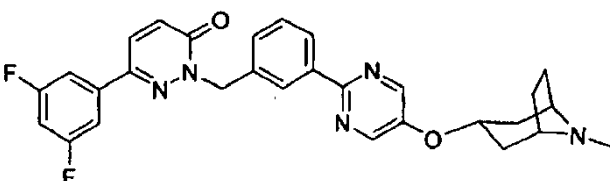
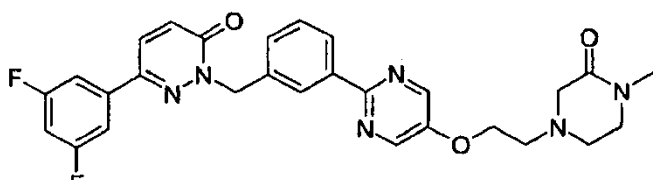


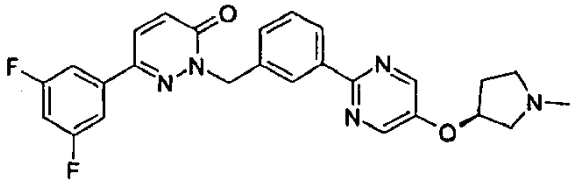
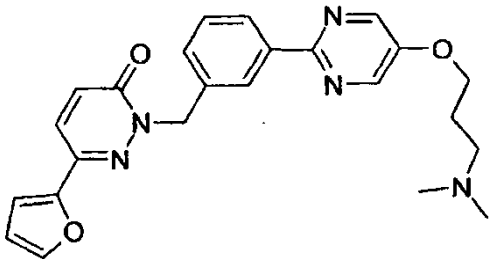
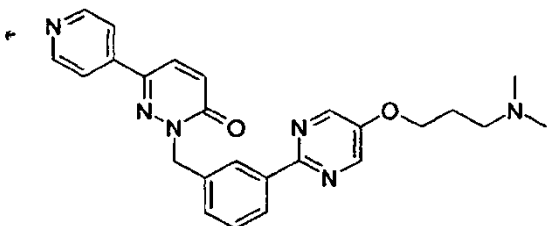
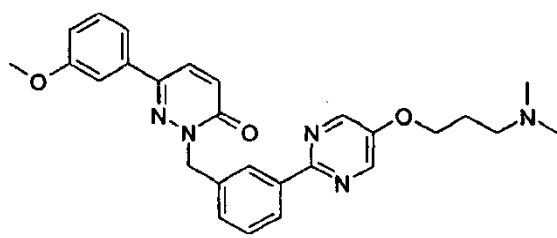
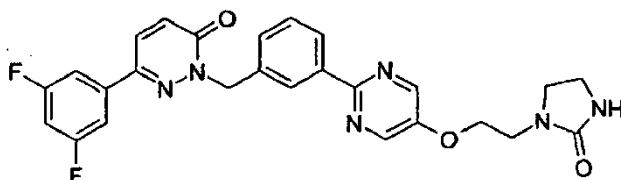
10

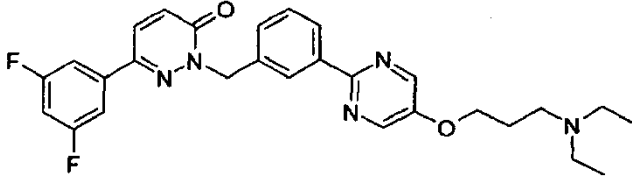
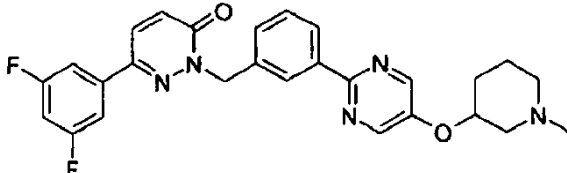
Eksempel 31

[0276] Analogt med eksempel 10 oppnår man forbindelsene under

Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. i min) metode
"A114"		504	

"A115"		504	
"A116"		504	
"A117"		451	
"A118"	 Trifluoracetat	476	
"A119"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(8-metyl-8-aza-bicyklo[3.2.1]okt-3-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat 	516	
"A120"		533	

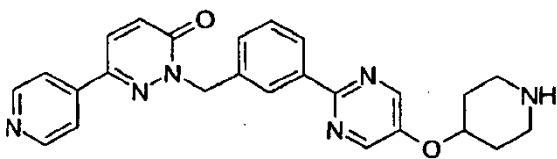
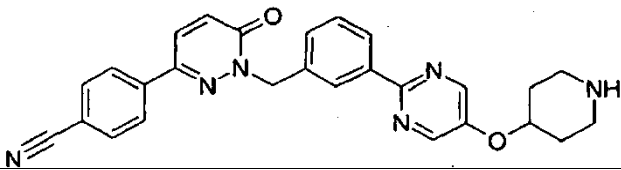
"A121"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-((S)-1-metyl-pyrrolidin-3-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	476	
			
"A122"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-((R)-1-metyl-pyrrolidin-3-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	476	
"A123"		432	
"A124"		443	
"A125"	 Trifluoracetat	472	
"A126"		505	
"A127"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	490	

"A128"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	520	
"A129"	 Trifluoracetat	506	
"A130"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	506	
"A131"		490	

Eksempel 32

[0277] Analogt med eksempel 10 med påfølgende Boc-avspalting oppnår man forbindelsene under

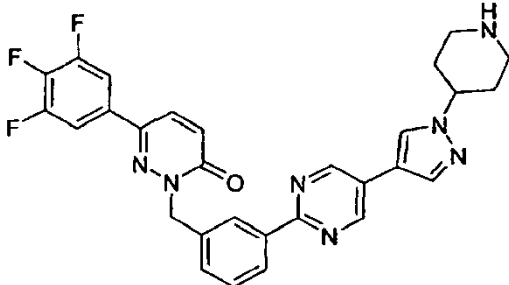
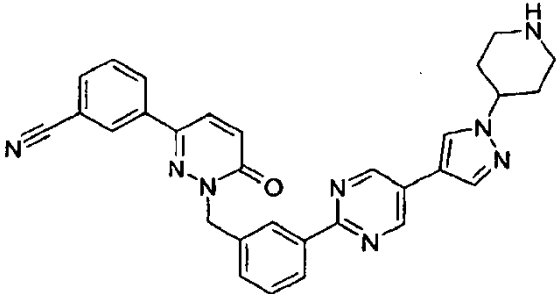
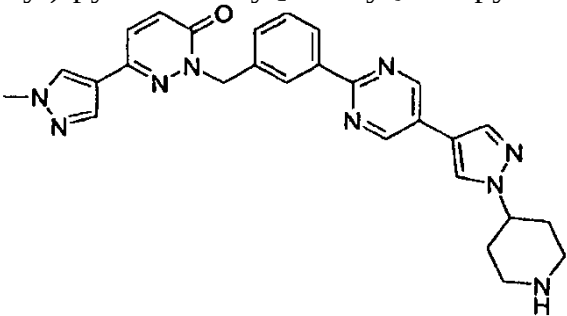
Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. i min) metode
"A132"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(4-metylaminobutoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	478	
"A133"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(3-metylaminopropoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	464	
"A134"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(pyrrolidin-3-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	476	
"A135"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(3-etylaminopropoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	478	
"A136"	2-{3-[5-(2-amino-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,5-difluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	436	
"A137"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(piperidin-3-	476	

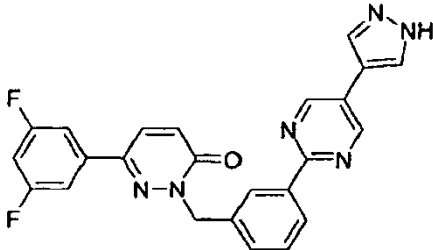
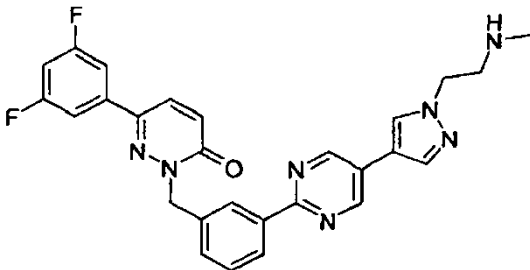
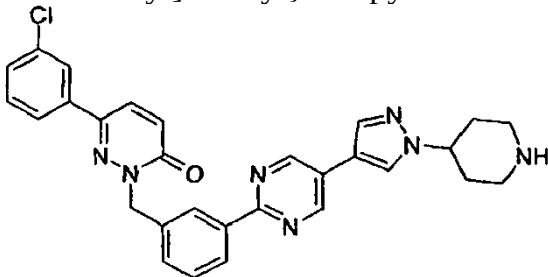
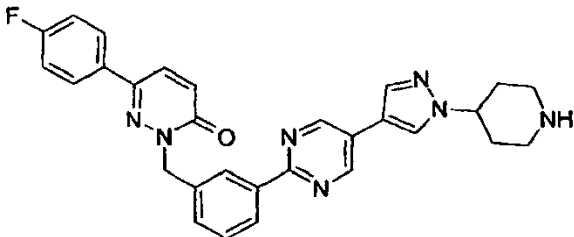
	yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid		
"A138"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	490	
"A139"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(pyrrolidin-3-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	462	
"A140"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	462	
"A141"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-((R)-pyrrolidin-3-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	462	
"A142"	2-{3-[5-(piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-on	441	
			
"A143"	4-(6-okso-1-{3-[5-(piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril	465	
			
"A144"	3-(6-okso-1-{3-[5-(piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril	465	
"A145"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(2-piperazin-1-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	505	
"A146"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on		
"A147"	3-(6-okso-1-{3-[5-(2-piperazin-1-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-	494	

	pyridazin-3-yl)-benzonitril		
"A148"	6-(3-fluor-fenyl)-2-{3-[5-(piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	472	

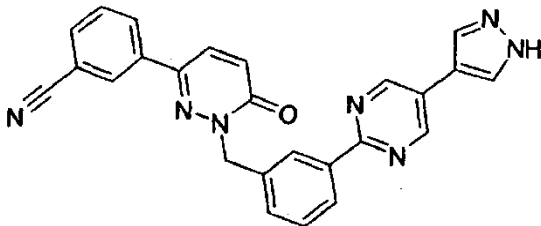
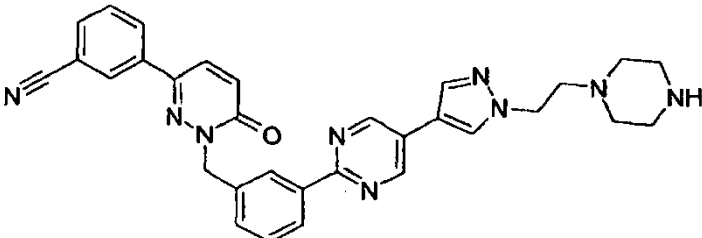
Eksempel 33

[0278] Analogt med eksempel 12 med påfølgende Boc-avspalting oppnår man de senere forbindelser

Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI [M+H] ⁺
"A149"	2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on 	544
"A150"	3-(6-okso-1-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril 	515
"A151"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, 	494

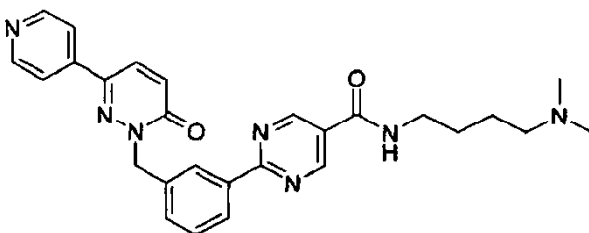
	trifluoracetat	
"A152"	6-(3-metoksy-fenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	520
"A153"	6-(3-fluor-fenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	508
"A154"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	443
		
"A155"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-(3-{5-[1-(2-metylamino-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	500
		
"A156"	6-(3-klor-fenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	524
		
"A157"	 hydroklorid	508

"A158"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-(3-{5-[1-(3-methylamino-propyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	514
"A159"	3-[1-(3-{5-[1-(2-methylamino-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril	489
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 2,1 (bs, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,97 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 7,23 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,58 (m, 2 Hz, 2H), 7,79 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (dt, J ₁ = 7,5 Hz, J ₂ = 1,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,32 (dt, J ₁ = 7,5 Hz, J ₂ = 1,2 Hz, 1H), 8,38 (dt, J ₁ = 6,5 Hz, J ₂ = 1,8 Hz, 1H), 8,45 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,53 (bs, 1H), 9,20 (s, 2H)		
"A160"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on	555

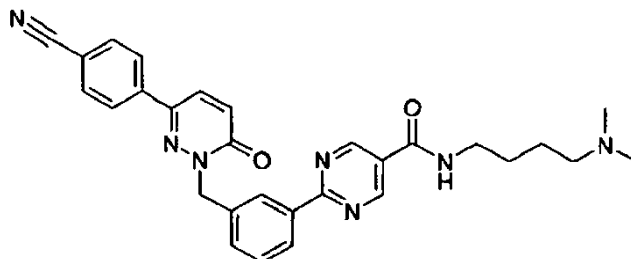
"A161"	3-(6-okso-1-{3-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril	432
		
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 5,48 (s, 2H), 7,18 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,73 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (dt, J ₁ = 7,5 Hz, J ₂ = 1,2 Hz, 1H), 8,15 (bs, 1H), 8,19 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,27 (dt, J ₁ = 7,5 Hz, J ₂ = 1,2 Hz, 1H), 8,33 (dt, J ₁ = 6,5 Hz, J ₂ = 1,8 Hz, 1H), 8,39 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,44 (bs, 1H), 8,48 (bs, 1H), 9,18 (s, 2H), 13,2 (bs, 1H)		
"A162"	3-[6-okso-1-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril	544
		

Eksempel 34

[0279] Analogt med eksempel 16 oppnår man forbindelsene under

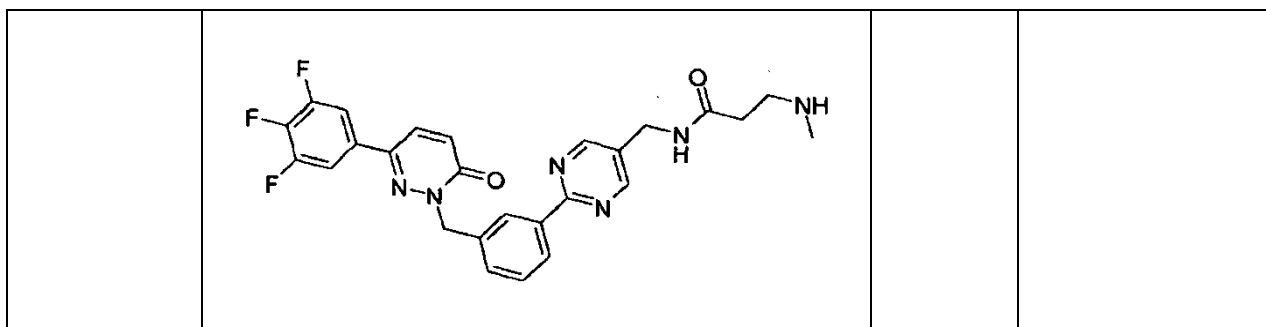
Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. i min) metode
"A163"	2-[3-(6-okso-3-pyridin-4-yl-6H-pyridazin-1-ylmetyl)-fenyl]-pyrimidin-5-karboksylysyre-(4-dimetyl-amino-butyl)-amid, trifluoracetat	484	
			

"A164"	2-{3-[3-(4-cyan-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karboksylysyre-(4-dimetylamino-butyl)-amid, trifluoracetat	508	
--------	---	-----	--

**Eksempel 35**

[0280] Analogt med eksempel 27 oppnår man forbindelsene under

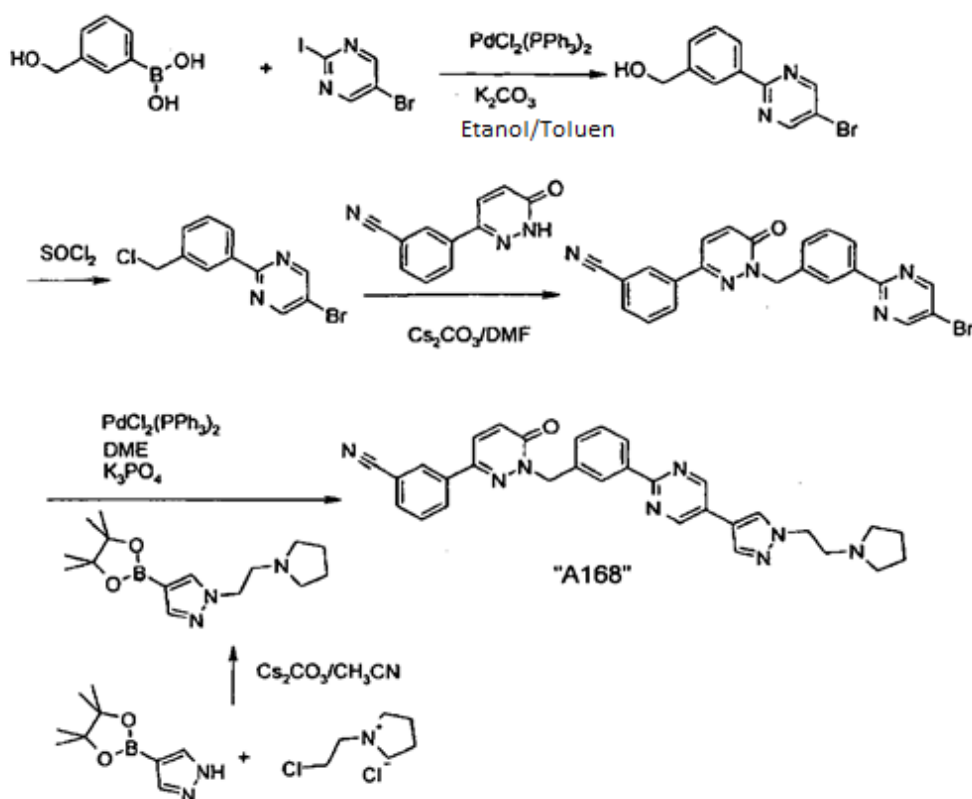
Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt. i min) metode B
"A165"		595	3,18
Ved Boc-avspalting oppnår man fra dette forbindelsen "A98".			
"A166"		509	2,59
"A167"		631 (M+Na)	3,22
Ved Boc-avspalting oppnår man fra dette forbindelsen "A168", trifluoracetat, ESI 509			



Eksempel 36

[0281] Fremstillingen av forbindelsen 3-[6-okso-1-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril ("A168")

5 skjer analogt med skjemaet under



[0282] 36.1 En løsning holdt under nitrogen av 95,0 g (332 mmol) 5-brom-2-jodpyrimidin i 325 ml toluen blir blandet med en løsning av 70,0 g (660 mmol) natriumkarbonat i 325 ml vann og blandingen varmet til 80 °C. Til dette blir det tilføyd 2,3 g (3,3 mmol) bis(trifenylfosfin)-palladium(II)-klorid og påfølgende blir en løsning av 50,0 g (329 mmol) 3-(hydroksymetyl)-benzenboronsyre i 650 ml etanol dryppet til. Reaksjonsblandingen blir rørt 18 timer ved 80 °C. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til romtemperatur og filtrert. Filtratet blir blandet med 1 l etylacetat og 1 l vann. Den organiske fasen blir separert, tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten blir

10

15

omkrystallisert fra 2-propanol: [3-(5-brompyrimidin-2-yl)-fenyl]-metanol som lysegule krystaller; ESI 265,267.

[0283] 36.2 Til 159 ml (2,19 mol) tionylklorid holdt på 30 °C blir det under røring porsjonsvis tilføyd 116 g (438 mmol) [3-(5-brompyrimidin-2-yl)-fenyl]-metanol.

5 Reaksjonsløsningen blir rørt 18 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir dampet inn. Resten blir tatt opp i toluen og dampet inn på ny. Denne prosedyren blir gjentatt tre ganger. Resten blir omkrystallisert fra toluen: 5-brom-2-(3-klormetyl-fenyl)-pyrimidin som fargeløse krystaller; F. 148 °C; ESI 283, 285, 286.

[0284] 36.3 En suspensjon av 61,1 g (310 mmol) 3-(6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril i 600 ml DMF blir blandet med 87,9 g (310 mmol) 5-brom-2-(3-klormetyl-fenyl)-pyrimidin og 111 g (341 mmol) cesiumkarbonat og rørt 24 timer ved 40 °C. Reaksjonsblandingen blir tilføyd på 600 ml vann. Bunnfallet som oppstår blir suget av, vasket med vann og tørket i vakuum: 3-{1-[3-(5-brompyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitril som beige krystaller, ESI 444, 446.

15 **[0285]** 36.4 En løsning av 10,0 g (50,5 mmol) pyrazol-4-boronsyre-pinacolester blir løst i 100 ml acetonitril og blandet med 17,5 g (101 mmol) N-(2-kloretyl)-pyrrolidin-hydroklorid og 49,4 g (152 mmol) cesiumkarbonat. Suspensjonen som oppstår blir rørt 18 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir suget av og vasket med acetonitril. Filtratet blir dampet inn og fordelt mellom etylacetat og mettet natriumklorid-løsning. 20 Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat og dampet inn: 1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol som lysoransje olje, som krystalliserer langsomt;

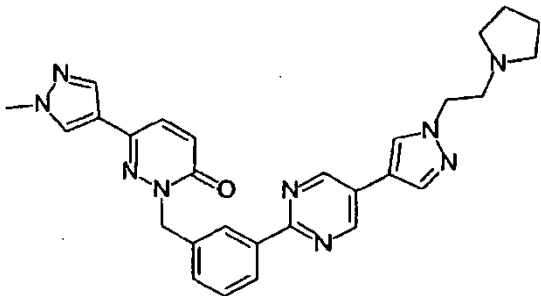
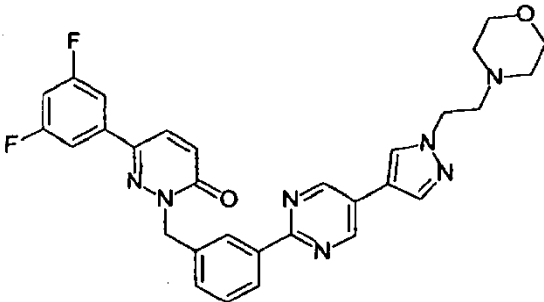
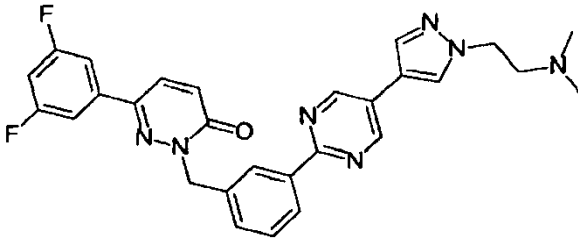
¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,25 (s, 12H), 1,65 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,79 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

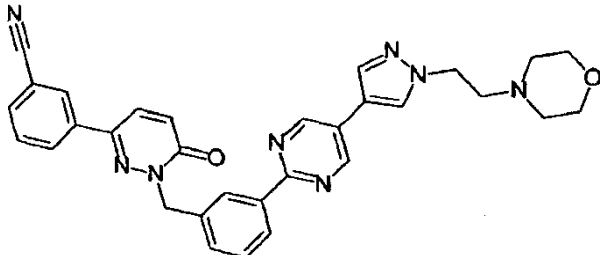
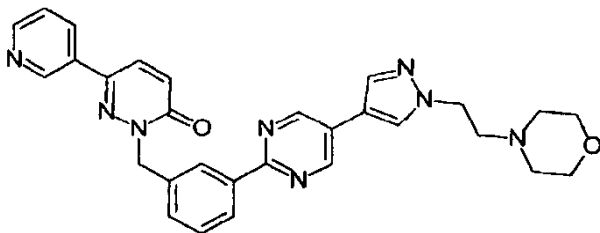
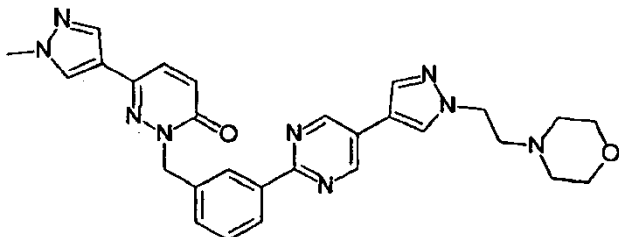
25 **[0286]** 36.5 En suspensjon av 2,09 g (4,71 mmol) 3-{1-[3-(5-brompyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitril, 1,73 g (5,18 mmol) 1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (innhold 87 %) og 2,00 g (9,42 mmol) trikaliumfosfat-trihydrat i 20 ml 1,2-dimetoksyetan blir varmet under nitrogen på 85 °C. Så blir 264 mg (0,377 mmol) bis(trifenylfosfin)-palladium(II)klorid og 79 µl (0,57 mmol) trietylamin tilsatt og rørt 18 timer ved 85 °C. 30 Reaksjonsblandingen blir blandet med 30 ml diklormetan og suget av over kiselgur. Filtratet blir blandet med 100 ml vann, 20 ml 2 N NaOH og 50 ml diklormetan. Den organiske fasen blir separert, tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten blir kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol: 3-[6-okso-1-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril som beige krystaller; ESI 529;

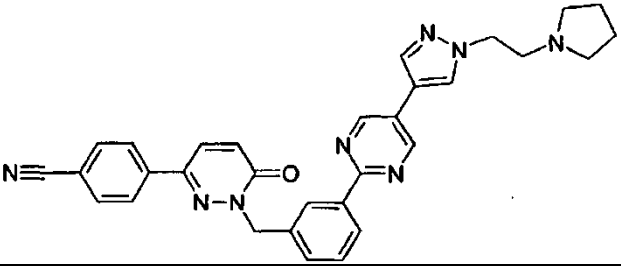
¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,68 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 4,28 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,17 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7,52 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,73 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,19 (d, J = 10

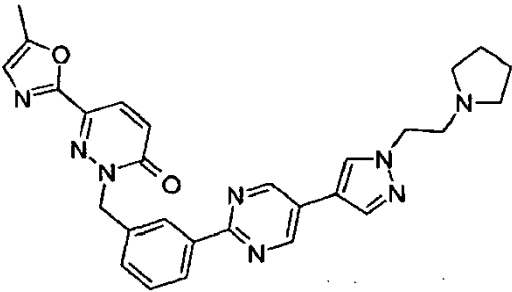
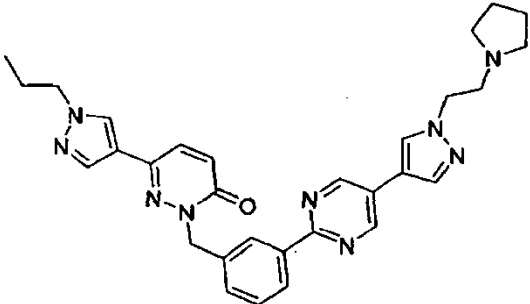
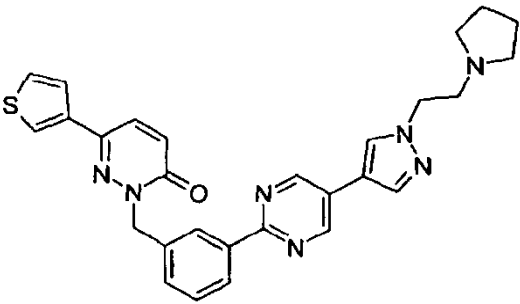
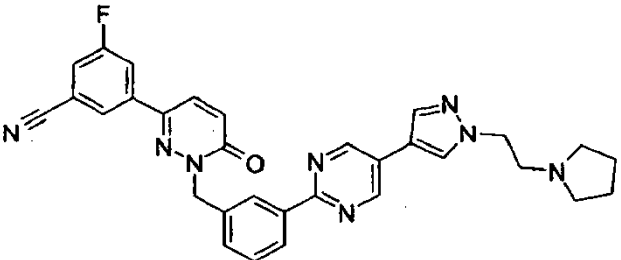
Hz, 1 H), 8,26 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8,33 (dt, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 8,39 (t, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,48 (bs, 1 H), 9,14 (s, 2H).

[0287] Analogt oppnår man de senere forbindelser

Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI $[M+H]^+$	
"A169"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on 	508	
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 1,68 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,28 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,07 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,83 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,38 (bs, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,14 (s, 2H).			
"A170"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on 	556	
"A171"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-(3-{5-[1-(2-dimetyl-aminoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on 	514	

"A172"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-(3-{5-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on	528	
"A173"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on	540	
"A174"	3-[1-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril 	545	
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 2,43 (m, 4H), 2,75 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,56 (m, 4H), 4,29 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 7,17 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (dt, J ₁ = 7,7, J ₂ = 1,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,18 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,32 (dt, J ₁ = 7 Hz, J ₂ = 1,5 Hz, 1H), 8,38 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,13 (s, 2H)			
"A175"	2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-pyridin-3-yl-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	521	
			
"A176"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	524	
			

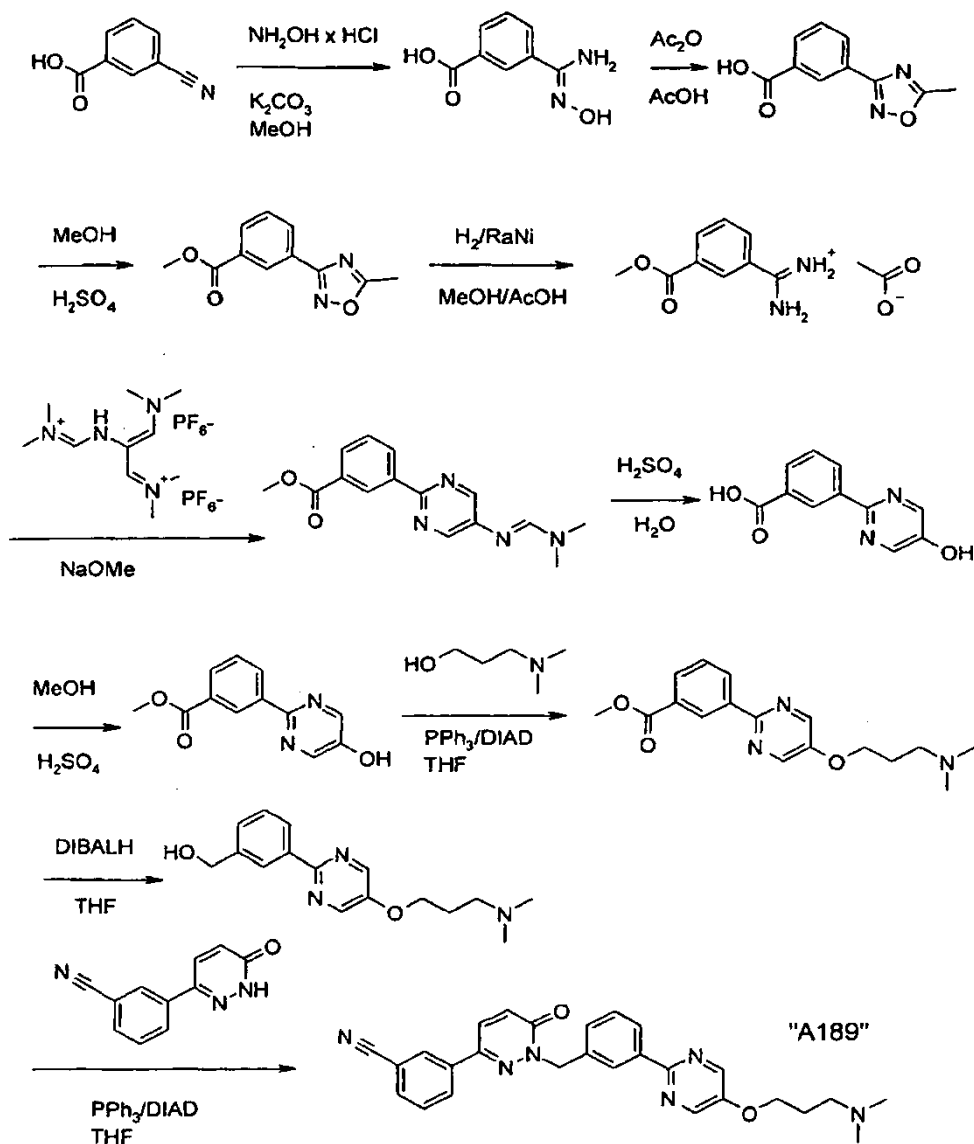
"A177"	2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	521	
"A178"	6-(4-metansulfonyl-fenyl)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	598	
"A179"	6-pyridin-4-yl-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on	505	
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 1,75 (b, 4H), 2,68 (b, 4H), 3,1 (b, 2H), 4,36 (b, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,19 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,91 (d, J = 6,5 Hz, 12H), 8,14 (bs, 1H), 8,18 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,33 (dt, J ₁ = 6,5 Hz, J ₂ = 1,8 Hz, 1 H), 8,46 (m, 2H), 8,72 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 9,15 (s, 2H)			
"A180"	4-[6-okso-1-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril	529	
			
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 1,68 (m, 4H), 2,51 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 7,17 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,98 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,38 (dt, J ₁ = 6,5 Hz, J ₂ = 1,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,45 (bs, 1H), 9,13 (s, 2H)			
"A181"	2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-on	521	
"A183"	6-(4-metansulfonyl-fenyl)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on	598	

"A184"	6-(5-metyl-oksazol-2-yl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on	509	
			
"A185"	6-(3-fluor-fenyl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on	522	
"A186"	6-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on	536	
			
"A187"	2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-tiofen-3-yl-2H-pyridazin-3-on	510	
			
"A188"			
			

"A188a"			
---------	--	--	--

Bespiel 37

[0288] Fremstillingen av forbindelsen 3-(1-{3-[5-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril ("A189") skjer analogt med skjemaet under



[0289] 37.1 Til en suspensjon holdt på 30 °C av 500 g (3,40 mol) 3-cyan-benzosyre i 8 l metanol blir det under røring porsjonsvis tilføyd 1382 g (10,0 mol) kaliumkarbonat. Påfølgende blir det ved en indre temperatur på 40 - 45 °C tilsatt 695 g (10,0 mol)

hydroksylammoniumklorid i små porsjoner. Så blir reaksjonsblandingen varmet 15 timer til koking. Reaksjonsblandingen blir konsentrert i vakuum, resten løst i vann og surgjort med 37 % vandig saltsyre. Bunnfallet som oppstår blir suget av, vasket med vann og tørket i vakuum: 3-(N-hydroksykarbamimidoyl)-benzoylsyre som fargeløse krystaller; ESI 181.

[0290] 37.2 En blanding av 614 g (3,41 mol) 3-(N-hydroksykarbamimidoyl)-benzoylsyre, 756 ml (8,0 mol) eddiksyreanhydrid og 2 l eddiksyre blir varmet 14 timer på en temperatur på 118 °C. Reaksjonsblandingen blir kjølt til 6 °C og suget av. Resten blir tatt opp i 2 l vann, suget av og vasket godt med vann. Resten blir omkrystallisert fra etanol/vann: 3-(5-metyl-[1,2,4]-oksadiazol-3-yl)-benzoylsyre som fargeløse krystaller; F. 225 °C; ESI 205.

[0291] 37.3 En suspensjon av 30,0 g (147 mmol) 3-(5-metyl-[1,2,4]oksa-diazol-3-yl)-benzoylsyre i 150 ml metanol blir blandet med 7,83 ml (147 mmol) konsentrert svovelsyre og varmet til koking i 18 timer. Reaksjonsblandingen blir kjølt i isbadet, blandet med vann, suget av og godt vasket med vann: 3-(5-metyl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-benzoylsyremetylester som fargeløse krystaller; ESI 219.

[0292] 37.4 En løsning av 327 g (1,47 mol) 3-(5-metyl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-benzoylsyremetylester i 3 l metanol blir blandet med 150 ml eddiksyre, 150 ml vann og 50 g vannfuktet Raney-nikkel og hydrert 18 timer ved romtemperatur og normaltrykk. Katalysatoren blir filtrert av og filtratet dampet inn. Resten blir tatt opp i tert.-butylmetylester, varmet til koking og suget av. Resten blir tørket i vakuum: 3-metoksykarbonylbenzamidinium-acetat som fargeløse krystaller; ESI 179.

[0293] 37.5 Til en suspensjon av 259 g (1,09 mol) 3-metoksykarbonylbenzamidinium-acetat og 528 g (1,08 mol) ({2-dimetylamino-1-[dimetylimmoniometyl]-vinylamino}-metylen)-dimetyl-ammonium-di-heksafluorofosfat (fremstilt ifølge C. B. Dousson et al., Synthesis 2005, 1817) i 1 l metanol blir det under røring dryppet til 2,2 l av en fersk tilberedt 1,5 M natriummetanolat-løsning. Så blir reaksjonsblandingen i løpet av 40 min varmet til 60 °C og holdt 30 min ved denne temperaturen. Så blir reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur, fortynnet med 10 l diklormetan og vasket tre ganger med 5 l vann hver gang. Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten blir omkrystallisert fra etylacetat: 3-[5-(dimetylamino-metylenamino)-pyrimidin-2-yl]-benzoylsyremetylester som beige krystaller; F. 140 °C, ESI 285

[0294] 37.6 En suspensjon av 103,5 g (364 mmol) 3-[5-(dimetylamino-metylenamino)-pyrimidin-2-yl]-benzoylsyremetylester i 1,3 l vann blir blandet med 160 ml (2,88 mol) konsentrert svovelsyre og varmet 4 timer til koking. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til romtemperatur, fortynnet med vann og suget av. Resten blir vasket med vann og tørket i vakuum: 3-(5-hydroksypyrimidin-2-yl)-benzoylsyre som brunlige krystaller; ESI 217.

[0295] 37.7 En suspensjon av 88,0 g (366 mmol) 3-(5-hydroksypyrimidin-2-yl)-benzoylsyre i 1,4 l metanol blir blandet med 32,7 ml (445 mmol) tionylklorid og varmet 2

timer på 80 °C. Så blir det tilsatt 20 ml (276 mmol) tionylklorid og etter 2 timer enda en gang 10 ml (138 mmol) tionylklorid. Etter hver tilsats blir reaksjonsblandingen rørt 2 timer ved 80 °C. Reaksjonsblandingen blir konsentrert i vakuum til et volum på ca. 300 ml. Bunnfallet som oppstår blir filtrert av og tørket i vakuum: 3-(5-hydroksypyrimidin-2-yl)-benzsyremetyler som brunlige krystaller; ESI 231.

[0296] 37.8 En løsning holdt under nitrogen av 6,1 g (26,5 mmol) 3-(5-hydroksypyrimidin-2-yl)-benzsyremetyler, 10,5 g (39,8 mmol) trifenyfosfin og 4,76 ml (39,8 mmol) 3-(dimetylamino)-1-propanol i 200 ml THF blir kjølt i isbadet og langsomt under røring blir 8,21 ml (39,8 mmol) diisopropylazodikarboksylat dryppet til. Etter 2 timer røring ved romtemperatur blir reaksjonsblandingen dampet inn i vakuum. Resten blir fordelt mellom diklormetan og mettet vandig kaliumhydrogensulfat-løsning. Den vandige fasen blir separert, brakt til en pH-verdi på 12 med mettet vandig natronlut og ekstrahert to ganger med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten blir kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol som eluent: 3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzsyremetyler som fargeløse krystaller; ESI 316.

[0297] 37.9 Til en løsning holdt under nitrogen av 12,6 g (40,0 mmol) 3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzsyre-metyler i 200 ml THF blir under røring 200 ml av en 1 M løsning av diisobutylaluminiumhydrid i THF dryppet til. Etter 1 time røring ved romtemperatur blir 10 ml av en mettet vandig natriumsulfat-løsning dryppet til. Bunnfallet som oppstår blir suget av og vasket med diklormetan. Filtratet blir tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten blir tatt opp i en blanding av dietyler og petroleumseter. Bunnfallet som oppstår blir suget av, vasket med petroleumseter og tørket i vakuum: {3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-metanol som fargeløse krystaller; F. 95 - 97 °C; ESI 288.

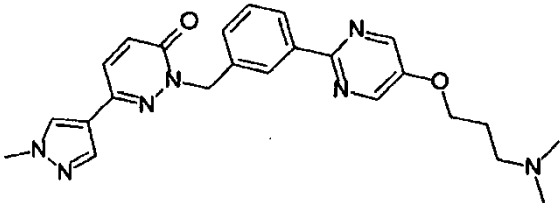
[0298] 37.10 En løsning av 5,06 g (17,6 mmol) {3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-metanol i 100 ml THF blir blandet med 3,16 g (18,0 mmol) 3-(6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril og 6,36 g (24,0 mmol) trifenyfosfin. Suspensjonen som oppstår blir kjølt i isbadet og langsomt blir 4,96 ml (24,0 mmol) diisopropylazodikarboksylat dryppet til. Etter 1 time røring ved romtemperatur blir tert.-butylmetyler og 1 N vandig saltsyre tilsatt. Den vandige fasen blir separert og vasket tre ganger med tert.-butylmetyler. Den vandige fasen blir brakt til en pH-verdi på 14 med 2 N natronlut og ekstrahert to ganger med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten ble kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol: 3-(1-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril som fargeløse krystaller; F. 128 °C; ESI-467;

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,89 (kvintett, J = 6,8 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,37 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,16 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H),

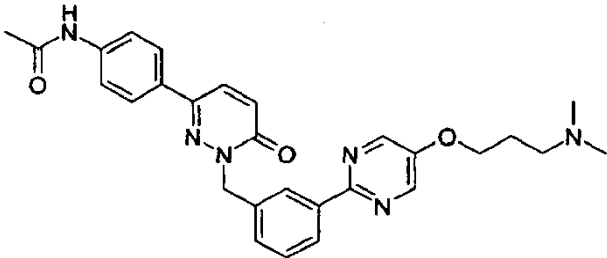
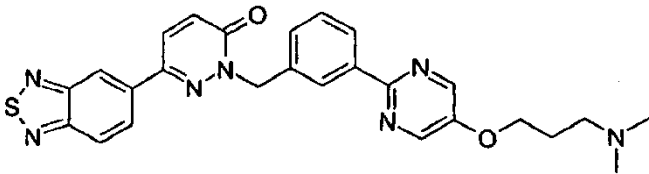
7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (dt, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 1,2 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8,23 (m, 2H), 8,37 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,39 (bs, 1H), 8,63 (s, 2H).

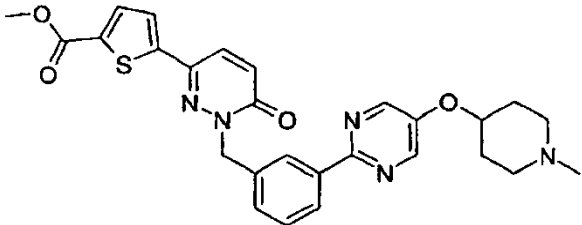
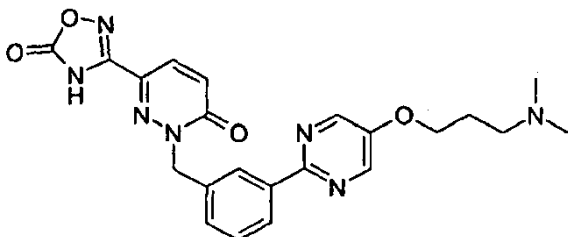
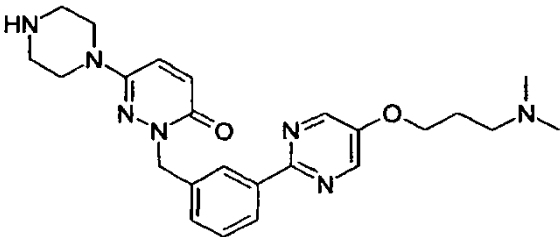
[0299] Analogt oppnår man forbindelsene under
"A 114", "A24",

5

Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI [M+H] ⁺
"A190"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat 	446
"A191"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3-fluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	460
"A192"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-tiazol-2-yl-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	449
"A193"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-fenyl-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	442
"A194"	4-(1-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril, hydroklorid	467
"A195"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-p-tolyl-2H-pyridazin-3-on	456
"A196"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(2H-pyrazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	432
"A197"	6-(3,4-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	478
"A198"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(4-metansulfonyl-fenyl)-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	520
"A199"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-[4-(5-metyl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-fenyl]-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	524
"A200"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	443
"A201"	6-(3-brom-fenyl)-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	521

"A202"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on	496
"A203"	6-(3,5-dimetoksy-fenyl)-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	502
"A204"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3-fluor-4-metoksy-fenyl)-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	490
"A205"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(4-metoksy-fenyl)-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	472
"A206"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3-trifluormetyl-fenyl)-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	510
"A207"	6-(3-klor-fenyl)-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	476
"A208"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-pyridin-3-yl-2H-pyridazin-3-on	443
"A209"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	446
"A210"	6-(3-klor-5-fluor-fenyl)-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	494
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 1,89 (kvintett, J = 6,7 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,38 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,14 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,54 (dt, J ₁ = 8,5 Hz, J ₂ = 2 Hz, 1H), 7,77 (dt, J ₁ = 10 Hz, J ₂ = 1,7 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,37 (bs, 1H), 8,62 (s, 2H)		
"A211"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(4-fluor-3-metoksy-fenyl)-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	490
"A212"	6-(4-klor-fenyl)-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	476
"A213"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(4-fluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	460
"A214"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-tiofen-2-yl-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	448

"A215"	N-[4-(1-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-fenyl]-acetamid, trifluoracetat	499
		
"A216"	6-(3,4-dimetoksy-fenyl)-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	502
"A217"	6-benzo[2,1,3]tiadiazol-5-yl-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	500
		
"A218"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-furan-3-yl-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	432
"A219"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(5-metyl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	448
"A220"	4-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril	479
"A221"	3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril, hydroklorid	479
"A222"	3-(1-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril	495
"A223"	2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-on	455
"A224"	6-(4-metansulfonyl-fenyl)-2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	532

"A225"	5-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-tiofen-2-karboksylysyre-metylester, trifluoracetat	518
		
"A226"	2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	458
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 1,70 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,62 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,44 (dt, J ₁ = 7,3 Hz, J ₂ = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,65 (s, 2H)		
"A227"	2-{3-[5-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(5-okso-4,5-dihydro-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	450
		
"A228"	2-{3-[5-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-piperazin-1-yl-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	450
	 [fremstilling forløper over Boc-beskyttet forbindelse og påfølgende avspalting av Boc-gruppen]	

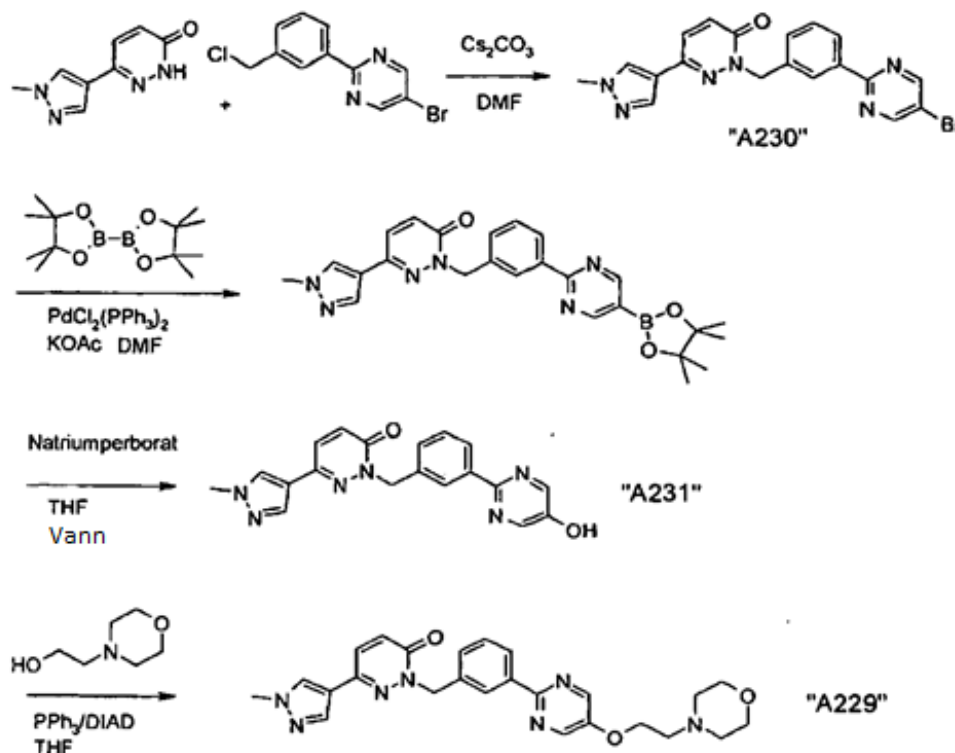
Eksempel 38**[0300]** Fremstillingen av forbindelsene

6-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on ("A229"),

2-[3-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on ("A230") og

2-[3-(5-hydroksy-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on ("A231")

5 skjer analogt med skjemaet under



[0301] 38.1 En suspensjon av 7,68 g (43,6 mmol) 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on i 90 ml DMF blir blandet med 12,4 g (43,6 mmol) 5-brom-2-(3-klormetyl-fenyl)-pyrimidin og 14,2 g (43,6 mmol) cesiumkarbonat og rørt 24 timer ved rom-temperatur. Reaksjonsblandingen blir tilføyd til 400 ml vann. Bunnfallet som oppstår blir suget av, vasket med vann og tørket i vakuum; 2-[3-(5-brompyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on som gulbrune krystaller; F. 184 °C; ESI 423, 425.

[0302] 38.2 En suspensjon av 14,0 g (33,0 mmol) 2-[3-(5-brompyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on i 65 ml DMF blir blandet med 10,9 g (42,9 g) bis(pinacolato)dibor og 9,72 g (99,0 mmol) kaliumacetat og under nitrogen varmet til 70 °C. Etter 15 minutters røring ved denne temperaturen blir 695 mg (0,99 mmol) bis(trifenylfosfin)-palladium(II)-klorid tilsatt og reaksjonsblandingen rørt 18 timer ved 70 °C under nitrogen. Man lar reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur, tilføyer vann og diklormetan, filtrerer over kiselgur og separerer den organiske fasen. Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat, dampet inn og resten omkrystallisert fra 2-

propanol: 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on som grå krystaller; F. 204 °C;

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,34 (s, 12H), 3,87 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,52 (m, 2H), 7,80 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,35 (m, 1 H), 8,45 (bs, 1H), 9,01 (s, 2H).

[0303] 38.3 Til en suspensjon av 13,4 g (28,4 mmol) 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on i 55 ml THF og 55 ml vann blir det under iskjøling porsjonsvis tilføyd 8,50 g (85,1 mmol) natriumperborat og rørt 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir suget av over kiselgur. Filtratet blir i vakuum konsentrert til omkring halvparten av det opprinnelige volumet og brakt til en pH-verdi på 1 med 2 N saltsyre. Bunnfallet som oppstår blir suget av, vasket med vann og tørket i vakuum: 2-[3-(5-hydroksy-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on som lett beige krystaller; F. 239 °C; ESI 361.

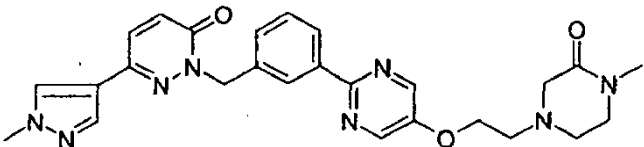
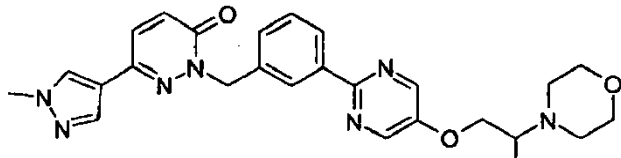
[0304] 38.4 Til en suspensjon av 360 mg (1,00 mmol) 2-[3-(5-hydroksy-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on i 2 ml THF blir det etter hverandre tilføyd 394 mg (1,50 mmol) trifenylfosfin og 242 µl (2,00 mmol) 4-(2-hydroksyetyl)morfolin. Så blir det under iskjøling langsomt dryppet til 294 µl (1,50 mmol) diisopropylazodikarboksylat. Løsningen som oppstår blir rørt 18 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir dampet inn i vakuum og den oljeaktige resten løst i 2-propanol. Faststoffet som oppstår etter noe tid blir suget av, vasket med 2-propanol og tert.-butylmetyleter og tørket i vakuum: 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on ("A229") som fargeløse krystaller; F. 134 °C; ESI 474;

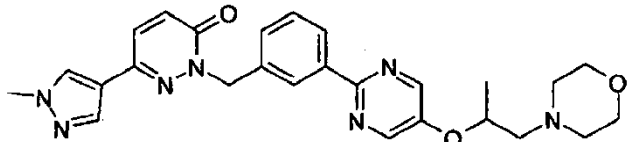
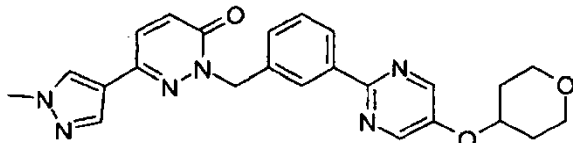
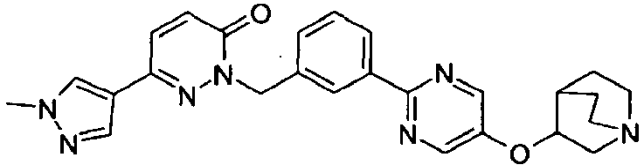
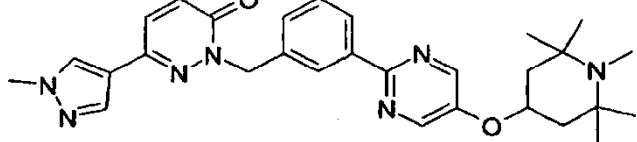
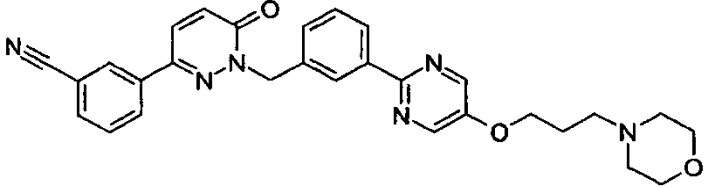
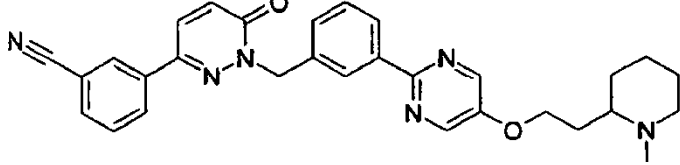
¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 2,48 (m, 4H), 2,73 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,30 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,43 (dt, J₁ = 7,3 Hz, J₂ = 1,5 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,22 (dt, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 1,5 Hz, 1H), 8,28 (bs, 1 H), 8,64 (s, 2H).

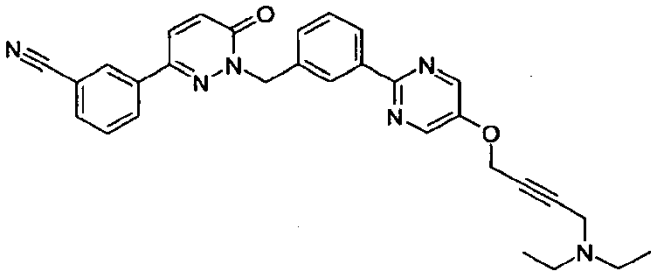
[0305] Ved saltdannelse oppnår man fra "A229" p-toluensulfonatet og fosfatet.

[0306] Analogt oppnår man de senere forbindelser

Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI [M+H] ⁺
("A232")	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid (fra "A229")	474
("A233")	2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid (fra "A237")	472
("A234")	2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-	472

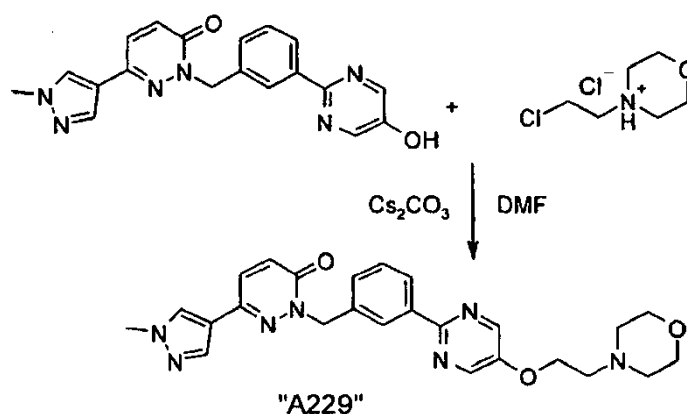
	benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat (fra "A237")	
"A235"	6-(3-fluor-fenyl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	488
"A236"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, dihydroklorid (fra "A229")	474
"A237"	2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	472
"A238"	2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on, formiat	458
"A240"	2-{3-[5-(3-metoksy-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	433
"A241"	2-{3-[5-(2-metoksy-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	419
"A242"	2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	502
"A243"	2-(3-{5-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	487
"A244"	2-(3-{5-[2-(4-metyl-3-okso-piperazin-1-yl)-etoksy]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	501
		
"A245"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	488
"A246"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	488
		

"A247"	2-{3-[5-(1-metyl-2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on, trifluoracetat	488
		
"A248"	2-{3-[5-(2-dimetylamino-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	432
"A305"		445
"A306"	2-{3-[5-(1-Aza-bicyklo[2.2.2]okt-3-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	470
		
"A307"	 Trifluoracetat	514
"A310"	 Trifluoracetat	509
"A312"	 Trifluoracetat	507

"A314"	 Trifluoracetat	505
--------	--	-----

Eksempel 39

[0307] Alternativ fremstilling av "A229"

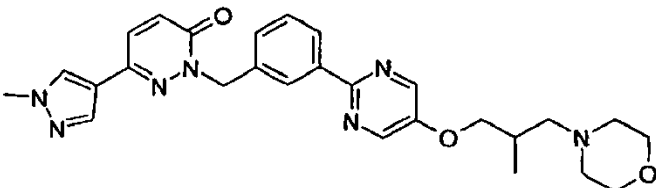


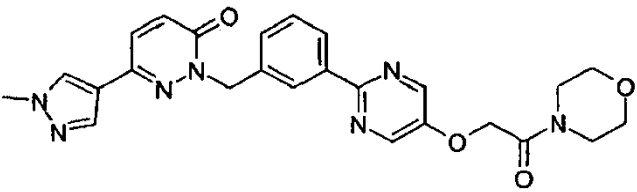
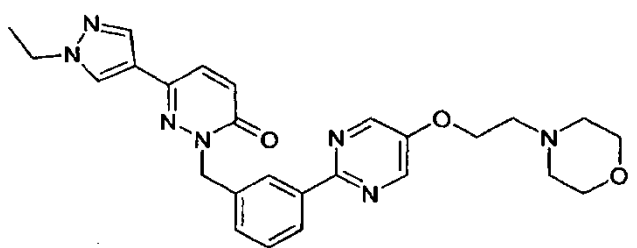
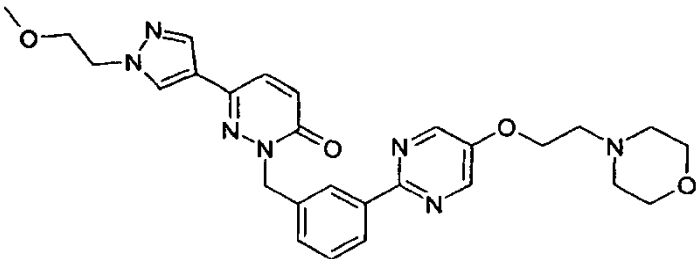
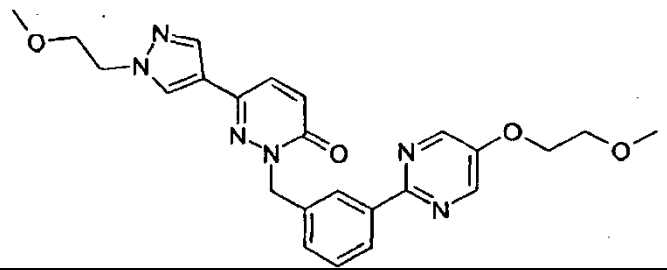
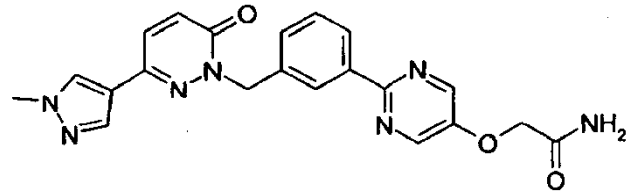
5

[0308] En suspensjon av 360 mg (1,00 mmol) 2-[3-(5-hydroksy-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on, 195 mg (1,05 mmol) N-(2-kloretyl)-morfoliniumklorid og 521 mg (1,60 mmol) cesiumkarbonat i 2 ml DMF blir under røring varmet til 80  C og rørt 6 timer ved denne temperaturen. Man lar reaksjonsblandingen avkjøles og tilføyer 50 ml vann. Bunnfallet som oppstår blir suget av, vasket med vann og tørket i vakuum: 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on som fargeløse krystaller.

10

[0309] Analogt oppnår man de senere forbindelser

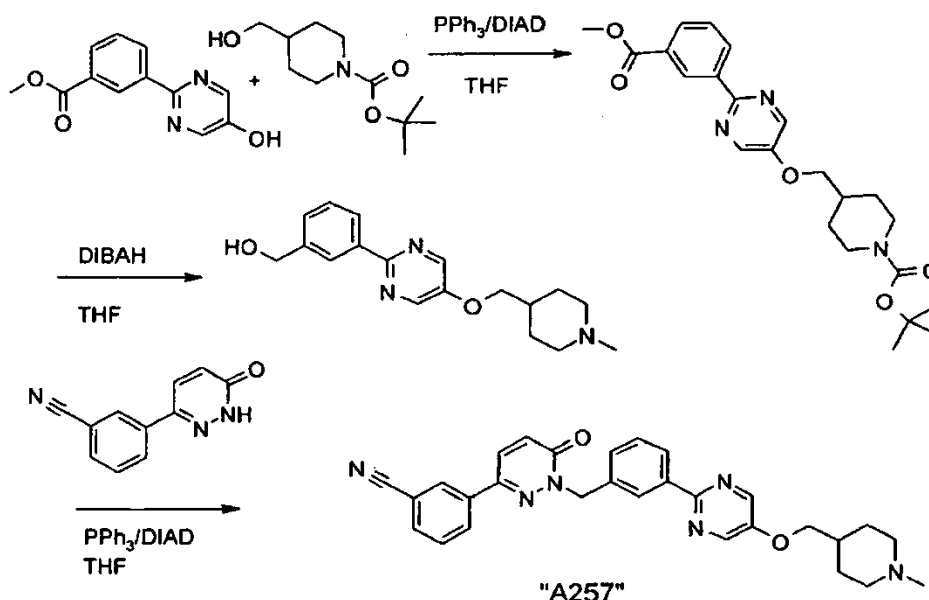
Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI [M+H] ⁺
"A249"	2-{3-[5-(2-metyl-3-morfolin-4-yl-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	502
		

"A250"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	458
"A251"	2-[3-(5-etoksy-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	389
A252"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-2-okso-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on 	488
"A253"	6-(3-klor-fenyl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	504
"A254"		
"A255"		
"A256"		
"A304"		418

Eksempel 40

[0310] Fremstillingen av forbindelsen 3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril ("A257") skjer analogt med skjemaet under

5



[0311] 40.1 Til en suspensjon av 13,0 g (56,5 mmol) 3-(5-hydroksy-pyrimidin-2-yl)-benzoesyre-metylester og 13,4 g (62,1 mmol) N-Boc-piperidinmetanol i 115 ml THF blir 17,7 g (67,8 mmol) trifenylfosfin tilføyd og kjølt til 5 °C. Til suspensjonen holdt ved denne temperaturen blir det under røring i løpet av 45 minutter dryppet til 13,3 ml (67,8 mmol) diisopropylazodikarboksylat. Reaksjonsblandingen blir rørt 1 time ved romtemperatur. Påfølgende blir ytterligere 22,2 g (84,7 mmol) trifenylfosfin og 16,6 ml (84,7 mmol) diisopropylazodikarboksylat tilsatt. Reaksjonsblandingen blir rørt 18 timer ved romtemperatur og konsentrert i vakuum. Faststoffet som oppstår blir suget av, vasket med dietyleter og kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol som eluent: 4-[2-(3-metoksykarbonyl-fenyl)-pyrimidin-5-yloksymetyl]-piperidin-1-karboksylsyre-tert.-butylester som sitrongule krystaller; F. 166 °C; ESI 428.

[0312] 40.2 Til en suspensjon av 1,71 g (3,99 mmol) 4-[2-(3-metoksy-karbonyl-fenyl)-pyrimidin-5-yloksymetyl]-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester i 20 ml THF blir det under nitrogen dryppet til 25 ml (25 mmol) av en 1 M løsning av diisobutylaluminiumhydrid i THF. Reaksjonsblandingen blir rørt 1 time ved romtemperatur og blandet med 1 ml av en mettet natriumsulfat-løsning. Bunnfallet som oppstår blir suget av og vasket med THF og varm 2-propanol. Filtratet blir dampet inn og omkrystallisert fra tert.-butylmetyleter: {3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-metanol som beige krystaller; F. 175 °C; ESI 314.

[0313] 40.3 Til en løsning av 313 mg (1,00 mmol) {3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-metanol i 2 ml THF blir det etter hverandre tilføyd

10

15

20

25

264 mg (1,30 mmol) 3-(6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril og 397 mg (1,5 mmol) trifenyfosfin. Reaksjonsblandingen blir kjølt i isbadet og under røring blir 294 μ l (1,5 mmol) diisopropylazodikarboksylat dryppet til. Reaksjonsblandingen blir rørt 18 timer ved romtemperatur og dampet inn. Resten blir kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol. De produktinnholdende fraksjonene blir kombinert, dampet inn, resten digererert med tert.-butylmetyler, suget av og tørket i vakuum: 3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril som fargeløse krystaller; F. 177 °C; ESI 493;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 1,33 (m, 2H), 1,75 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 4,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,16 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7,49 (m, 2H), 7,73 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8,24 (m, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,64 (s, 2H).

[0314] Ved saltdannelse oppnår man fra "A257" hemisulfatet, citratet, tartratet, sulfatet, succinatet og hydrokloridet.

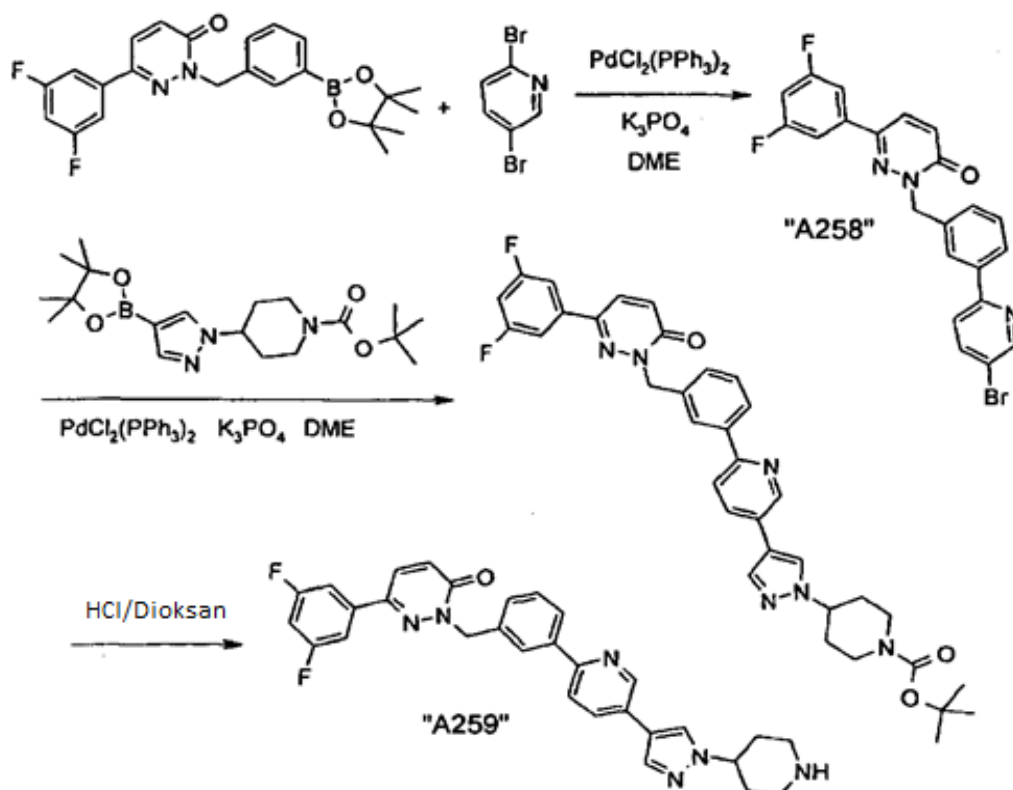
Eksempel 41

[0315] Fremstillingen av forbindelsene

2-[3-(5-brom-pyridin-2-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A258") og

6-((3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on ("A259")

skjer analogt med skjemaet under



[0316] 41.1 En suspensjon av 695 mg (1,64 mmol) 6-(3,5-difluorfenyl)-2-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on (fremstilling se Eksempel 11), 427 mg (1,80 mmol) 2,5-dibrompyridin og 695 mg (3,28 mmol) tri-kaliumfosfat-trihydrat i 10 ml 1,2-dimetoksy-etan blir under nitrogen varmet til 80 °C. Så
 5 blir 92 mg (0,13 mmol) bis(trifenylfosfin)-palladium(II)-klorid tilsatt og reaksjonsblandingens rørt 18 timer ved 80 °C. Man lar reaksjonsblandingens avkjøles og tilføyer vann. Bunnfallet som oppstår blir suget av, vasket med vann og tørket: 2-[3-(5-brompyridin-2-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on som gulaktige krystaller; ESI 453, 455.

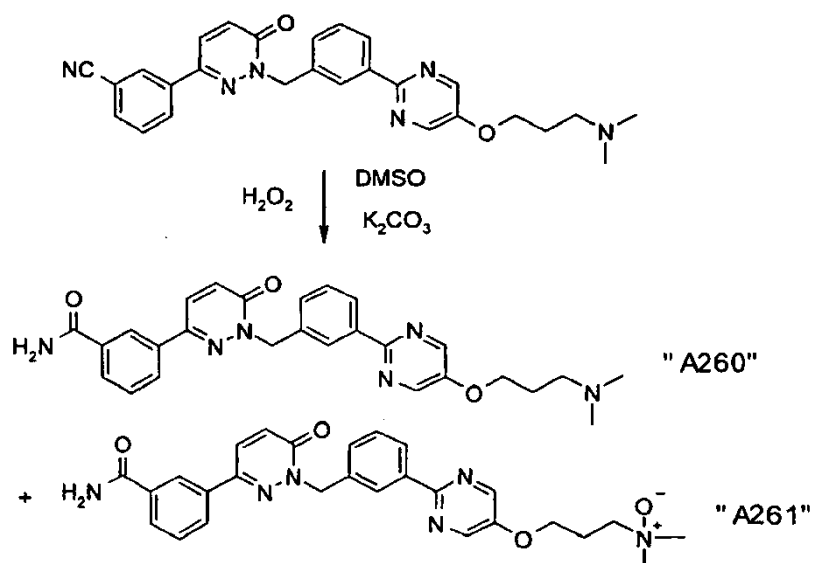
[0317] 41.2 En suspensjon av 333 mg (0,732 mmol) 2-[3-(5-brompyridin-2-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on, 304 mg (0,805 mmol) 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester og 311 mg (1,46 mmol) tri-kaliumfosfat-trihydrat i 2 ml 1,2-dimetoksyetan blir under nitrogen varmet til 80 °C. Så blir 43 mg (0,06 mmol) bis(trifenylfosfin)-palladium(II)-klorid tilsatt
 15 og reaksjonsblandingens rørt 2 timer ved 80 °C. Man lar reaksjonsblandingens avkjøles og tilføyer vann. Bunnfallet som oppstår blir suget av og vasket med vann. Resten blir omkrystallisert fra 2-propanol: 4-[4-(6-{3-[3-(3,5-difluorfenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester som grå krystaller; ESI 625.

[0318] 41.3 347 mg (0,556 mmol) 4-[4-(6-{3-[3-(3,5-difluorfenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester blir blandet med 5 ml 4 N HCl i dioksan. Bunnfallet som oppstår blir filtrert av og løst i en blanding av 2 N natronlut og diklormetan. Den organiske fasen blir separert, tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten blir omkrystallisert fra 2-propanol: 6-(3,5-difluorfenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on som lysegule krystaller; ESI 525;

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,82 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,07 (bs, 1 H), 2,61 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 7,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,02 (m,
 30 2H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 8,19 (bs, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,93 (bs, 1H).

Eksempel 42

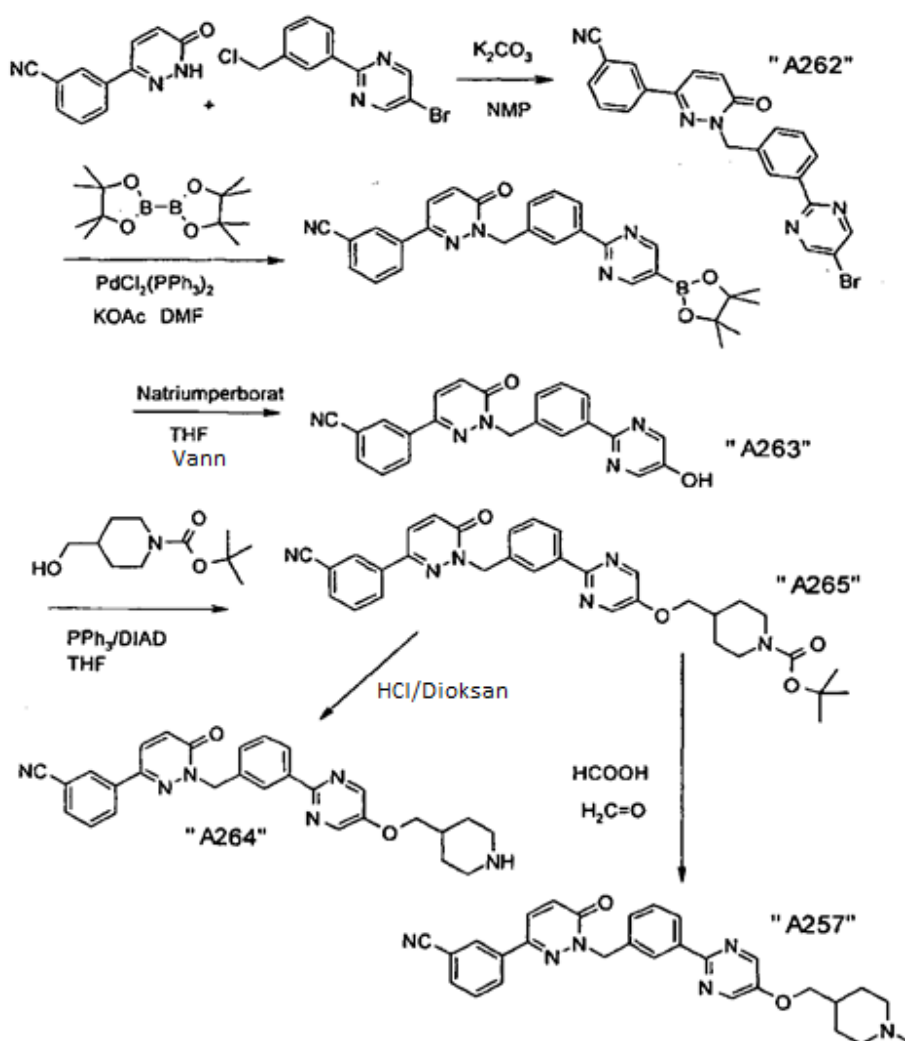
[0319] Fremstillingen av forbindelsene 3-(1-{3-[5-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzamid ("A260") og av "A261" skjer analogt med skjemaet under



Eksempel 43

[0320] Fremstillingen av forbindelsene

- 5 3-{1-[3-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitril ("A262"),
- 3-{1-[3-(5-hydroksy-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitril ("A263"),
- 10 3-((6-okso-1-{3-[5-(piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril ("A264"),
- 4-((2-{3-[3-(3-cyan-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yloksymetyl)-piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester ("A265") og
- den alternative syntesen av "A257"
- skjer analogt med skjemaet under



[0321] 43.1 En suspensjon av 4,15 g (20 mmol) 3-(6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril i 40 ml 1-metyl-2-pyrrolidon blir blandet med 6,00 g (21 mmol) 5-brom-2-(3-klormetyl-fenyl)-pyrimidin og 2,76 g (341 mmol) kaliumkarbonat og rørt 18 timer ved 80 °C. Reaksjonsblandingen blir tilføyd til 200 ml vann. Bunnfallet som oppstår blir suget av, vasket med vann og tørket i vakuum: 3-{1-[3-(5-brompyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitril ("A262") som beige krystaller, ESI 444, 446.

[0322] 43.2 En løsning av 18,0 g (41,0 mmol) 3-{1-[3-(5-brompyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitril i 85 ml DMF blir blandet med 11,8 g (47 mmol) bis(pinacolato)dibor og 11,9 g (122 mmol) kaliumacetat og under nitrogen varmet til 80 °C. Etter 15 minutters røring ved denne temperaturen blir 273 mg (1,22 mmol) palladium(II)-acetat tilsatt og reaksjonsblandingen rørt 2 timer ved 80 °C under nitrogen. Man lar reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur, tilføyer vann og diklormetan, filtrerer over kiselgur og separerer den organiske fasen. Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat og dampet inn: 3-(6-okso-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-

benzonitril som grått faststoff, som uten videre rensing blir anvendt i den følgende reaksjonen.

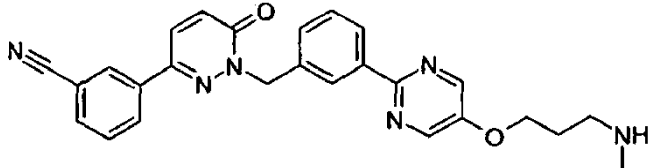
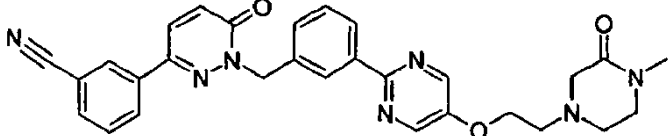
[0323] 43.3 Til en suspensjon av 5,33 g (10,9 mmol) 3-(6-okso-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril i 35 ml THF og 35 ml vann blir det under iskjøling porsjonsvis tilføyd 4,93 g (49,4 mmol) natriumperborat og rørt 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir blandet med 300 ml diklormetan og 100 ml mettet ammoniumklorid-løsning. Den organiske fasen blir separert, tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten blir omkrystallisert fra metanol: 3-{1-[3-(5-hydroksy-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitril ("A263") som brunaktig faststoff; F. 248 °C; ESI 382.

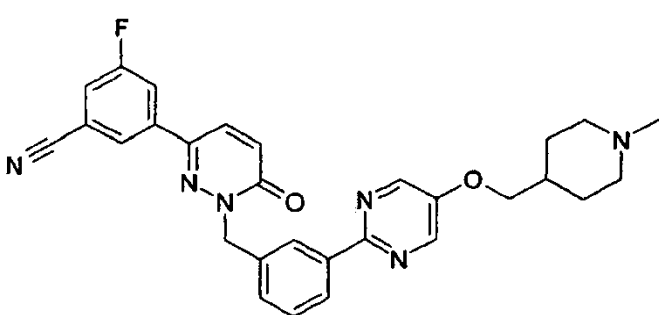
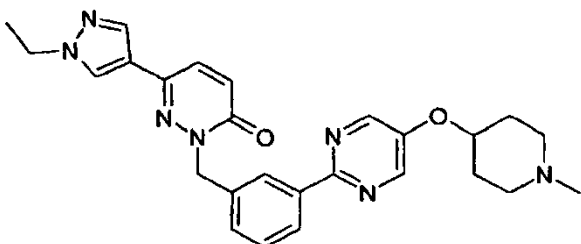
[0324] 43.4 Til en suspensjon av 25 g (65,6 mmol) 3-{1-[3-(5-hydroksy-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitril i 250 ml THF blir det etter hverandre tilføyd 15,6 g (68,8 mmol) N-Boc-4-piperidin-metanol og 19,1 g (72,1 mmol) trifenyfosfin. Så blir det under iskjøling langsomt dryppet til 14,9 ml (72,1 mmol) diisopropylazodikarboksylat. Løsningen som oppstår blir rørt ytterligere 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir blandet med 750 ml 2-propanol og 13,1 ml av en 0,5 M løsning av kaliumhydroksid i etanol. Bunnfallet som oppstår blir suget av, vasket med dietyleter og tørket i vakuum: 4-(2-{3-[3-(3-cyan-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yloksymetyl)-piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester ("A265") som fargeløse krystaller; F. 178 °C; ESI 579.

[0325] 43.5 En løsning av 1,22 g (2,10 mmol) 4-(2-{3-[3-(3-cyan-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yloksymetyl)-piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester i 12 ml av en 4N løsning av hydrogenklorid i dioksan blir rørt 16 h ved romtemperatur, hvorved det danner seg et uløselig bunnfall. Løsningen som står over blir dekantert av. Resten blir blandet med diklormetan og en mettet natriumhydrogenkarbonat-løsning. Den organiske fasen blir separert, tørket over natriumsulfat og dampet inn i vakuum. Resten blir kromatografert på en kiselgelkolonne med diklormetan/metanol: 3-(6-okso-1-{3-[5-(piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril ("A264") som fargeløse krystaller; ESI 479.

[0326] 43.6 En løsning av 16,0 g (28,0 mmol) 4-(2-{3-[3-(3-cyan-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yloksymetyl)-piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester i 80 ml maursyre blir blandet med 6,60 ml 35 % vandig formaldehyd-løsning og rørt 2 timer ved en temperatur på 110 °C. Reaksjonsblandingen blir blandet med 300 ml vann og konsentrert i vakuum til et volum på 150 ml. Det blir ekstrahert med 200 ml diklormetan. Den organiske fasen blir vasket med natriumhydrogenkarbonatløsning, tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten blir omkrystallisert fra 2-propanol: 3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril ("A257") som fargeløse krystaller; F. 177 °C, ESI 493.

[0327] Analogt oppnår man forbindelsene under

Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI [M+H] ⁺
"A266"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	444
"A267"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	458
"A268"	3-(1-{3-[5-(3-metylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril, hydroklorid	453
		
"A269"	3-[1-(3-{5-[2-(4-metyl-3-okso-piperazin-1-yl)-etoksy]-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril	522
		
"A270"	3-[1-(3-{5-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril	508
"A271"	3-(1-{3-[5-(2-metoksy-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril	440
"A272"	3-(1-{3-[5-(3-metoksy-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril	454
"A273"	6-(3-fluor-fenyl)-2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	486
"A274"	2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	486
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,80 (sektett, J = 7,2 Hz, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 4,09 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,60 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,43 (dt, J ₁ = 7,3 Hz, J ₂ = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1 H), 8,21 (dt, J ₁ = 7,5 Hz, J ₂ = 1,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,64 (s, 2H)		
"A275"	6-(3-klor-fenyl)-2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	503

"A276"		
"A276a"		

Eksempel 44

44.1 Fremstilling av 5-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-tiofen-2-karboksylsyre ("A277")

- 5 **[0328]** 2 g (3,85 mmol) 5-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-tiofen-2-karboksylsyre-metylester ("A225") blir løst i 50 ml THF og 5 ml vann og blandet med 283 mg (11,6 mmol) litiumhydroksid. Løsningen blir rørt 15 h ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir konsentrert, resten løst i 200 ml vann og ristet ut med 200 ml etylacetat. Den vandige fasen blir vasket med 2
- 10 x 200 ml etylacetat. Den organiske fasen blir kastet, den vandige fasen blir brakt til pH 7-8 med 1N HCl og ekstrahert med 2 x 300 ml etylacetat. Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat og dampet inn til resten; Utbytte: 1,2 g "A277"; HPLC: Rt. = 2,27 min; LC-MS: 504 (M+H).

- 15 44.2 Fremstilling av 5-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-tiofen-2-karboksylsyreamid ("A278")

- [0329]** 150 mg (0,30 mmol) 5-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-tiofen-2-karboksylsyre ("A277") blir suspendert i 2 ml DMF og blandet med 1 ml (5,9 mmol) 10 % ammoniakkløsning i THF,
- 20 67 µl (0,60 mmol) N-metylmorfolin, 115 mg (0,60 mmol) EDCI og 41 mg (0,30 mmol) HOBt og rørt 15 h ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir konsentrert og renses ved hjelp av preparativ HPLC; Utbytte: 10 mg "A278" Trifluoracetat, hvitt faststoff; HPLC: Rt. = 2,15 min; LC-MS: 503 (M+H).

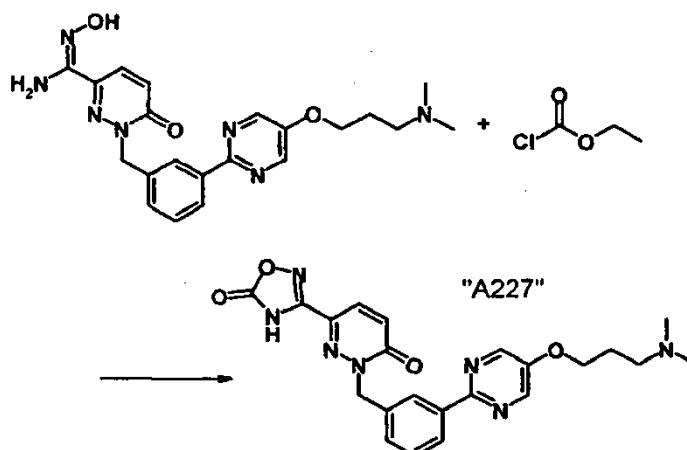
- 25 44.3 Fremstilling av 5-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-tiofen-2-karboksylsyre-metylamid ("A279")

[0330] 150 mg (0,30 mmol) 5-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-tiofen-2-karboksytsyre ("A277") blir suspendert i 2 ml DMF og blandet med 205 mg (2,98 mmol) metylamin hydroklorid, 67 μ l (0,60 mmol) *N*-metylmorfolin, 115 mg (0,60 mmol) EDCI, 41 mg (0,30 mmol) HOBt og 1,01 ml (5,96 mmol) *N*-etyldiiso-propylamin og rørt 15 h ved romtemperatur. Det blir enda en gang tilsatt 205 mg (2,98 mmol) metylamin hydroklorid, 67 μ l (0,60 mmol) *N*-metylmorfolin, 115 mg (0,60 mmol) EDCI, 41 mg (0,30 mmol) HOBt og 1,01 ml (5,96 mmol) *N*-etyldiisopropylamin og rørt 15 h ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir konsentrert og rensset ved hjelp av preparativ HPLC; Utbytte: 99 mg "A279" trifluoracetat, hvitt faststoff; HPLC: Rt. = 2,22 min; LC-MS: 517 (M+H)

Eksempel 45

Fremstilling av 2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(5-okso-4,5-dihydro-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-on ("A227")

[0331]

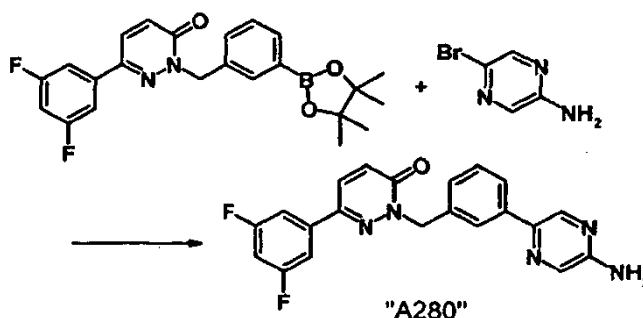


[0332] 500 mg (1,18 mmol) 1-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-*N*-hydrokso-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-karboksamidin blir løst i 15 ml DMF og blandet med 286 μ l (3,54 mmol) pyridin. Påfølgende blir under røring 124 μ l (1,30 mmol) etylklorformiat tilsatt og løsningen rørt 15 ved 80 °C og påfølgende 72 h ved 100 °C. Reaksjonsblandingen blir konsentrert og rensset ved hjelp av preparativ HPLC; Utbytte: 21,2 mg "A227" trifluoracetat; HPLC: Rt. = 2,07 min; LC-MS: 450 (M+H).

Eksempel 46

Fremstilling av 2-[3-(5-amino-pyrazin-2-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A280")

[0333]



[0334] 150 mg (0,35 mmol) 6-(3,5-difluor-fenyl)-2-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-
[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on, 63 mg (0,35 mmol) 5-brom-
pyrazin-2-ylamin og 167 mg (1,99 mmol) natriumhydrogenkarbonat blir blandet med 5
ml vann og 5 ml acetonitril og avgasset flere ganger. Under argonatmosfære blir det tilsatt
20 mg (0,017 mmol) tetrakis-(trifenylfosfin)-palladium(0) og påfølgende under røring
varmet 15 h ved 80 °C. Påfølgende blir enda en gang 20 mg (0,017 mmol)
tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) tilsatt og rørt ytterligere 24 h ved 80 °C. Den varme
suspensjonen blir filtrert. Filtratet blir konsentrert til halvparten. Etter avkjølingen til
romtemperatur blir bunnfallet som oppstår suget av og vasket med lite vann. Resten blir
renset ved hjelp av preparativ HPLC; Utbytte: 21 mg "A280"; HPLC: Rt. = 2,68 min
(metode C); LC-MS: 392 (M+H).

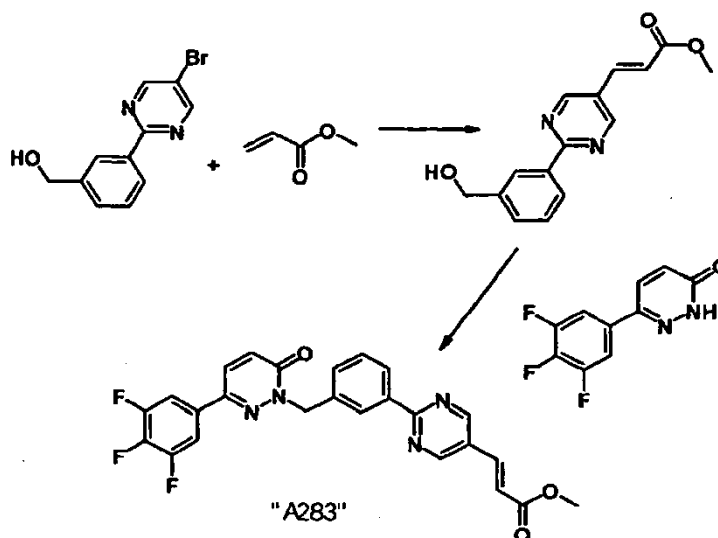
[0335] Analogt oppnår man forbindelsene under

Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI [M+H] ⁺
"A282"	2-[3-(6-amino-pyridazin-3-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluor-fenyl)- 2H-pyridazin-3-on	392

Eksempel 47

Fremstilling av (E)-3-(2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-akrylsyre-metylester ("A283")

[0336]



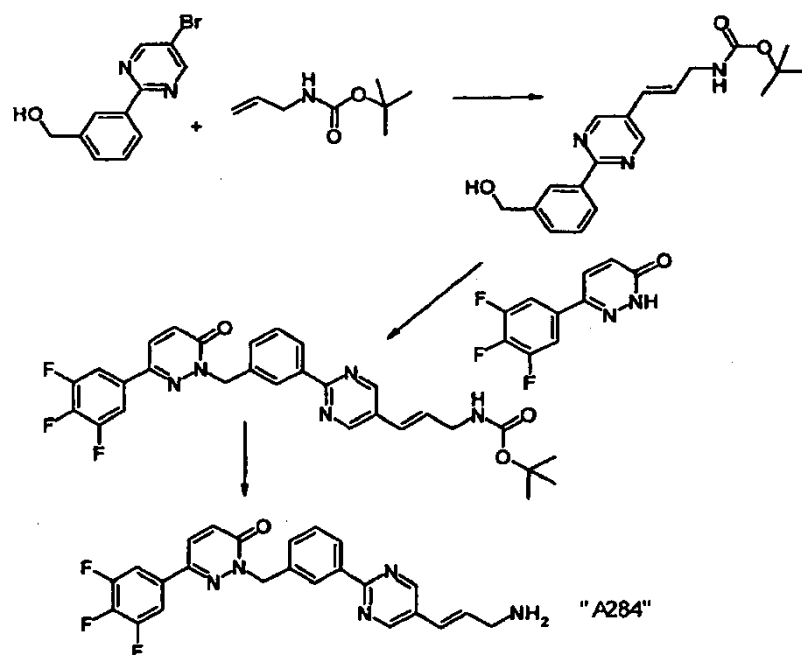
[0337] 47.1 100 mg (0,38 mmol) [3-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-fenyl]-metanol og 51 μ l (0,56 mmol) metylakrylat blir suspendert i 2 ml DMF og blandet med 20 mg (0,075 mmol) trifenylfosfin, 222 mg (2,26 mmol) kaliumacetat og 157 mg (0,57 mmol) tetra-*n*-butylammoniumklorid. Reaksjonsblandingen blir avgasset, spylt med argon og under argonatmosfære blandet med 17 mg (0,075 mmol) palladium(II)-acetat. Det blir varmet 2 h på 80 °C. Etter avkjølingen blir det blandet med vann, hvorved det danner seg et lysegrått bunnfall. Dette blir suget av, vasket med vann og tørket i vakuum. Produktet blir videre omsatt uten videre opprensing; Utbytte: 111 mg; HPLC: Rt. = 2,42 min (metode C); LC-MS: 271 (M+H).

[0338] 47.2 90 mg (0,4 mmol) 6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on og 111 mg (0,41 mmol) (E)-3-[2-(3-hydroksymetyl-fenyl)-pyrimidin-5-yl]-akrylsyremetylester blir suspendert med 200 mg (0,6 mmol) polymerbunden trifenylfosfin (ca. 3 mmol trifenylfosfin per g) i 3 ml THF og ristet 30 min ved romtemperatur. Det blir kjølt til 0 °C og 95 μ l (0,6 mmol) dietylazodikarboksylat blir tilsatt. Reaksjonsblandingen blir ristet 24 h ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir rensset ved hjelp av preparativ HPLC; Utbytte: 7 mg "A283"; HPLC: Rt. = 3,41 min (metode C); LC-MS: 479 (M+H).

Eksempel 48

Fremstilling av 2-{3-[5-((E)-3-amino-propenyl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A284")

[0339]



[0340] 48.1 82 mg (3,06 mmol) [3-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-fenyl]-metanol og 722 mg (4,59 mmol) *tert.*-butyl-*N*-allylkarbamat blir suspendert i 16 ml DMF og blandet med 160 mg (0,61 mmol) trifenylfosfin, 1,8 g (4,6 mmol) kaliumacetat og 1,28 g (4,59 mmol) tetra-*n*-butylammonium-klorid. Reaksjonsblandingen blir avgasset og spylt med argon og under argonatmosfære blandet med 137 mg (0,61 mmol) Palladium(II)-acetat. Det blir varmet 2 h på 80 °C. Etter avkjølingen blir det suget av over kiselgur og filtratet tilføyd i vann og ekstrahert med 2 x 100 ml etylacetat, tørket over natriumsulfat og dampet inn. Produktet ble videre omsatt uten videre opprensing; Utbytte: 380 mg; HPLC: Rt. = 2,66 min (metode C); LC-MS: 342 (M+H).

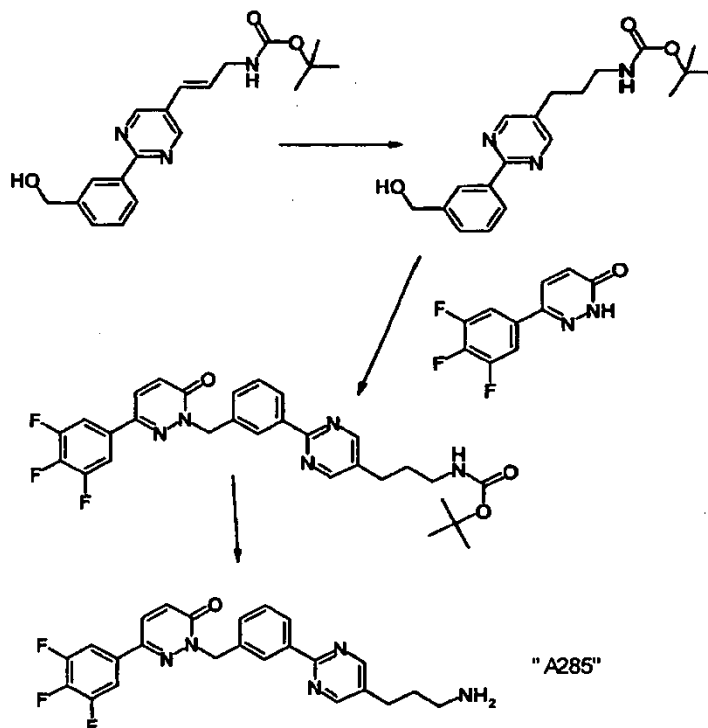
[0341] 48.2 66 mg (0,29 mmol) 6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on og 142 mg (0,29 mmol) {(E)-3-[2-(3-hydroksymetyl-fenyl)-pyrimidin-5-yl]-allyl}-karbamsyre-*tert.*-butylester blir suspendert med 145 mg (0,44 mmol) polymerbunden trifenylfosfin (ca. 3 mmol trifenylfosfin per g) i 3 ml THF og ristet 30 min ved romtemperatur. Det blir kjølt til 0 °C og 69 µl (0,44 mmol) dietylazodikarboksylat blir tilsatt. Reaksjonsblandingen blir ristet 24 h ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir rensset ved hjelp av preparativ HPLC; Utbytte: 28 mg; HPLC: Rt. = 3,50 min (metode C); LC-MS: 550 (M+H).

[0342] 48.3 28 mg (0,051 mmol) [(Z)-3-(2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-allyl]-karbaminsyre-*tert.*-butylester blir løst i 4 ml diklormetan og blandet med 79 µl (1,02 mmol) trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingen blir rørt 15 h ved romtemperatur og konsentrert. Resten blir rensset ved hjelp av preparativ HPLC; Utbytte: 11 mg "A284" Trifluoracetat; HPLC: Rt. = 2,64 min (metode C); LC-MS: 450 (M+H).

Eksempel 49

Fremstilling av 2-{3-[5-(3-amino-propyl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on ("A285")

[0343]



5

[0344] 49.1 280 mg (0,82 mmol) {(E)-3-[2-(3-hydroksymetyl-fenyl)-pyrimidin-5-yl]-allyl}-karbamsyre-*tert.*-butylester løst blir i 10 ml THF, ristet med 300 mg platina på aktivkull (5 %, inneholder 56 % vann) under hydrogenatmosfære 17 h ved romtemperatur. Katalysatoren blir suget av og filtratet dampet inn til resten; Utbytte: 289 mg; HPLC: Rt. = 2,60 min (metode C) LC-MS: 344 (M+H).

10

[0345] 49.2 195 mg (0,86 mmol) 6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on og 369 mg (0,86 mmol) {3-[2-(3-hydroksymetyl-fenyl)-pyrimidin-5-yl]-propyl}-karbaminsyre-*tert.*-butylester blir suspendert med 430 mg (1,29 mmol) polymerbunden trifenylfosfin (ca. 3 mmol trifenylfosfin per g) i 10 ml THF og ristet 30 min ved romtemperatur. Det blir kjølt til 0 °C og 297 mg (1,29 mmol) di-*tert.*-butylazodikarboksylat blir tilsatt. Reaksjonsblandingen blir ristet 24 h ved romtemperatur. Det blir videre tilført 430 mg (1,29 mmol) polymerbunden trifenylfosfin (ca. 3 mmol trifenylfosfin per g) og 297 mg (1,29 mmol) di-*tert.*-butylazodikarboksylat og reaksjonsblandingen ristet 24 h ved romtemperatur.

15

Reaksjonsblandingen blir filtrert, resten dampet inn og resten renses ved hjelp av preparativ HPLC; Utbytte: 333 mg; HPLC: Rt. = 3,45 min; LC-MS: 552 (M+H).

20

[0346] 49.3 70 mg (0,127 mmol) [3-(2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-propyl]-karbaminsyre-*tert.*-butylester blir løst i 3 ml diklormetan og blandet med 195 µl (2,54 mmol) trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingen blir rørt 15 h ved romtemperatur og konsentrert. Resten blir digerert med dietyleter og

25

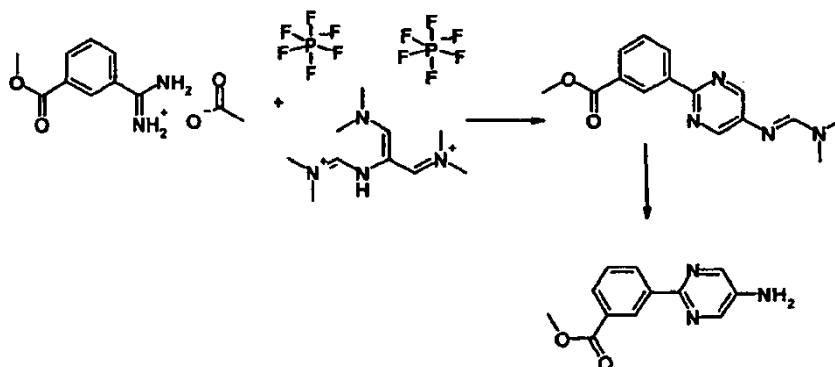
tørket i vakuum; Utbytte: 74 mg "A285"; HPLC: Rt.= 2,63 min (metode C); LC-MS: 452 (M+H).

Eksempel 50

5 Fremstilling av 2-{3-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on ("A286")

50.1 fremstilling av 3-(5-amino-pyrimidin-2-yl)-benzoyre-metylester

[0347]



10

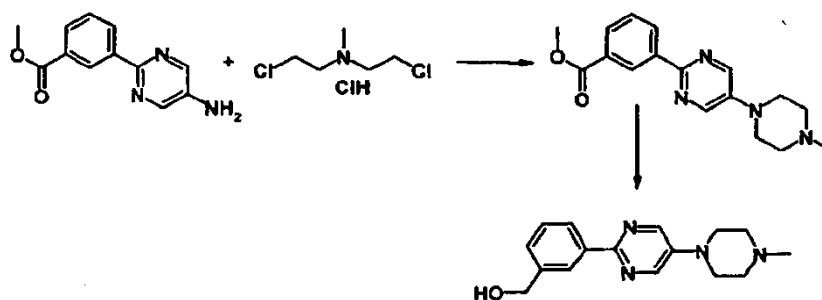
[0348] 65,4 g (274 mmol) 3-karbamidoyl-benzosyre-metylester blir suspendert i 800 ml metanol og blandet med 134 g (274 mmol) ({2-dimetylamino-1-[dimetylimmoniometyl]-vinylamino}-metylen)-dimetyl-ammonium-diheksafluorofosfat. Til denne suspensjonen
 15 blir det dryppet til 102 ml (548 mmol) 30 % natriummetanolatløsning i metanol. Det oppstår en løsning. Denne blir rørt 1 time ved 60 °C indre temperatur. Etter avkjølingen til romtemperatur blir ytterligere 20 ml 30 % natriummetanolatløsning i metanol dryppet til og rørt 1 time ved 60 °C. Etter avkjølingen til romtemperatur blir bunnfallet som oppstår suget av, resten suspendert i 1 l vann, rørt 30 min ved romtemperatur. Bunnfallet
 20 blir suget av og tørket i vakuumtørkeskap ved 80 °C; Utbytte: 68,5 g; HPLC: Rt. = 2,03 min (metode C); LC-MS: 285 (M+H).

[0349] 10,2 g (35,9 mmol) 3-[5-(dimetylamino-metylenamino)-pyrimidin-2-yl]-benzosyre-metylester blir suspendert i 1 l metanol. Under lett kjøling (ca. 5-10 °C) blir 5,3 ml (107,3 mmol) rykende svovelsyre dråpevis dryppet til (forsiktig, sterkt eksoterm
 25 reaksjon). Etter avsluttet tilsats blir det først rørt 30 min ved RT og påfølgende ved 88° oljebadtemperatur. Reaksjonen blir forfulgt ved hjelp av HPLC. Etter 20 h blir den klare, mørkegule løsningen trukket av til resten. Resten blir løst i 600 ml etylacetat og vasket med 2 x 150 ml 1 N NaOH og 2 x 1 N HCl, tørket over natriumsulfat og dampet inn; Utbytte: 3 g; HPLC: Rt. = 2,17 min (metode C); LC-MS: 300 (M+H).

30

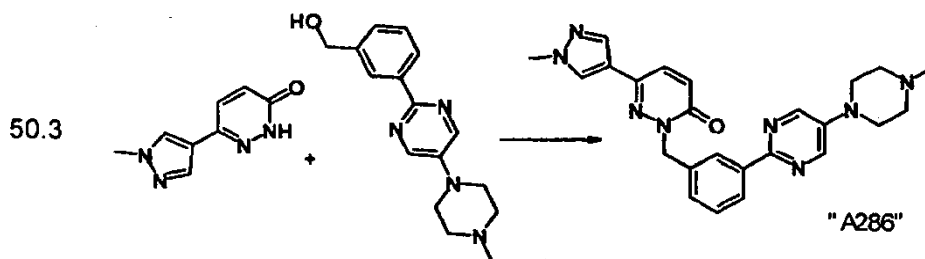
50.2 Fremstilling av {3-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-metanol

[0350]



[0351] 2,5 g (10,9 mmol) 3-(5-amino-pyrimidin-2-yl)-benzoesyre metylester blir løst i 10 ml NMP, blandet med 2,59 g (18,5 mmol) kaliumkarbonat og 3,6 g (18,5 mmol) bis-(2-klor-etyl)-etyl-amin hydroklorid. Suspensjonen blir rørt under argonatmosfære 15 h ved 120 °C. Påfølgende blir det rørt ytterligere 12 h ved 140 °C. Etter avkjølingen til romtemperatur blir reaksjonsblandingen rørt inn i 150 ml vann. Bunnfallet som oppstår blir suget av over kiselgur og kastet. Filtratet blir innstilt på pH=14 med 32 % NaOH. Den lett uklare løsningen blir ekstrahert med 2 x 200 ml etylacetat. De kombinerte organiske fasene blir vasket med mettet natriumkloridløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert til resten og tørket i vakuum. Produktet blir omsatt videre uten videre opprensing; Utbytte: 860 mg; HPLC: Rt. = 2,11 min (metode C); LC-MS: 313 (M+H).

[0352] 860 mg (2,75 mmol) 3-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzoesyre metylester blir løst i 16 ml THF og ved romtemperatur blir 13,8 ml (13,8 mmol) 1 M Diisobutyl-aluminiumhydrid i THF dryppet til og reaksjonsblandingen blir rørt 1 h ved romtemperatur. Det blir videre dryppet til 13,8 ml (13,8 mmol) 1 M diisobutyl-aluminiumhydrid i THF og reaksjonsblandingen blir rørt 1 h ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir under iskjøling blandet med 3 ml mettet natriumsulfatløsning. Den gelaktige blandingen blir blandet med diklormetan, rørt 30 min og filtrert. Filtratet blir tørket over natriumsulfat og dampet inn. Utbytte: 300 mg, gult faststoff. Produktet blir omsatt videre uten videre opprensing; HPLC: 1,68 min (metode C); LC-MS: 285 (M+H).



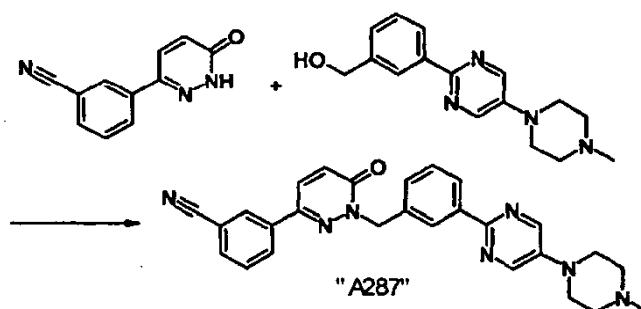
[0353] 71 mg (0,40 mmol) 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on og 163 mg (0,40 mmol) {3-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-metanol blir suspendert med 200 mg (0,60 mmol) polymerbunden trifenyfosfin (ca. 3 mmol trifenyfosfin per g) i 3 ml THF og 1 ml DMF og ristet 30 min ved romtemperatur. Det

blir tilsatt 139 mg (0,60 mmol) di-*tert.*-butylazodikarboksylat. Reaksjonsblandingen blir ristet 1 h ved romtemperatur. Det blir videre tilsatt 200 mg (0,6 mmol) polymerbunden trifenylfosfin (ca. 3 mmol trifenylfosfin per g) og 139 mg (0,60 mmol) di-*tert.*-butylazodikarboksylat og reaksjonsblandingen ristet 2 h ved romtemperatur. Reaksjonsblandingens blir filtrert, resten dampet inn og resten renses ved hjelp av preparativ HPLC; Utbytte: 18 mg "A286"; HPLC: Rt. = 2,08 min (metode C); LC-MS: 443 (M+H).

Eksempel 51

Fremstilling av 3-(1-{3-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril ("A287")

[0354]



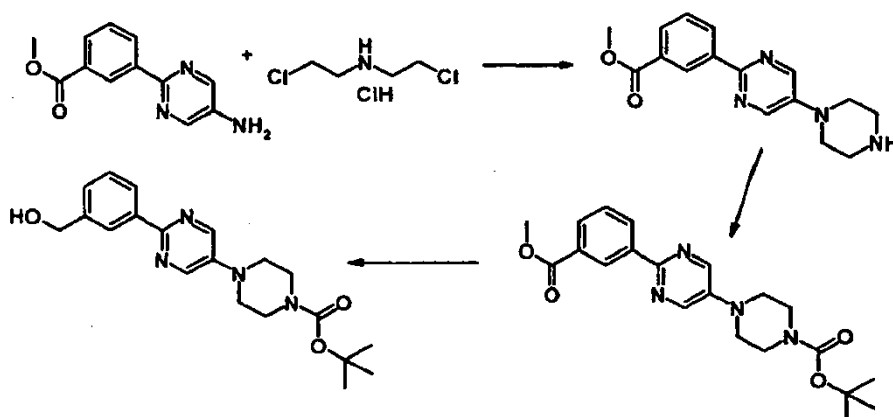
[0355] 149 mg (0,76 mmol) 3-(6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril og 256 mg (0,76 mmol) {3-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-metanol blir suspendert med 378 mg (1,13 mmol) polymerbunden trifenylfosfin (ca. 3 mmol trifenylfosfin per g) i 5 ml DMF og ristet 30 min ved romtemperatur. Det blir tilsatt 266 mg (1,134 mmol) di-*tert.*-butylazodikarboksylat. Reaksjonsblandingen blir ristet 2 h ved romtemperatur. Det blir videre tilsatt 378 mg (1,13 mmol) polymerbunden trifenylfosfin (ca. 3 mmol trifenylfosfin per g) og 266 mg (1,134 mmol) Di-*tert.*-butylazodikarboksylat og reaksjonsblandingen ristet 2 h ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir filtrert, filtratet dampet inn og resten renses ved hjelp av kolonnekromatografi på kiselgel; Utbytte: 59 mg "A287"; HPLC: Rt. = 2,38 min (metode C); LC-MS: 464 (M+H).

Eksempel 52

Fremstilling av 3-{6-okso-1-[3-(5-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitril ("A288")

52.1 fremstilling av 4-[2-(3-hydroksymetyl-fenyl)-pyrimidin-5-yl]-piperazin-1-karboksylsyre-*tert.*-butylester

[0356]



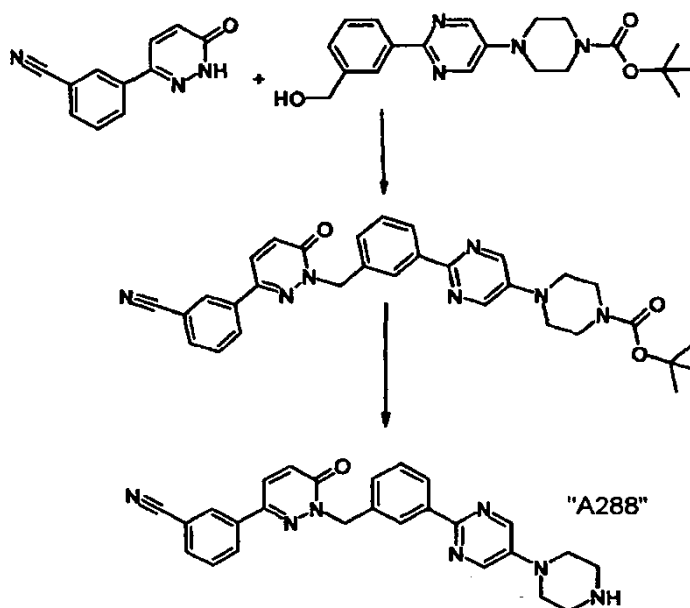
[0357] 3,2 g (13,95 mmol) 3-(5-amino-pyrimidin-2-yl)-benzoesyre metylester blir løst i 80 ml NMP, blandet med 4,73 g (25,96 mmol) bis(2-kloretyl)-ammoniumklorid og 3,13 g (23,73 mmol) kaliumkarbonat. Suspensjonen blir rørt 7 dager under argonatmosfære ved 130 °C. Reaksjonsblandingen blir filtrert, filtratet blir rørt inn i 1 l dietyleter. Derved
 5 oljedannes en rest. Den organiske fasen blir separert og kastet. Resten blir blandet med 500 ml etylacetat og 200 ml mettet natriumhydrogenkarbonatløsning, den organiske fasen separert og den vandige fasen ekstrahert enda en gang med 500 ml etylacetat. De
 10 organiske fasene blir kombinert, tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten blir omsatt videre uten videre opparbeidelse; Utbytte: 2,4 g; HPLC: Rt. = 2,07 min (metode C); LC-MS: 299 (M+H).

[0358] 2,4 g (5,4 mmol) 3-(5-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-benzoesyre metylester blir løst i 15 ml DMF, blandet med 2,98 g (21,6 mmol) kaliumkarbonat og 1,5 ml (7,0 mmol)
 15 di-*tert.*-butyldikarbonat og rørt 30 min ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir filtrert og filtratet konsentrert. Resten blir tatt opp i 200 ml etylacetat og 50 ml mettet natriumhydrogenkarbonatløsning. Den organiske fasen blir separert og vasket med 50 ml 1 N HCl, tørket over natriumsulfat og konsentrert. Produktet blir omsatt videre uten videre opprensing; Utbytte: 1,1 g; HPLC: 3,18 min (metode C); LC-MS: 399 (M+H).

[0359] 862 mg (2,16 mmol) 4-[2-(3-metoksykarbonyl-fenyl)-pyrimidin-5-yl]-piperazin-1-karboksytsyre-*tert.*-butylester blir løst i 15 ml THF og ved romtemperatur blandet med 10,8 ml (10,8 mmol) 1 M diisobutylaluminiumhydrid i THF. Reaksjonsblandingen blir
 20 rørt 1 h ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir under iskjøling blandet med 3 ml mettet natriumsulfatløsning. Den gelaktige blandingen blir blandet med 30 ml
 25 diklormetan og 5 ml metanol, rørt 10 min og suget av over kiselgur. Filtratet blir tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten blir løst i diklormetan, filtrert og filtratet dampet inn. Produktet blir omsatt videre uten videre opprensing; Utbytte: 677 mg; HPLC: 2,66 min (metode C); LC-MS: 371 (M+H).

52.2

[0360]

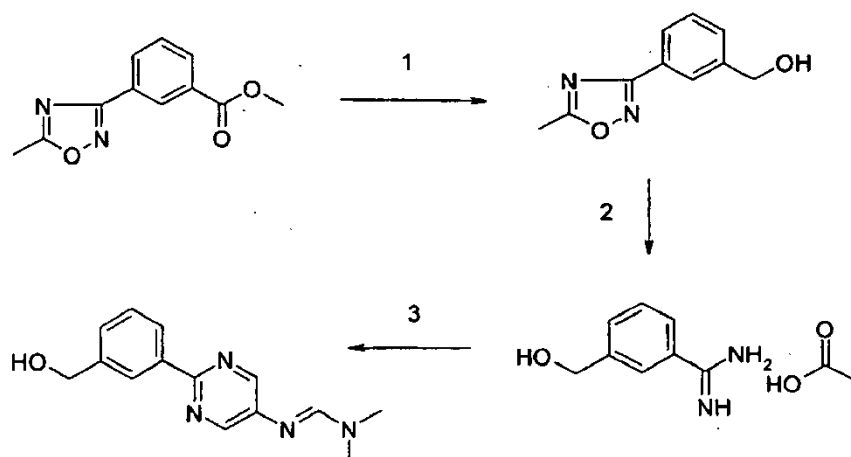


[0361] 94 mg (0,48 mmol) 3-(6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril og 177 mg (0,48 mmol) 4-[2-(3-hydroksymetyl-fenyl)-pyrimidin-5-yl]-piperazin-1-karboksylsyre-*tert*-butylester blir suspendert med 240 mg (0,72 mmol) polymerbunden trifenylfosfin (ca. 3 mmol trifenylfosfin per g) i 4 ml THF og 1 ml DMF og ristet 30 min ved romtemperatur. Det blir tilsatt 168 mg (0,72 mmol) di-*tert*.-butylazodikarboksylat. Reaksjonsblandingen blir filtrert, resten dampet inn og resten rensset ved hjelp av kolonnekromatografi på kiselgel; Utbytte: 143 mg; HPLC: Rt. = 3,24 min (metode C); LC-MS: 550 (M+H).

[0362] 143 mg (0,26 mmol) 4-(2-{3-[3-(3-cyan-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-piperazin-1-karbaminsyre-*tert*.-butylester blir løst i 6 ml acetonitril og blandet med 6 ml 4 M HCl i dioksan. Reaksjonsblandingen blir rørt 1 h ved romtemperatur og konsentrert. Resten blir tatt opp i vann og etylacetat, vannfasen brakt til pH 12 med NaOH og ekstrahert med etylacetat og diklormetan. De organiske fasene blir kombinert, tørket over natriumsulfat og rensset ved hjelp av kolonnekromatografi. Utbytte: 117 mg "A288" HPLC: Rt. = 2,36 min (metode C); LC-MS: 450 (M+H).

Fremstilling av et forstadium for fremstillingen av "A289" og "A290"

[0363]



1. Fremstilling av [3-(5-metyl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-fenyl]-metanol

[0364] I en 250 ml trehalskolbe blir 3,46 g 3-(5-metyl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-benzoesyre-metylester (15,86 mmol) løst i 50 ml abs. THF og påfølgende under nitrogen-atmosfære ved 0 °C under røring blir det porsjonsvis innført 0,691 g LiBH₄ (31,71 mmol) og etterrørt 20 h uten kjøling. For opparbeidelsen blir under røring reaksjonsblandingen innstilt på pH 7 ved langsom tildrypping av 1 N HCl, fortynnet med 100 ml vann og ekstrahert 3x med 50 ml diklormetan. De kombinerte organiske fasene blir vasket 1x 100 ml vann, tørket over natriumsulfat og konsentrert på rotasjonsfordamper til det tørre. Opprensingen skjer kromatografisk (50 g kiselgel/DCM + 0-1 % MeOH). Produktet blir krystallisert fra dietyleter/petroleumseter; F. 57-58 °C.

2. Fremstilling av 3-hydroksymetyl-benzamidiniumacetat

[0365] 124,84 g [3-(5-metyl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-fenyl]-metanol (569,39 mmol) blir i en blanding av 1300 ml metanol, 100 ml iseddik og 100 ml vann blandet med 40 g RaNi (vannfuktet) og hydrert ved romtemperatur og normaltrykk til et hydrogenopptak på 14,7 l (45 h). For opparbeidelsen blir katalysatoren filtrert av og den gjenværende løsningen konsentrert til resten og resten kokt opp i metyl-tert.-butyleter og filtrert av. Krystalliset ble tørket over natten i vakuum.

3. Fremstilling av N'-[2-(3-hydroksymetyl-fenyl)-pyrimidin-5-yl]-N,N-dimetyl-formamidin

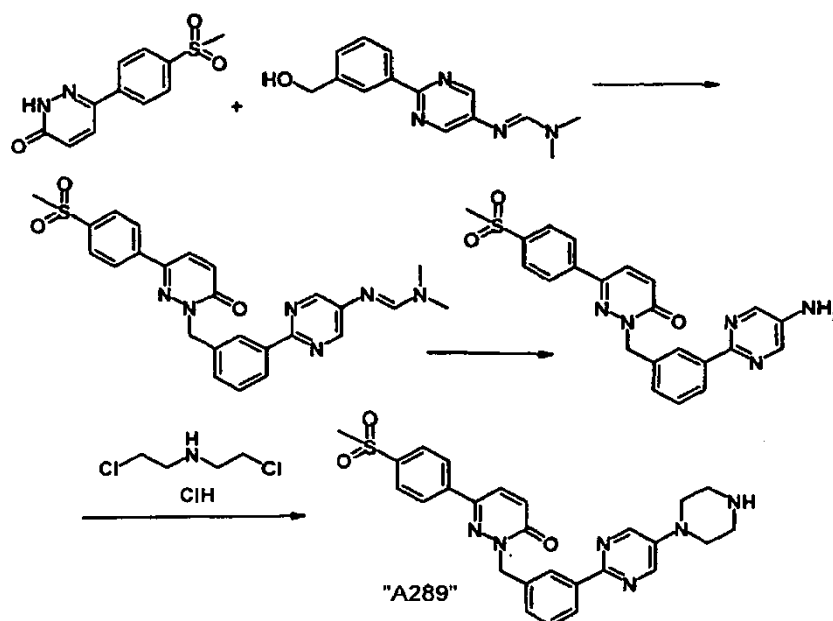
[0366] I en N₂-spylt 100 ml trehalskolbe ble under CaCl₂-beskyttelse 716 mg 3-hydroksymetyl-benzamidiniumacetat (3,41 mmol) og 1,66 g ({2-dimetyl-amino-1-[dimetyl-immonium-metyl]-vinyl-amino}metylen)-dimetyl-ammonium-diheksafluorfosfat (aminoreduksjonsforstadium) (3,41 mmol) suspendert i 15 ml abs. metanol og under røring ble en ferskt fremstilt løsning av 0,235 g Na i 5 ml abs. metanol dryppet til. Reaksjonsblandingen røres 30 min ved 60 °C, hvorved det oppstår en klar løsning. For opparbeidelsen blir reaksjonsansatsen fortynnet med 50 ml diklormetan, vasket 2x med 20

ml vann, trukket av til resten og rensset kromatografisk (kiselgel DCM + 0-5 % MeOH); F. 105-6 °C.

Eksempel 53

- 5 Fremstilling av 6-(4-metansulfonyl-fenyl)-2-[3-(5-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on ("A289")

[0367]



- 10 **[0368]** 53.1 1,95 g (7,8 mmol) 6-(4-metansulfonyl-fenyl)-2H-pyridazin-3-on og 2 g (7,8 mmol) *N'*-[2-(3-hydroksymetyl-fenyl)-pyrimidin-5-yl]-*N,N*-dimetyl-formamidin blir suspendert med 3,9 g (11,7 mmol) polymerbunden trifenylfosfin (ca. 3 mmol trifenylfosfin per g) i 50 ml THF og 15 ml DMF og ristet 30 min ved romtemperatur. Det blir tilsatt 2,75 g (11,7 mmol) di-*tert*.-butylazodikarboksylat. Reaksjonsblandingen blir
- 15 ristet 15 h ved romtemperatur. Det blir videre tilsatt 2,6 g (7,8 mmol) polymerbunden trifenylfosfin (ca. 3 mmol trifenylfosfin per g) og 1,80 g (7,8 mmol) di-*tert*.-butylazodikarboksylat. Reaksjonsblandingen blir ristet 15 h ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir filtrert og filtratet konsentrert. Den oljeaktige resten blir blandet med 1 N HCl (100 ml) og ekstrahert med etylacetat (100 ml). Den sure vannfasen blir
- 20 vasket enda en gang med etylacetat og så brakt til pH 7 med fast natriumhydrogenkarbonat. Det blir ekstrahert 2 x med etylacetat. Den organiske fasen blir dampet inn og resten tørket i vakuum; Utbytte: 1 g; HPLC: Rt. = 2,19 min (metode C); LC-MS: 489 (M+H).

- 25 **[0369]** 53.2 1,7 g (3,48 mmol) *N'*-(2-{3-[3-(4-metansulfonyl-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-*N,N*-dimetyl-formamidin blir løst i 30 ml dioksan og 30 ml vann og blandet med 1,68 g (12,2 mmol) kaliumkarbonat. Reaksjonsblandingen blir refluksert 15 h. Etter avkjølingen til romtemperatur blir reaksjonsblandingen konsentrert

til ca. 30 ml, bunnfallet som oppstår suget av, vasket med vann og tørket i vakuum.

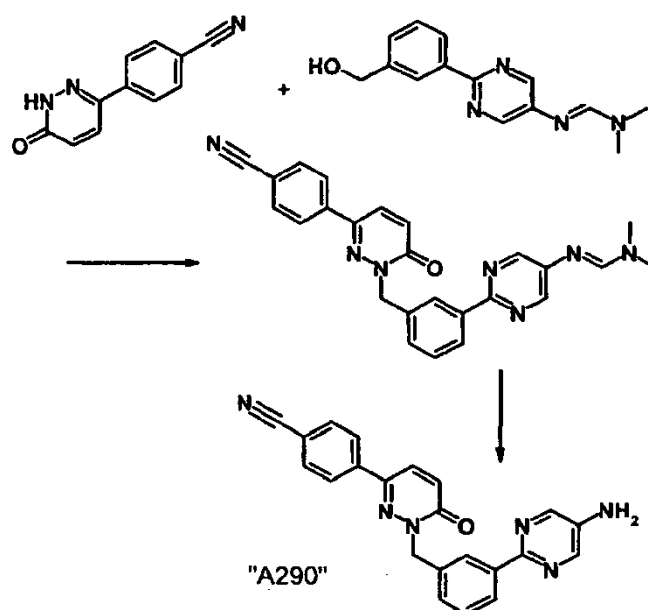
Utbytte: 1,5 g HPLC: 2,30 min (metode C); LC-MS: 434 (M+H).

[0370] 53.3 1,4 g (3,23 mmol) 2-[3-(5-amino-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(4-metansulfonyl-fenyl)-2H-pyridazin-3-on blir løst i 30 ml NMP, blandet med 1,59 g (8,72 mmol) bis-(2-klor-etyl)-etyl-amin hydroklorid og 1,22 g (8,72 mmol) kaliumkarbonat. Suspensjonen blir rørt 5 dager under argonatmosfære ved 130 °C. Reaksjonsblandingen blir filtrert, filtratet blir rørt inn i 200 ml dietyleter. Derved oljedannes det en rest. Resten blir renset ved hjelp av kolonnekromatografi på kiselgel. Produktet oppnådd slik blir renset ved hjelp av preparativ HPLC; Utbytte: 41 mg "A289" trifluoracetat; HPLC: Rt. = 2,19 min (metode C); LC-MS: 503 (M+H).

Eksempel 54

Fremstilling av 4-{1-[3-(5-amino-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitril ("A290")

[0371]



[0372] 54.1 1,5 g (7,8 mmol) 6-(4-cyanfenyl)-2H-pyridazin-3-on og 2 g (7,8 mmol) *N*'-[2-(3-hydroksymetyl-fenyl)-pyrimidin-5-yl]-*N,N*-dimetyl-form-amidin blir suspendert med 3,9 g (11,7 mmol) polymerbunden trifenyfosfin (ca. 3 mmol trifenyfosfin per g) i 50 ml THF og 15 ml DMF og ristet 30 min ved romtemperatur. Det blir tilsatt 2,75 g (11,7 mmol) di-*tert*.-butylazodikarboksylat. Reaksjonsblandingen blir ristet 15 h ved romtemperatur. Det blir tilsatt ytterligere 2,6 g (7,8 mmol) polymerbunden trifenyfosfin (ca. 3 mmol trifenyfosfin per g) og 1,80 g (7,8 mmol) di-*tert*.-butylazodikarboksylat. Reaksjonsblandingen blir ristet 15 h ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir filtrert og filtratet konsentrert. Den oljeaktige resten blir blandet med 1 N HCl (100 ml) og ekstrahert med etylacetat (100 ml). Den sure vannfasen blir vasket enda en gang med

etylacetat og så brakt til pH 7 med fast natriumhydrogenkarbonat. Det blir ekstrahert 2 x med etylacetat. Den organiske fasen blir dampet inn og resten tørket i vakuum; Utbytte: 1,2 g; HPLC: Rt. = 1,59 min (metode C); LC-MS: 436 (M+H).

[0373] 54.2 1,2 g (3,48 mmol) *N'*-(2-{3-[3-(4-cyanfenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-*N,N*-dimetyl-formamidin blir løst i 50 ml dioksan og 50 ml vann og blandet med 1,2 g (8,7 mmol) kaliumkarbonat. Reaksjonsblandingen blir refluksert 15 h. Etter avkjølingen til romtemperatur blir reaksjonsblandingen konsentrert til ca. 30 ml, bunnfallet som oppstår suget av, vasket med vann og tørket i vakuum. Resten blir rensset ved hjelp av kolonnekromatografi på kiselgel; Utbytte: 145 mg "A290"; HPLC: 2,49 min (metode C); LC-MS: 381 (M+H).

[0374] Analogt oppnår man forbindelsen 3-{1-[3-(5-amino-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitril ("A291"); ESI 381.

Eksempel 55

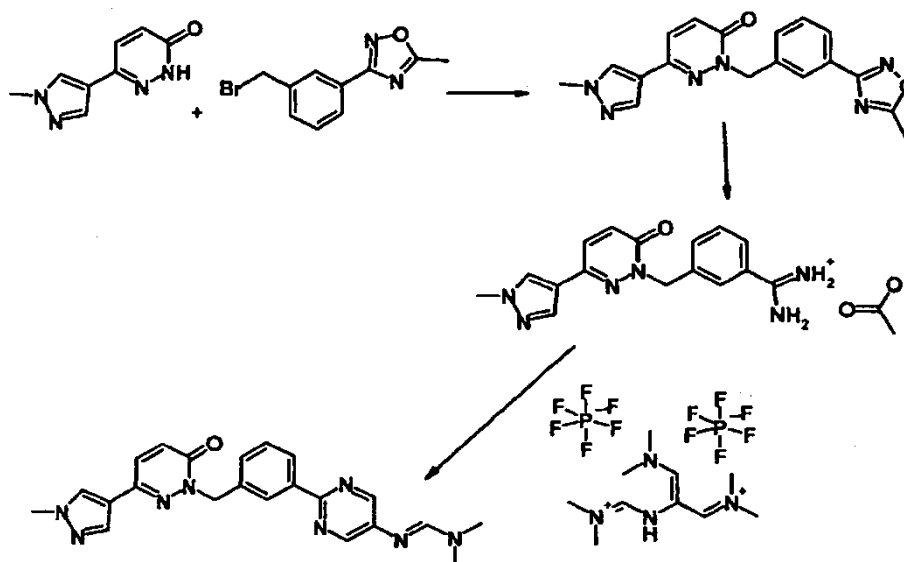
[0375] Fremstilling av

6-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[3-(5-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on ("A292") og

2-[3-(5-amino-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on ("A293")

55.1 fremstilling av *N,N*-dimetyl-*N'*-(2-{3-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-formamidin

[0376]



[0377] En løsning av 1,7 g (4,8 mmol) 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on og 1,22 g (4,8 mmol) 3-(3-brommetyl-fenyl)-5-metyl-[1,2,4]oksadiazol (fremstilt ifølge W. W. K. R. Mederski et al, Tetrahedron 55, 1999, 12757-12770) i 50 ml DMF blir

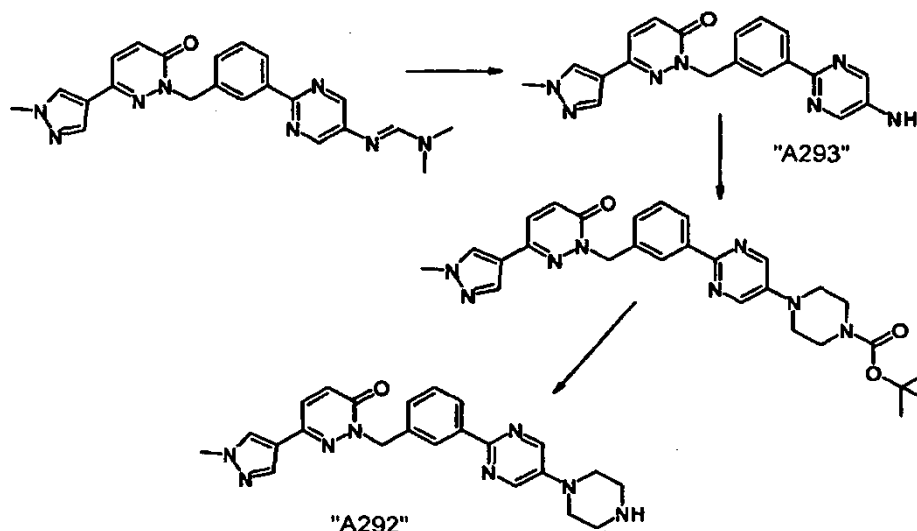
blandet med 3,33 g (24,1 mmol) kaliumkarbonat og suspensjonen som oppstår rørt 5 dager ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir blandet med vann og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen blir vasket med vann, tørket over natriumsulfat og konsentrert. Resten blir blandet med isopropanol og rørt 15 min, filtrert, resten ettervasket med isopropanol og dietyleter og tørket i vakuum. Utbytte: 740 mg; HPLC: Rt. = 2,42 min (metode C); LC-MS: 349 (M+H).

[0378] En løsning av 6,77 g (19,4 mmol) 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[3-(5-metyl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on i 300 ml metanol blir blandet med 2 ml eddiksyre, 2 ml vann og 6 g Raney-nikkel og hydret 2 dager ved romtemperatur og under hydrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen blir filtrert og filtratet dampet inn og tørket i vakuum. Produktet ble omsatt videre uten videre opprensing; Utbytte: 6 g; HPLC: 1,74 min (metode C); LC-MS: 309 (M+H).

[0379] En suspensjon av 7,5 g (20,4 mmol) 3-[6-okso-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-benzamidinium-acetat og 9,94 g (20,4 mmol) ({2-dimetylamino-1-[dimetylimmoniometyl]-vinylamino}-metylen)-dimetyl-ammonium-di-heksafluorofosfat blir løst i 70 ml metanol og 7,6 ml (40,7 mmol) 30 % natriummetanolatløsning i metanol blir dryppet til. Reaksjonsblandingen blir langsomt varmet til 60 °C og rørt 60 minutter ved denne temperatur. Etter avkjølingen til romtemperatur blir det dryppet til ytterligere 5,6 ml (30,0 mmol) 30 % natriummetanolatløsning i metanol og rørt 2 h ved 60 °C. Etter avkjølingen blir løsemidlet destillert av og resten blandet med vann. Den vandige fasen blir dekantert av, resten blandet med etylacetat og rørt 15 min ved romtemperatur. Bunnfallet blir suget av, vasket med etylacetat og tørket i vakuum; Utbytte: 6,8 g beigefarget faststoff; HPLC: 2,05 min (metode C); LC-MS: 415 (M+H).

55.2

[0380]



[0381] Til en løsning av 5,5 g (40 mmol) kaliumkarbonat i 130 ml vann blir det tilføyd 130 ml dioksan og 5 g (11,4 mmol) *N,N*-dimetyl-*N'*-(2-{3-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-formamidin. Reaksjonsblandingens blir varmet til koking 15 h og påfølgende avkjølt til romtemperatur. Dioksanet blir destillert av, bunnfallet som oppstår suget av, vasket med vann og tørket i vakuum; Utbytte: 3,6 g "A293"; HPLC: 2,11 min (metode C); LC-MS: 360 (M+H).

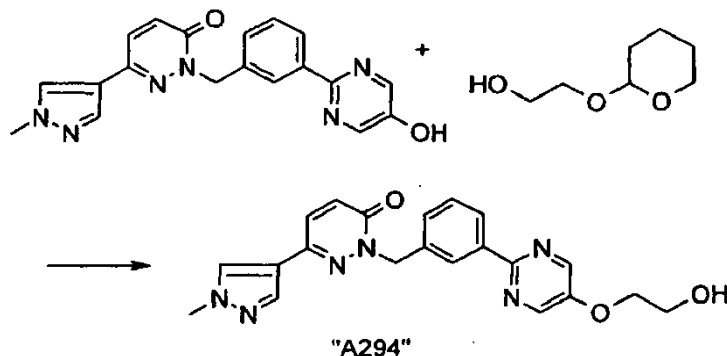
[0382] En løsning holdt under nitrogen av 1 g (2,78 mmol) 2-[3-(5-amino-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on ("A293") i 25 ml 1-metylpyrrolidon blir blandet med 1,4 g (7,5 mmol) bis-(2-kloretyl)-metyl-ammoniumklorid og reaksjonsblandingens varmet 5 dager på 130 °C. Reaksjonsblandingens blir avkjølt, filtrert og filtratet tilføyd i 200 ml dietyleter. Det felles ut en oljeaktig rest, som blir blandet med 100 ml mettet natriumhydrogenkarbonatløsning og blir ekstrahert med 3 x 150 ml diklormetan. De organiske fasene blir tørket over natriumsulfat og dampet inn. 300 mg av denne resten blir løst i 5 ml DMF og blandet med 387 mg kaliumkarbonat og 195 µl (0,91 mmol) di-*tert.*-butyldikarbonat og rørt 1 h ved romtemperatur. Reaksjonsblandingens blir filtrert og filtratet blir konsentrert. Resten blir suspendert i diklormetan og vasket med mettet natriumhydrogenkarbonat. Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat og påfølgende konsentrert. Resten blir rensed ved hjelp av kolonnekromatografi på kiselgel; Utbytte: 36 mg; HPLC: 2,89 min (metode C); LC-MS: 529 (M+H).

[0383] 90 mg (0,17 mmol) 4-(2-{3-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert.*-butylester blir løst i 10 ml dioksan og blandet med 1 ml 4 N HCl i dioksan. Reaksjonsblandingens blir rørt 15 h ved romtemperatur og påfølgende konsentrert til resten; Utbytte: 80 mg "A292" hydroklorid; HPLC: 2,05 min (metode C); LC-MS: 429 (M+H).

Eksempel 57

Fremstilling av 2-{3-[5-(2-hydroksy-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on ("A294")

[0384]



[0385] I en 25 ml trehalskolbe blir under beskyttelsesgassatmosfære 252 mg 2-[3-(5-hydroksy-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on (0,7

mmol) suspendert i abs. THF, 0,19 ml 2-(tetra-hydro-pyran-2-yloksy)-etanol (1,4 mmol) og 367 mg trifenylfosfin (1,4 mmol) tilsatt og rørt 30 min ved RT. Påfølgende blir 275 μ l diisopropylazodikarboksylat (1,4 mmol) dryppet til og reaksjonsblandingen blir etterrørt 2 h ved RT. For opparbeidelsen blir reaksjonsblandingen fortynnet med 20 ml diklormetan, vasket med 10 ml vann, tørket over natriumsulfat, trukket av til resten og renset kromatografisk. (kiselgel: MtB-eter $\rightarrow$ DCM $\rightarrow$ DCM : 30 % MeOH). Det THP-beskyttede produktet blir rørt i 5 ml 4 N HCl i dioksan 20 h ved RT. Reaksjonsløsningen blir fordampet til resten og krystallisert fra metanol/dietyler. Man oppnår "A294"; ESI 405; F. 182-3 °C.

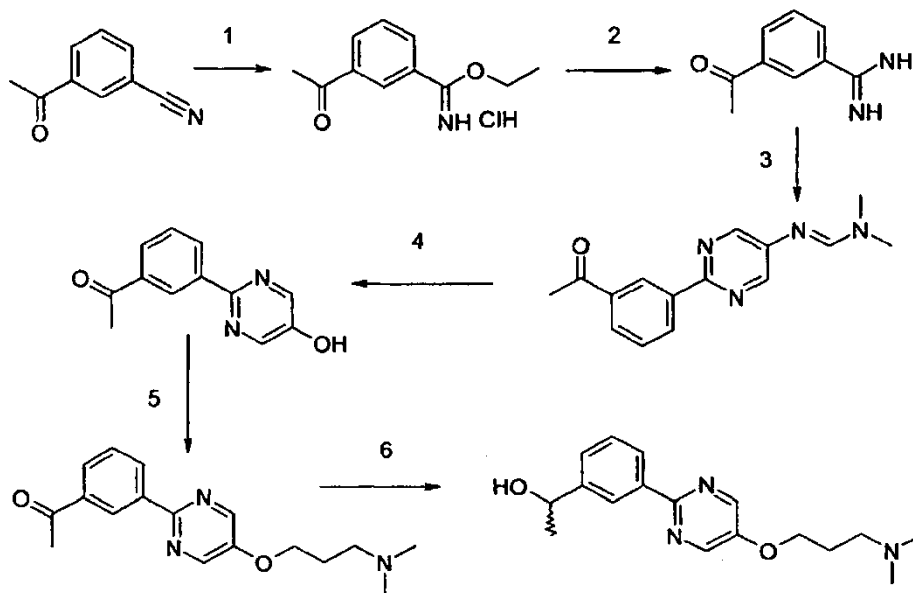
[0386] Analogt blir forbindelsene under oppnådd

Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI [M+H] ⁺
"A295"	3-(1-{3-[5-(3-hydroksy-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril	440
"A296"	3-(1-{3-[5-(2-hydroksy-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril	426
"A297"	2-{3-[5-(3-hydroksy-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	419

Eksempel 58

Fremstilling av 1-{3-[5-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-etanol (forstadium til "A298")

[0387]



1. Fremstilling av 3-acetyl-benzimididinsyreetyler

[0388] I en 500 ml enhalset kolbe blir 30 g 3-cyanacetofenon (207 mmol) suspendert i 170 ml av en 10 % løsning av HCl i dietyleter, avkjølt til 0 °C og tilsatt 18,68 ml abs. etanol. Reaksjonsblandingen røres 14 dager ved RT. For opparbeidelsen blir reaksjonsblandingen fortynnet med 500 ml dietyleter, bunnfallet suget av, ettervasket med rikelig dietyleter og resten tørket i vakuumtørkeskap ved 50 °C; F. 122-4 °C.

2. Fremstilling av 3-acetylbenzamidin

[0389] I en 1000 ml enhalset kolbe blir 17,453 g 3-acetyl-benzimidin-syreetyler suspendert i 190 ml abs. etanol og påfølgende tilsatt 190 ml av en 10 % løsning av ammoniakk i etanol og reaksjonsansatsen refluxert 3 h. Reaksjonsansatsen blir innrotert til den er tørr og ubearbeidet anvendt i det neste trinnet; LC-MS: 0,886 min/M+H⁺: 163,2 g/mol.

3. Fremstilling av N'-[2-(3-acetyl-fenyl)-pyrimidin-5-yl]-N,N-dimetyl-formamidin

[0390] I en N₂-spylt 1000 ml trehalset kolbe blir under CaCl₂-beskyttelse 16,18 g 3-acetylbenzamidin (innhold 77 %) (76,62 mmol) og 37,41 g ({2-dimetylamino-1-[dimetylimmoniometyl]-vinylamino}metylen)-dimetyl-ammonium-diheksafluorofosfat (aminoreduksjon forstadium) (76,62 mmol) suspendert i 200 ml abs. metanol og under røring dryppet til en ferskt fremstilt 1,5 M natriummetanolat-løsning i metanol. Reaksjonsblandingen røres 30 min ved 60 °C, hvorved det oppstår en klar løsning. For opparbeidelsen blir ca. 90 % av metanolet fjernet på rotasjonsfordamperen, den gjenværende resten fortynnet med 300 ml diklormetan, vasket 2x med 100 ml vann, tørket over natriumsulfat og trukket av til resten. Opprensingen skjer kromatografisk (kiselgel DCM + 1-5 % MeOH). Produktfraksjonene blir kombinert, trukket av til resten og rørt sammen med i-PrOH; F. 146-8 °C.

4. Fremstilling av 1-[3-(5-hydroksy-pyrimidin-2-yl)-fenyl]-etanon

[0391] I en 250 ml enhalset kolbe, forsynt med magnetrører og kjøler, blir 5,10 g N'-[2-(3-acetyl-fenyl)-pyrimidin-5-yl]-N,N-dimetyl-formamidin (19 mmol) suspendert i 65 ml vann, 8,44 ml svovelsyre 95-97 % (152 mmol) tilsatt og rørt 2 h ved 130 °C badtemperatur. Det blir fortynnet med isvann, hvorved det skiller seg ut en mørkebrun harpiks. Den vandige løsningen blir dekantert av og ekstrahert med diklormetan. De kombinerte diklormetanfasene blir tørket, filtrert, trukket av til resten, resten gnidd inn med eter, suget av og tørket (=K1). Den fraskilte mørkebrune harpiksen blir rørt ut med tetrahydrofuran, suget av, krystalliset kastet og moderluten trukket av til resten (=R1). Den vandige fasen fra diklormetaneleksaksjonen blir trukket av til resten, resten rørt ut 2 x med tetrahydrofuran, de kombinerte avdekanterte løsningene fortynnet med diklormetan, tørket, filtrert og trukket av til resten (=R2). R1 og R2 blir kombinert, trukket av på kiselgel og renset kromatografisk (kiselgel/diklormetan + 0-5 % metanol). Den

kromatograferte resten blir gnidd inn med eter, suget av, vasket med eter og tørket (=K2). K1 og K2 blir kombinert; F, 199-200 °C.

5. Fremstilling av 1-{3-[5-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-etanon

[0392] I en N₂-spylt apparatur blir under CaCl₂-beskyttelse 2,4 g 1-[3-(5-hydrokso-pyrimidin-2-yl)-fenyl]-etanon (11,2 mmol) suspendert i 40 ml abs. THF, 1,576 ml 3-(dimetyl-amino)-1-propanol (13,44 mmol) og 5,602 g polymerbunden trifenyfosfin (16,81 mmol) tilsatt og rørt 30 min ved RT. Under is-/H₂O-kjøling og røring blir det tilsatt 3,87 g di-tert.-butylazodikarboksylat (16,81 mmol) og etterrørt 2 h ved RT. For opparbeidelsen blir polymeren fjernet ved filtrering, ettervasket med rikelig diklormetan og filtratet ekstrahert 1 x med vann og 2 x med vandig 1 N HCl. De kombinerte HCl ekstraktene blir innstilt alkalisk med NaOH og ekstrahert 3 x med 50 ml diklormetan. Diklormetan-ekstraktene blir kombinert, tørket over natriumsulfat, trukket av til resten og krystallisert fra petroleumseter 40-60; F. 61-2 °C.

6. Fremstilling av 1-{3-[5-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-etanol

[0393] I en 100 ml enhalset kolbe blir 3,114 g 1-{3-[5-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-etanon (10,4 mmol) løst i 30 ml abs. etanol og påfølgende under is-/vann-kjøling og røring porsjonsvis tilsatt 0,394 g natriumborhydrid (10,4 mmol) og reaksjonsansatsen etterrørt 20 h ved RT. Zur opparbeidelse blir reaksjonsblandingen fortynnet med 50 ml diklormetan, ristet 2x mot vann, diklormetanfasen trukket av til resten og kromatografisk rensset (kiselgel/DCM/MeOH 9:1);

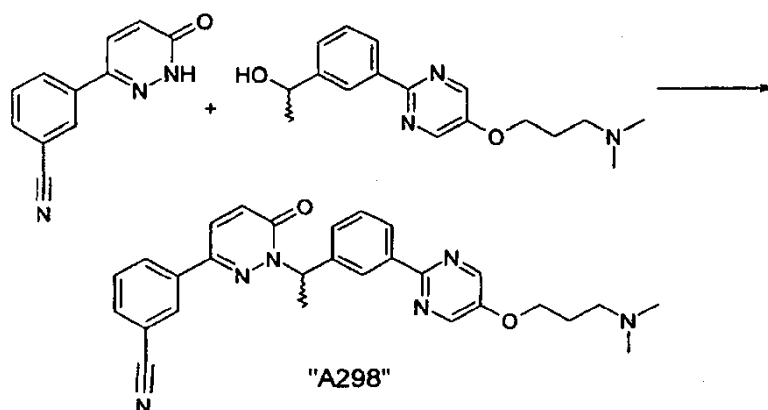
HPLC : RT: 2,40 Min;

LC-MS: 1,330 min/M+H⁺: 302,2 g/mol.

Eksempel 59

Fremstilling av 3-[1-(1-{3-[5-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-etyl)-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril ("A298")

[0394]



[0395] I en N₂-spylt apparatur blir under CaCl₂-beskyttelse 197 mg 3-cyanfenyl-pyridazinon (1,00 mmol) suspendert i en blanding av 5 ml abs. THF og 1 ml abs. DMF, 301 mg 1-{3-[5-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-etanol (1,00 mmol) og 500 mg polymerbunden trifenylfosfin (1,5 mmol) tilsatt, rørt 30 min ved RT og påfølgende under is-/H₂O-kjøling og røring ble det tilsatt 345 mg di-tert.-butylazodikarboksylat (1,5 mmol) og etterrørt 2 h ved RT. For opparbeidelsen blir reaksjonsblandingen fortynnet med 10 ml metanol og polymeren fjernet ved filtrering. Resten ble vasket med diklormetan og det kombinerte filtratet trukket av på rotasjonsfordamperen til resten og renses kromatografisk (kiselgel: DCM + 0-30 % MeOH).

Man oppnår "A298", F. 105-7 °C.

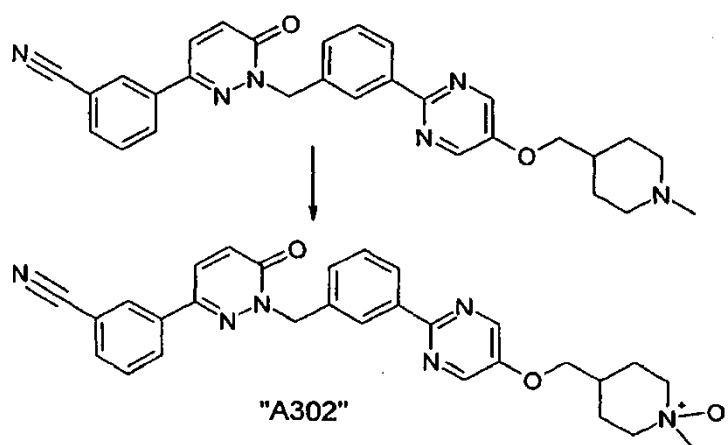
[0396] Analogt blir orbindelsene under oppnådd

Forbindelse nr.	Navn og/eller struktur	ESI [M+H] ⁺
"A299"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-(1-{3-[5-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-etyl)-2H-pyridazin-3-on	492
"A300"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-((R)-1-{3-[5-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-etyl)-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	492
"A301"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-((S)-1-{3-[5-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-etyl)-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid	492

Eksempel 60

Fremstilling av 3-(1-{3-[5-(1-metyl-1-oksy-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril ("A302")

[0397]



[0398] I et reaksjonsglass, forsynt med en magnetrører, blir 100 mg 3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-

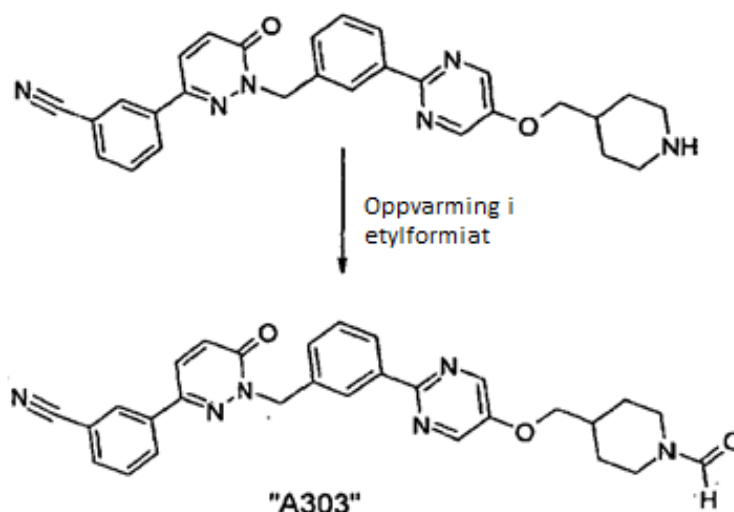
benzonitril (0,203 mmol) suspendert i 5 ml vann og 5 ml acetonitril, 100 µl perhydrol (0,979 mmol) tilsatt og rørt 24 h ved RT. Så blir det helt i vann, ekstrahert med diklormetan, de kombinerte diklormetanfasene tørket, filtrert og trukket av til resten. Resten blir trukket av på kiselgel og kromatografert (diklormetan + 0-50 % metanol). Den

5 kromatograferte resten blir frysetørket; ESI 509; F. 85 °C (dekomponering).

Eksempel 61

Fremstilling av 3-(1-{3-[5-(1-formyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril, ESI 409:

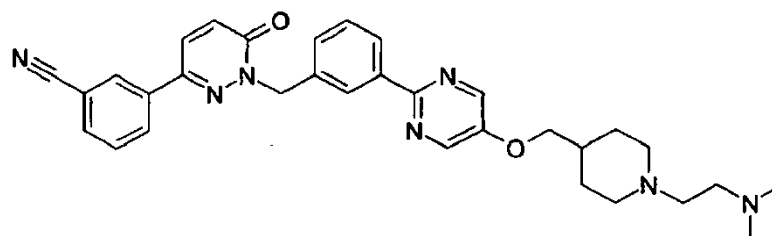
10 **[0399]**



Eksempel 62

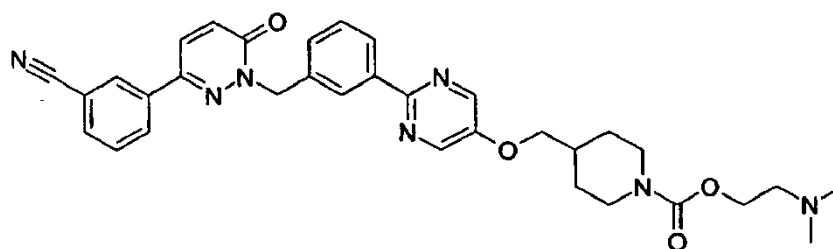
[0400] Ved omsetning av 3-(6-okso-1-{3-[5-(piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril med dimetylaminoetylklorid-hydroklorid og cesiumkarbonat i DMF og etterfølgende kromatografisk separasjon oppnår man

15



("A308"), ESI 550;

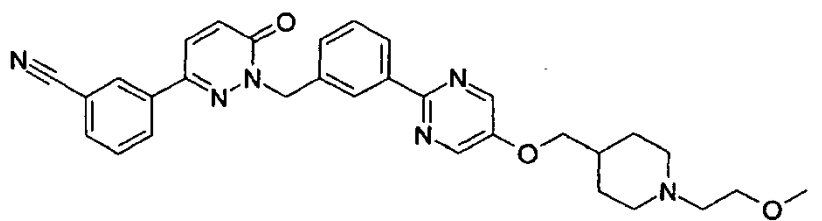
og



Trifluoracetat ("A 309"), ESI 594.

Eksempel 63

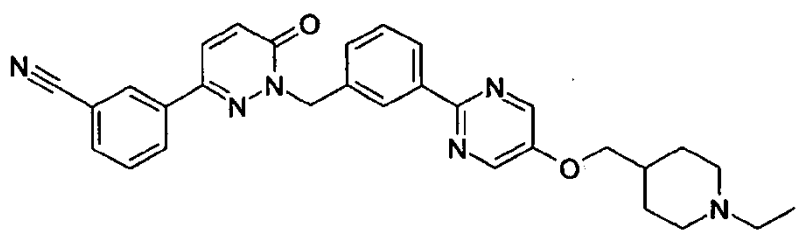
- 5 **[0401]** Ved omsetning av 3-(6-okso-1-{3-[5-(piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril med beta-brometylmetyler og cesiumkarbonat i DMF oppnår man forbindelsen



Trifluoracetat ("A311"), ESI 537.

Eksempel 64

- 10 **[0402]** Ved omsetning av 3-(6-okso-1-{3-[5-(piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril med brometan og cesiumkarbonat i DMF oppnår man forbindelsen



Trifluoracetat ("A313"), ESI 507.

Farmakologiske data**[0403]**

Tabell 1 Met-kinase-inhibering for enkelte representative forbindelser med formel I

Forbindelse nr.	IC ₅₀ (celleanalyse)	IC ₅₀ (Enzymanalyse)
"A13"	B	
"A14"	A	
"A15"	A	

"A16"	A	
"A17"	A	
"A18"	A	
"A19"	A	
"A20"	A	
"A22"	A	
"A23"	A	
"A26"	A	
"A35"	A	
"A57"	A	
"A63"	A	
"A64"	A	
"A66"	A	
"A102"	A	
"A168"	A	
"A169"	A	
"A189"	A	
"A209"	A	
"A226"	A	
"A229"	A	
"A237"	A	
"A257"	A	
"A287"	A	
"A288"	A	
IC ₅₀ : 1 nM - 1 µM = A 1 µM - 10 µM = B > 10 µM = C		

[0404] Forbindelsene oppført i tabell I er de spesielt foretrukne forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

[0405] De etterfølgende eksemplene omhandler legemiddel:

5

Eksempel A: Injeksjonsglass

[0406] En løsning av 100 g av et virkestoff med Formel I og 5 g dinatriumhydrogenfosfat blir i 3 l dobbel-destillert vann innstilt på pH 6,5 med 2 N saltsyre, steriltfiltrert, fylt opp i injeksjonsglass, lyofilisert under sterile betingelser og sterilt lukket. Hvert injeksjonsglass inneholder 5 mg virkestoff.

10

Eksempel B: Suppositorier

[0407] Man smelter en blanding av 20 g av et virkestoff med formel I med 100 g sojalecitin og 1400 g kakaosmør, heller i former og lar det kjølnes. Hvert suppositorium inneholder 20 mg virkestoff.

5 **Eksempel C: løsning**

[0408] Man tilbereder en løsning av 1 g av et virkestoff med Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ og 0,1 g benzalkoniumklorid i 940 ml dobbel-destillert vann. Man innstiller til pH 6,8, fyller opp til 1 l og steriliserer ved bestråling. Denne løsningen kan bli anvendt i form av øyedråper.

10

Eksempel D: salve

[0409] Man blander 500 mg av et virkestoff med Formel I med 99,5 g vaselin under aseptiske betingelser.

15 **Eksempel E: tabletter**

[0410] En blanding av 1 kg virkestoff med Formel I, 4 kg laktose, 1,2 kg potetstivelse, 0,2 kg talk og 0,1 kg magnesiumstearat blir presset til tabletter på vanlig måte til slik at hver tablett inneholder 10 mg virkestoff.

20 **Eksempel F: drageer**

[0412] Analogt med eksempel E blir det presset tabletter, som påfølgende på vanlig måte blir overtrukket med et overtrekk av sakkarose, potetstivelse, talk, tragant og fargestoff.

Eksempel G: kapsler

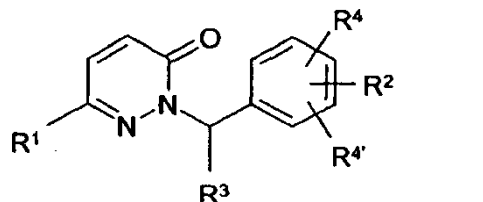
25 **[0413]** 2 kg virkestoff med Formel I blir på vanlig måte fylt i harde gelatinkapsler, slik at hver kapsel inneholder 20 mg des virkestoffet.

Eksempel H: ampuller

30 **[0414]** En løsning av 1 kg virkestoff med Formel I i 60 l dobbeldestillert vann blir sterilfiltrert, fylt i ampuller, lyofilisert under sterile betingelser og sterilt lukket. Hver ampulle inneholder 10 mg virkestoff.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse med formel I



5 hvori

R^1 betyr Ar eller Het,

R^2 betyr en umettet, mettet eller aromatisk 6-leddet heterocyklus med 1 til 4 N-, O- og/eller S-atomer, som er substituert én-, to- eller tre ganger ved $N=CR^3N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN , $COOR^3$; $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n Het$, $O[C(R^3)_2]_p OR^3$, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n C=C[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n N^+ O^-(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het$, $S[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $S[C(R^3)_2]_n Het$, $NR^3[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_n Het$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het$, $[C(R^3)_2]_n NHCO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n NHCO[C(R^3)_2]_n Het$, $CON(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n NR^3COOA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n OR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n Het$, $COHet$, COA , $CH=CH-COOR^3$ og/eller $CH=CH-N(R^3)_2$, R^3 H eller A,

R^4 , R^4 i hvert tilfelle uavhengig av hverandre betyr H, Hal, A, OR^3 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$ eller $S(O)_m A$,

Ar betyr usubstituert eller én-, to- eller tre ganger ved Hal, A, $[C(R^3)_2]_n OR^3$, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, $CO-Het$, Het , $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n Het$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het$, $OCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_n Het$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n Het$ og/eller COA substituert fenyl, naftyl eller bifenyl,

Het betyr en én-, to- eller tre-ringformet mettet, umettet eller aromatisk heterocyklus med 1 til 4 N-, O- og/eller S-atomer, som kan være usubstituert eller substituert én-, to-, tre-, fire- eller fem ganger ved Hal, A, $[C(R^3)_2]_n OR^3$, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, $CO-Het^1$, $[C(R^3)_2]_n Het^1$, $O[C(R^3)_2]_n (R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n Het^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$,

$\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, CO-Het^1 , CHO , COA , $=\text{S}$, $=\text{NH}$, $=\text{NA}$ og/eller $=\text{O}$
 (karbonyl-oksygen), og hvorved et ring-nitrogen kan være oksidert,
 Het^1 betyr en én-ring-formet mettet heterocyklus med 1 til 2 N og/eller O-atomer,
 som kan være substituert én- eller to ganger ved A, OA, OH, Hal og/eller $=\text{O}$
 (karbonyl-oksygen),

A betyr uforgrenet eller forgrenet alkyl med 1-10 C-atomer, hvori 1-7 H-atomer
 kan være erstattet ved F og/eller hvori én eller to ikke-naboliiggende CH_2 -grupper
 kan være erstattet ved O, NH, S, SO , SO_2 og/eller ved $\text{CH}=\text{CH}$ -grupper, eller
 cyklisk alkyl med 3-7 C-atomer,

Hal betyr F, Cl, Br eller I,

m betyr 0, 1 eller 2,

n betyr 0, 1, 2, 3 eller 4,

p betyr 1, 2, 3 eller 4,

samt deres farmasøytisk anvendbare, solvater, salter, tautomerer og stereoisomerer,
 inkludert deres blandinger i alle forhold.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori

R^2 betyr en umettet, mettet eller aromatisk 6-leddet heterocyklus med 1 til 4 N-
 og/eller O-atomer, som er substituert én-, to- eller tre ganger ved $\text{N}=\text{CR}^3\text{N}(\text{R}^3)_2$,
 CN , COOR^3 , $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{OR}^3$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$,
 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{C}\equiv\text{C}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}^+\text{O}^-(\text{R}^3)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$,
 $\text{NR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{NHCO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$,
 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{NHCO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$, $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$,
 $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{NR}^3\text{COOA}$, $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$, $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$, COHet ,
 $\text{CH}=\text{CH-COOR}^3$ og/eller $\text{CH}=\text{CH-N}(\text{R}^3)_2$,

samt deres farmasøytisk anvendbare solvater, salter, tautomerer og stereoisomerer,
 inkludert deres blandinger i alle forhold.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori

Ar betyr usubstituert eller én-, to- eller tre ganger ved A, Hal, CN, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$,
 NR^3COA , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$, $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$
 og/eller $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$ substituert fenyl, naftyl eller bifenyl,

samt deres farmasøytisk anvendbare solvater, salter, tautomerer og stereoisomerer,
 inkludert deres blandinger i alle forhold.

4. Forbindelse ifølge ett eller flere av kravene 1-3, hvori

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

samt deres farmasøytisk anvendbare solvater, salter, tautomerer og stereoisomerer,
 inkludert deres blandinger i alle forhold.

5. Forbindelse ifølge ett eller flere av kravene 1-4, hvori
 Het betyr en én-, to- eller tre-ringformet mettet, umettet eller aromatisk
 heterocyklus med 1 til 4 N-, O- og/eller S-atomer, som kan være usubstituert eller
 substituert én-, to-, tre-, fire- eller fem ganger ved A, CHO, COOR³, CON(R³)₂,
 5 [C(R³)₂]_nHet¹, [C(R³)₂]_nOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹ og/eller =O
 (karbonyl-oksygen), og hvorved et ring-nitrogen kan være oksidert,
 samt deres farmasøytisk anvendbare solvater, salter, tautomerer og stereoisomerer,
 inkludert deres blandinger i alle forhold.
- 10 6. Forbindelse ifølge ett eller flere av kravene 1-5, hvori
 Het¹ betyr en én-ring-formet mettet heterocyklus med 1 til 2 N og/eller O-atomer,
 som kan være substituert én- eller to ganger ved A og/eller =O (karbonyl-oksygen),
 samt deres farmasøytisk anvendbare solvater, salter, tautomerer og stereoisomerer,
 inkludert deres blandinger i alle forhold.
- 15 7. Forbindelse ifølge ett eller flere av kravene 1-6, hvori
 A betyr uforgrenet eller forgrenet alkyl med 1-8 C-atomer, hvori 1-7 H-atomer kan
 være erstattet ved F og/eller Cl,
 samt deres farmasøytisk anvendbare solvater, salter, tautomerer og stereoisomerer,
 20 inkludert deres blandinger i alle forhold.
8. Forbindelse ifølge ett eller flere av kravene 1-7, hvori
 R¹ betyr Ar eller benzo[2,1,3]tiadiazolyl,
 samt deres farmasøytisk anvendbare solvater, salter, tautomerer og stereoisomerer,
 25 inkludert deres blandinger i alle forhold.
9. Forbindelse ifølge ett eller flere av kravene 1-8, hvori
 R³ betyr H, metyl, etyl eller propyl,
 samt deres farmasøytisk anvendbare solvater, salter, tautomerer og stereoisomerer,
 30 inkludert deres blandinger i alle forhold.
10. Forbindelse ifølge ett eller flere av kravene 1-9, hvori
 R² betyr én-, to- eller tre ganger ved N=CR³N(R³)₂, CN, COOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂,
 [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_pOR³, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nC≡C[C(R³)₂]_nN(R³)₂,
 35 O[C(R³)₂]_nN⁺O⁻(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NR³[C(R³)₂]_nHet,
 [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nHet,
 CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nNR³COOA, CONR³[C(R³)₂]_nOR³,
 CONR³[C(R³)₂]_nHet, COHet, CH=CH-COOR³ og/eller CH=CH-N(R³)₂ substituert

pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridinyl, [1,3]oksazinanyl, morfolinyl, piperidinyl eller piperazinyl,

samt deres farmasøytisk anvendbare solvater, salter, tautomerer og stereoisomerer, inkludert deres blandinger i alle forhold.

5

11. Forbindelse ifølge ett eller flere av kravene 1-10, hvori

Het betyr usubstituert eller én-, to-, tre-, fire- eller fem ganger ved A, CHO, COOR³, CON(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet¹, [C(R³)₂]_nOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹ og/eller =O (karbonyl-oksygen) substituert piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, furyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indolyl, benzo[1,3]dioksolyl, indazolyl, aza-bicyklo[3.2.1]oktyl, aza-bicyklo[2.2.2]oktyl, imidazolidinyl, azepanyl eller benzo[2,1,3]tiadiazolyl, og hvorved et ring-nitrogen kan være oksidert,

10

15

samt deres farmasøytisk anvendbare solvater, salter, tautomerer og stereoisomerer, inkludert deres blandinger i alle forhold.

12. Forbindelse ifølge ett eller flere av kravene 1-10, hvori

Het¹ betyr usubstituert eller én- eller to ganger ved A og/eller =O (karbonyl-oksygen) substituert pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl eller morfolinyl, samt deres farmasøytisk anvendbare solvater, salter, tautomerer og stereoisomerer, inkludert deres blandinger i alle forhold.

20

13. Forbindelse ifølge ett av kravene 1-12, hvori

R¹ betyr Ar eller Het,

R² betyr én-, to- eller tre ganger ved N=CR³N(R³)₂, CN, COOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_pOR³, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nC≡C[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nN⁺O⁻(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NR³[C(R³)₂]_nHet, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nHet, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nNR³COOA, CONR³[C(R³)₂]_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nHet, COHet, CH=CH-COOR³ og/eller CH=CH-N(R³)₂ substituert pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridinyl, [1,3]oksazinanyl, morfolinyl, piperidinyl eller piperazinyl,

30

R³ betyr H, metyl, etyl eller propyl,

R⁴, R^{4'} betyr H,

35

Ar betyr usubstituert eller én-, to- eller tre ganger ved A, Hal, CN, S(O)_mA, NR³COA, CON(R³)₂, O[C(R³)₂]_n-N(R³)₂, [C(R³)₂]_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂ og/eller CONR³[C(R³)₂]_nHet substituert fenyl, naftyl eller bifenyl,

Het betyr usubstituert eller én-, to-, tre-, fire- eller fem ganger ved A, CHO, COOR³, CON(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet¹, [C(R³)₂]_nOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹ og/eller =O (karbonyl-oksygen) substituert piperidiny, piperaziny, pyrrolidiny, morfoliny, furyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, 5 tiazolyl, isotiazolyl, pyridyl, pyrimidiny, triazolyl, tetrazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyridaziny, pyraziny, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indolyl, benzo[1,3]dioksolyl, indazolyl, aza-bicyklo[3.2.1]oktyl, aza-bicyklo[2.2.2]oktyl, imidazolidiny, azepanyl eller benzo[2,1,3]tiadiazolyl, og hvorved et ring-nitrogen kan være oksidert,

Het¹ betyr usubstituert eller én- eller to ganger ved A og/eller =O (karbonyl-oksygen) substituert pyrrolidin, piperidin, piperazin eller morfolin,

A betyr uforgrenet eller forgrenet alkyl med 1-8 C-atomer, hvori 1-7 H-atomer kan være erstattet ved F og/eller Cl,

Hal betyr F, Cl, Br eller I,

m betyr 0, 1 eller 2,

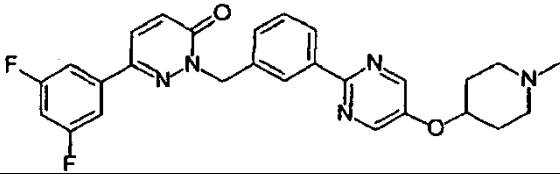
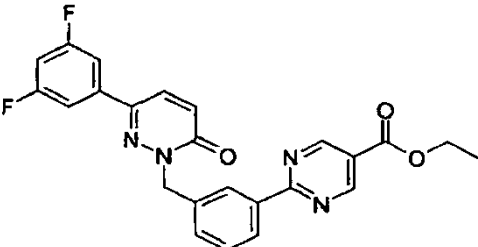
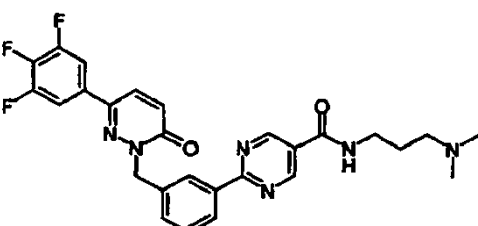
n betyr 0, 1, 2, 3 eller 4,

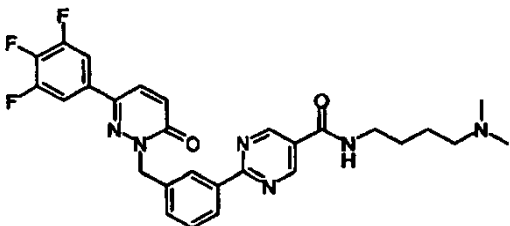
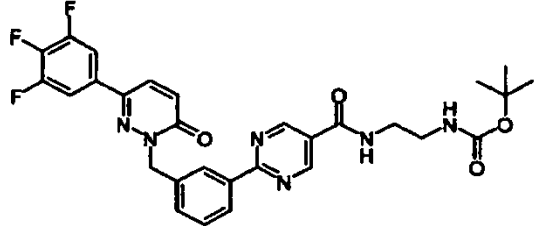
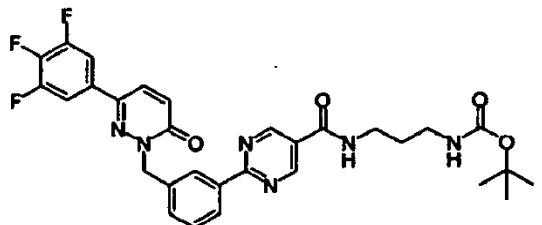
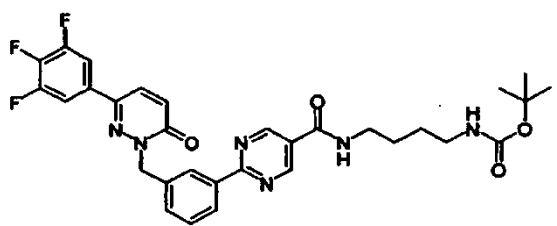
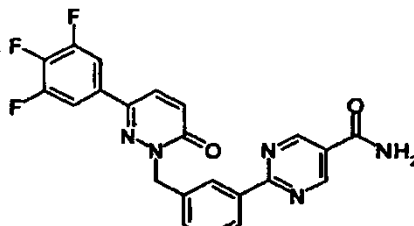
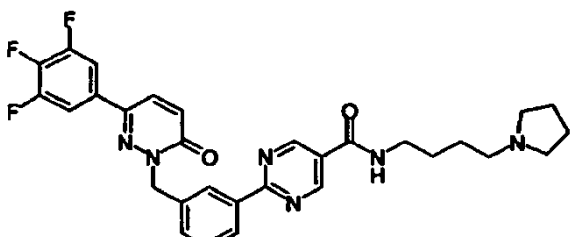
p betyr 1, 2, 3 eller 4,

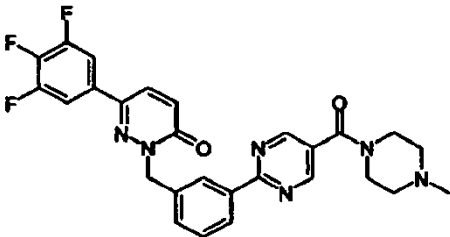
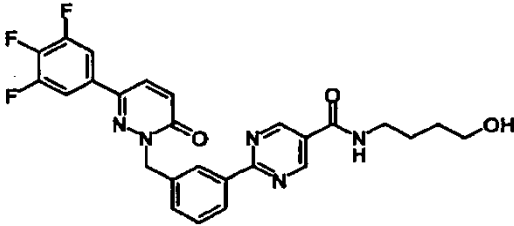
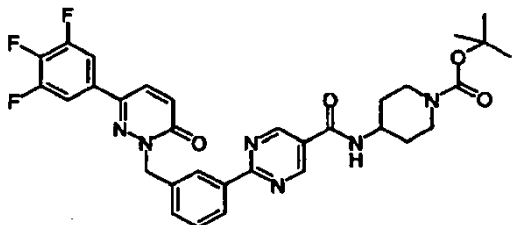
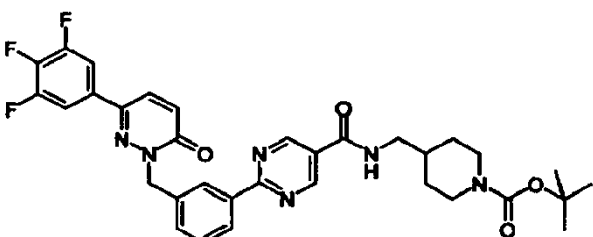
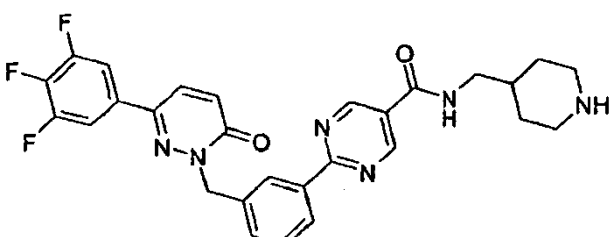
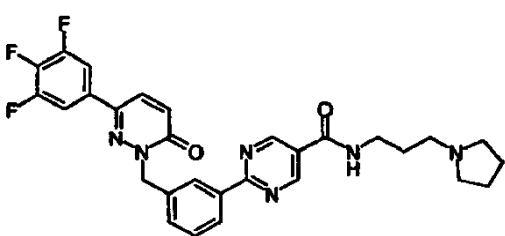
samt deres farmasøytisk anvendbare solvater, salter, tautomerer og stereoisomerer, inkludert deres blandinger i alle forhold.

14. Forbindelse ifølge krav 1, utvalgt fra gruppen

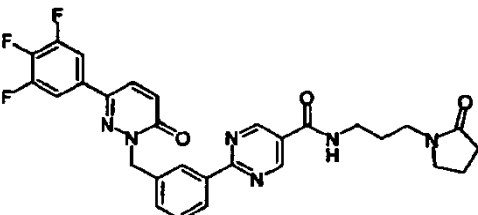
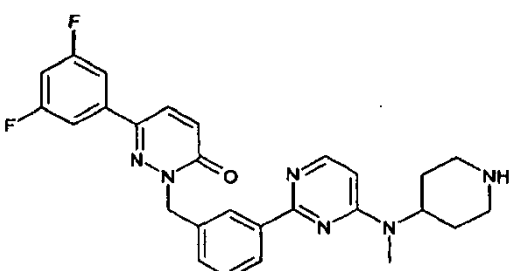
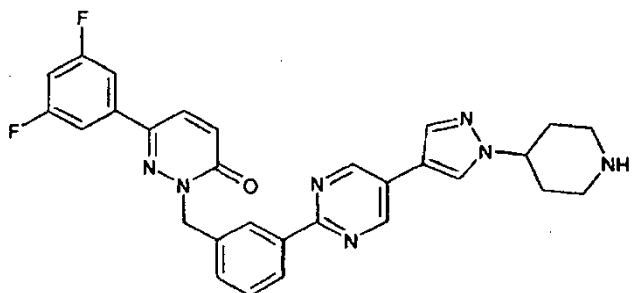
Nr.	Navn og/eller struktur
"A11"	2-[3-(5-aminopyridin-2-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A12"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A13"	6-(3,5-difluorfenyl)-2-[3-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on
"A14"	6-(3,5-difluorfenyl)-2-{3-[5-(4-metyl)piperazin-1-ylmetyl]-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A16"	N'-(2-{3-[3-(3,5-difluorfenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-N,N-dimetyl-formamidin
"A17"	2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A18"	6-(3,5-difluorfenyl)-2-{3-[5-(4-metyl)piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A19"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-[3-(5-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on
"A20"	2-{3-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on

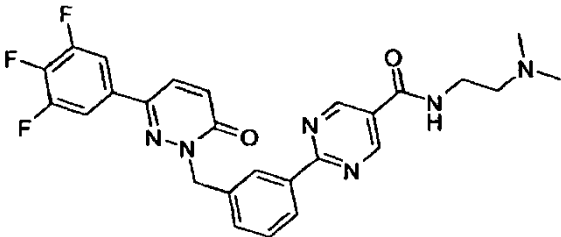
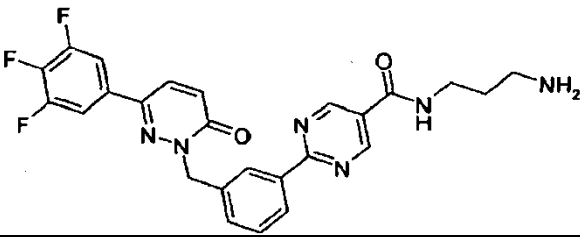
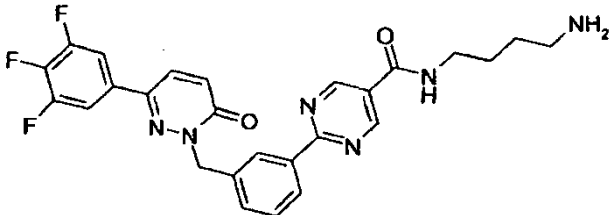
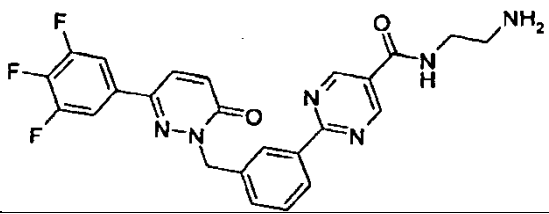
"A22"	6-(3,5-difluorfenyl)-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A23"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on 
"A24"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyridin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A26"	6-(3,5-difluorfenyl)-2-{3-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A27"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[6-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyridazin-3-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A28"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[6-(3-dimetylamino-propoksy)-pyridazin-3-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A29"	2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karboksylsyreetyler
"A30"	2-{3-[3-(3,5-difluor-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karboksylsyre-etylester 
"A31"	2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karboksylsyre
"A32"	2-{3-[3-(3,5-difluor-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karboksylsyre
"A33"	2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karboksylsyre(2-dimetylamino-etyl)-amid
"A34"	

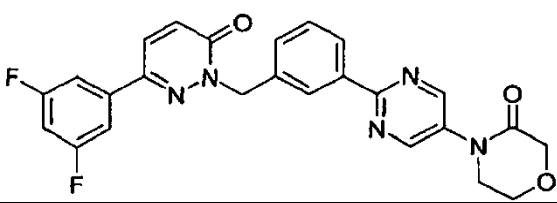
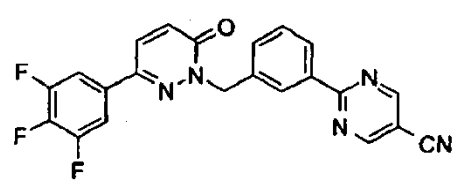
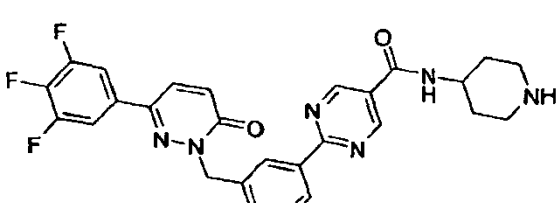
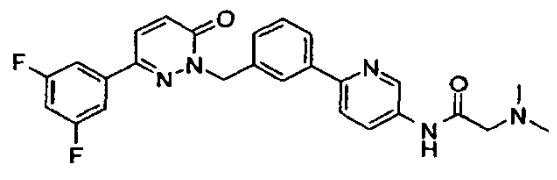
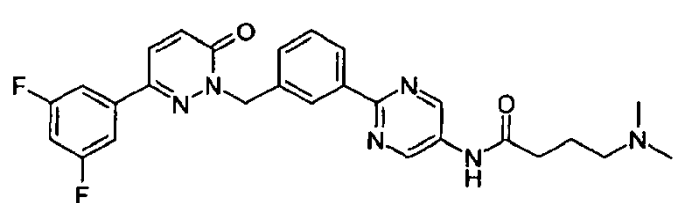
"A35"	
"A36"	
"A37"	
"A38"	
"A39"	
"A40"	

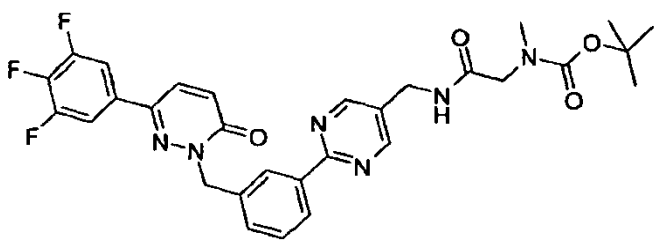
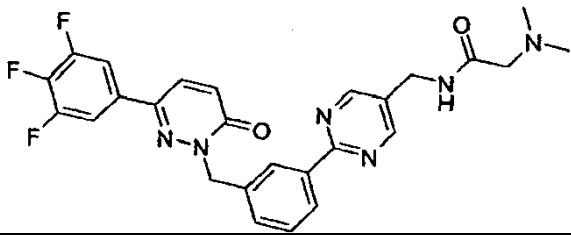
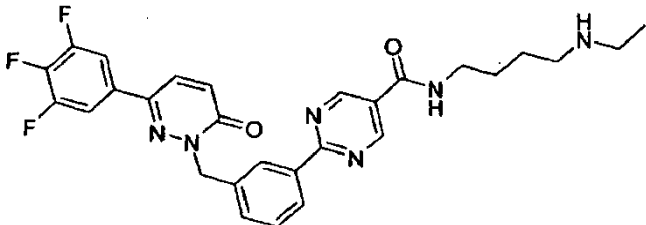
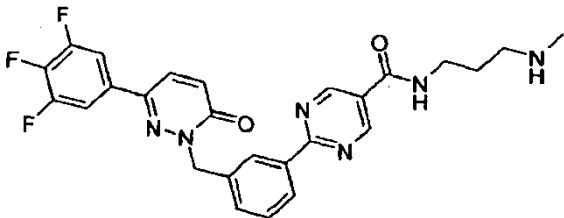
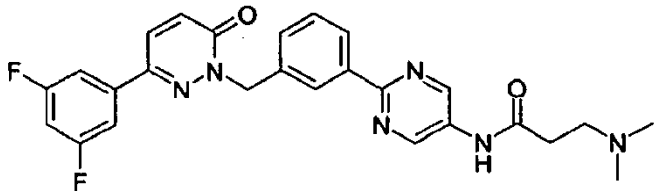
"A41"	
"A42"	
"A43"	
"A44"	
"A44a"	
"A45"	

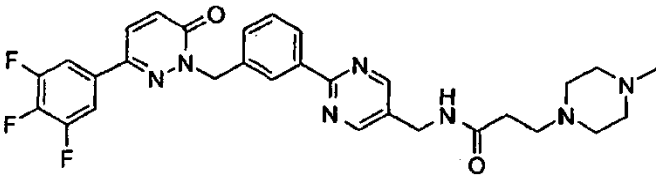
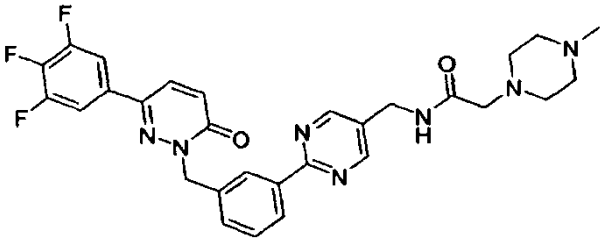
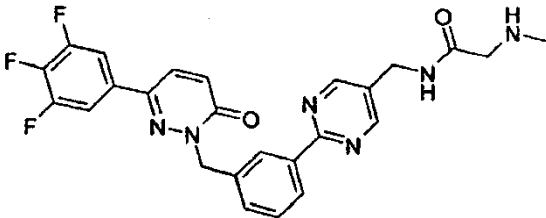
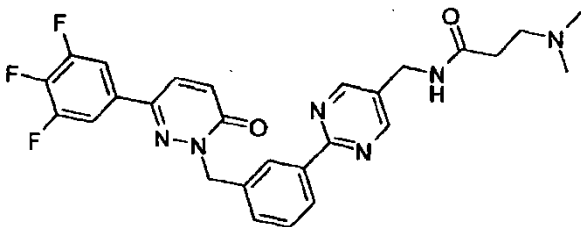
"A46"	
"A47"	
"A48"	
"A49"	
"A50"	
"A51"	2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karboksylsyre-[2-(1H-imidazol-4-yl)-etyl]-amid
"A52"	

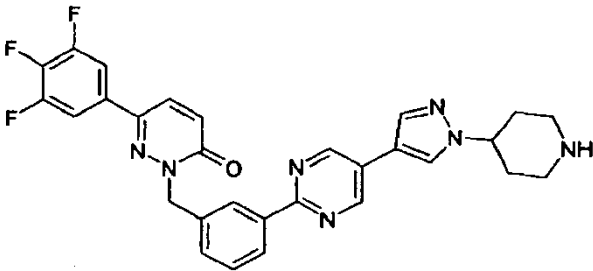
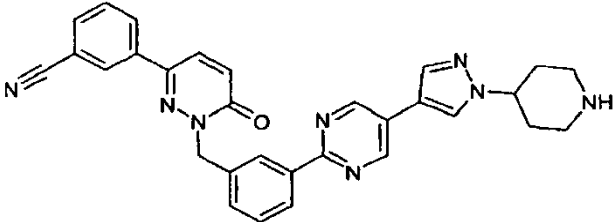
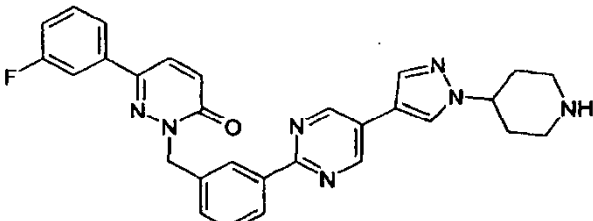
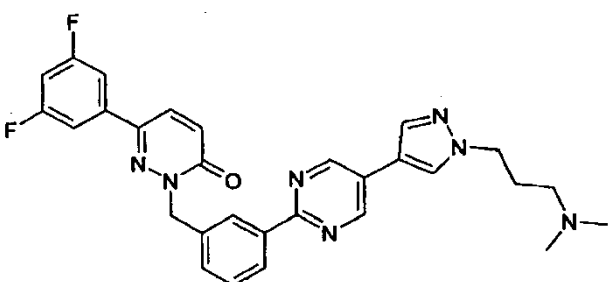
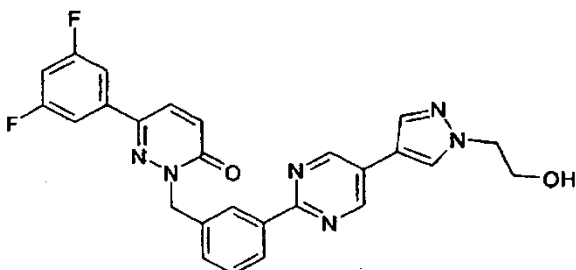
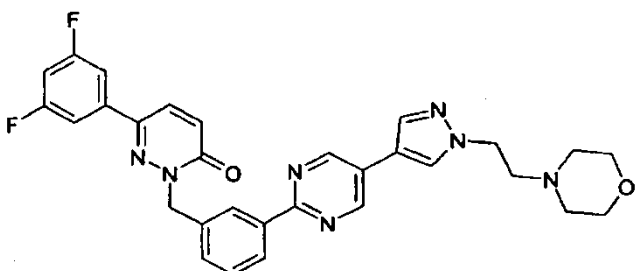
"A53"	
"A54"	2-[3-(5-klor-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A55"	4-{1-[3-(5-metyl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-benzamid
"A56"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(3-pyrrolidin-1-yl-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A57"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-(3-{5-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on
"A58"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-[3-(5-dimetylaminometyl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on
"A59"	6-(3,5-difluorfenyl)-2-{3-[4-(metyl-piperidin-4-yl-amino)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on 
"A60"	2-{3-[5-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A63"	
"A64"	2-{3-[5-(2-dimetyl-amino-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,5-difluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A65"	2-{3-[5-(Piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on

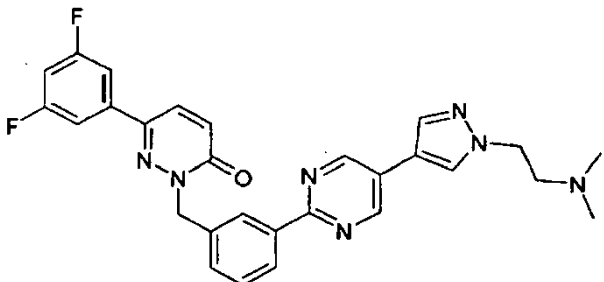
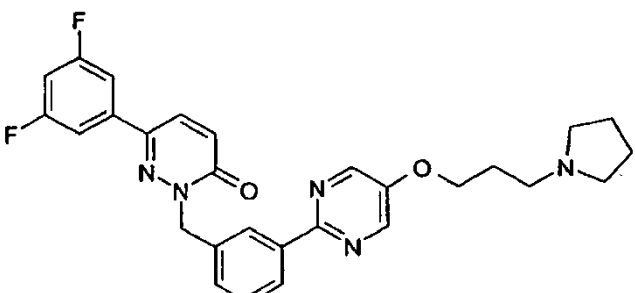
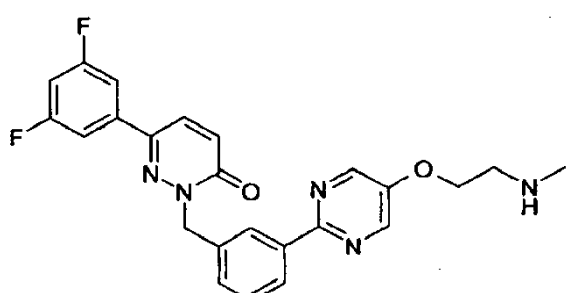
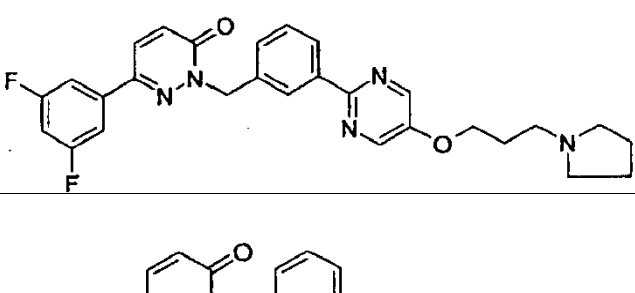
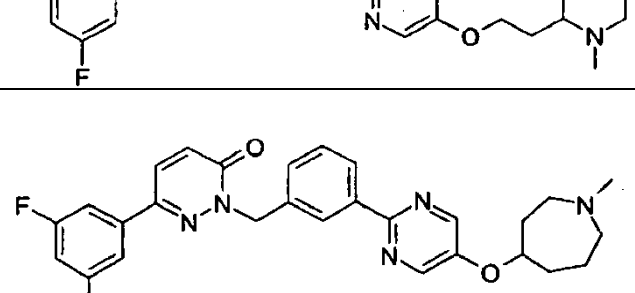
"A66"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A67"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[6-(3-dimetyl-amino-propyl-amino)-pyridazin-3-yl]-benzyl}-pyridazin-3-on
"A68"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[6-(2-dimetyl-amino-etyl-amino)-pyridazin-3-yl]-benzyl}-pyridazin-3-on
"A69"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[6-(4-dimetyl-amino-butyl-amino)-pyridazin-3-yl]-benzyl}-pyridazin-3-on
"A70"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[6-(1-metyl-piperidin-4-yl-amino)-pyridazin-3-yl]-benzyl}-pyridazin-3-on
"A71"	
"A72"	
"A73"	
"A74"	

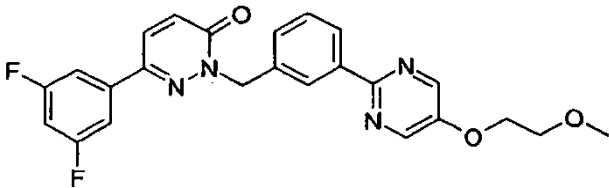
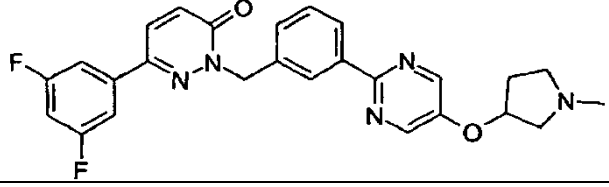
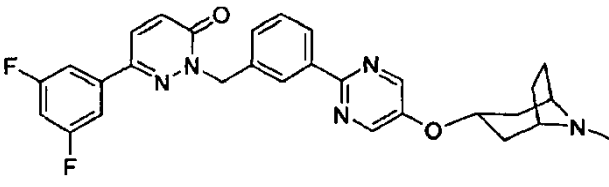
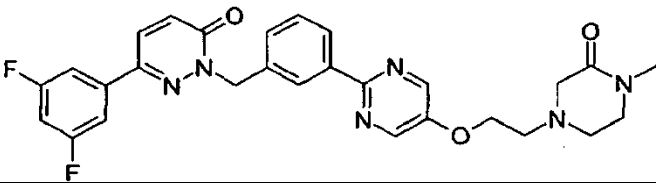
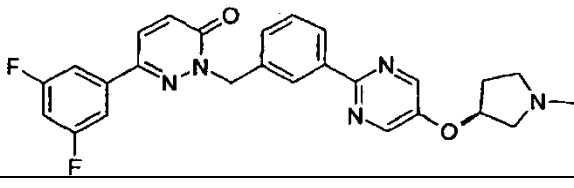
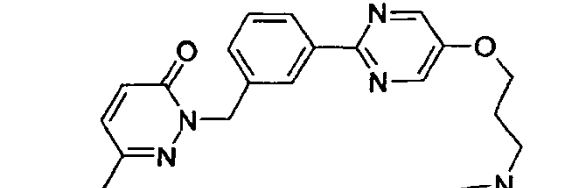
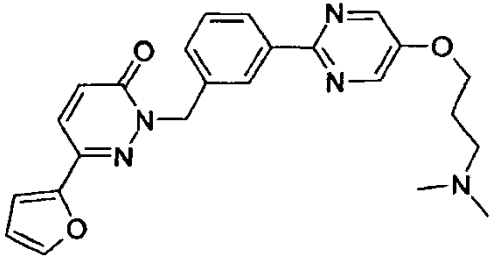
"A75"	4-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-morfolin-3-on 
"A76"	N'-(2-{3-[3-(3,4,5-trifluorfenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-N,N-dimetyl-formamidin
"A77"	2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karbonitril 
"A81"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[4-(3-dimetyl-amino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A82"	2-[3-(5-aminopyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,4,5-trifluorfenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A84"	
"A85"	N-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-2-dimetyl-amino-acetamid 
"A87"	N-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-4-dimetyl-amino-butyramid 

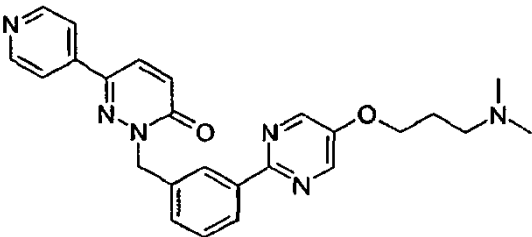
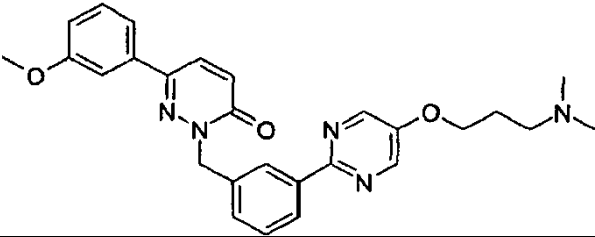
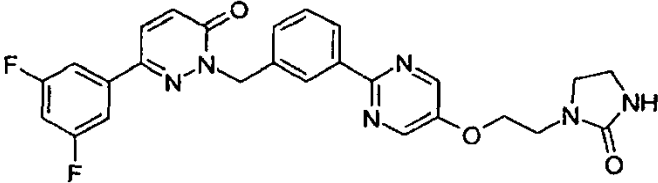
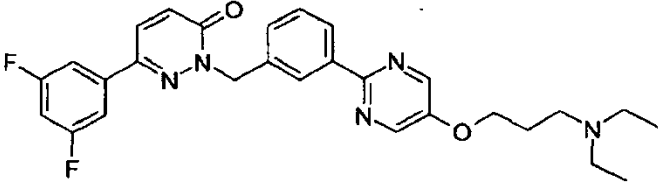
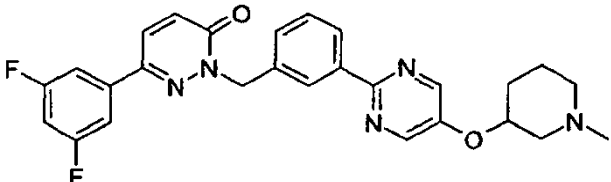
"A88"	
"A89"	
"A90"	
"A92"	
"A93"	2-[3-(5-aminomethyl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A95"	N-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-3-dimetilamino-propionamid 

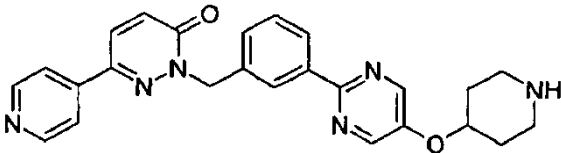
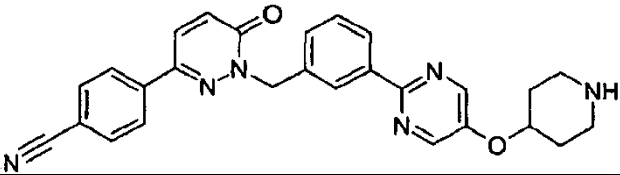
"A96"	3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-N-(2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-ylmetyl)-propionamid 
"A97"	2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-N-(2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluorfenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-ylmetyl)-acetamid 
"A98"	2-metylamino-N-(2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-ylmetyl)-acetamid 
"A99"	3-dimetylamino-N-(2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-ylmetyl)-propionamid 
"A101"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-[3-(5-hydroksymetyl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on
"A102"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on

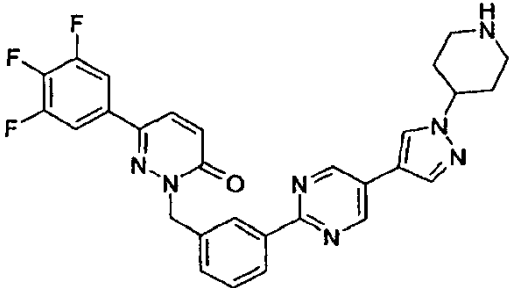
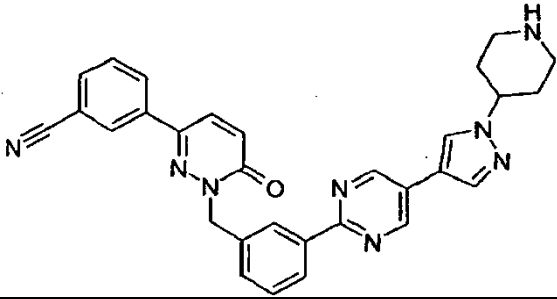
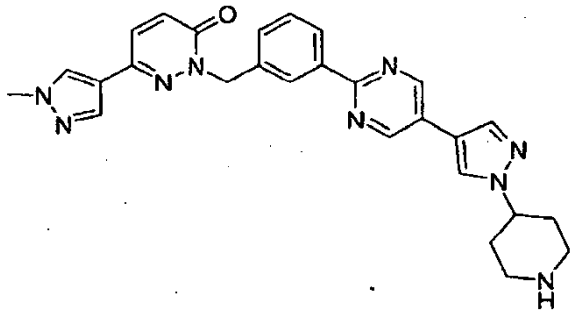
"A103"	
"A104"	
"A105"	
"A106"	
"A107"	
"A108"	

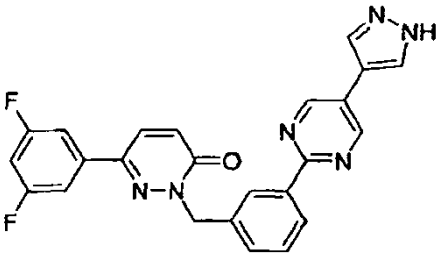
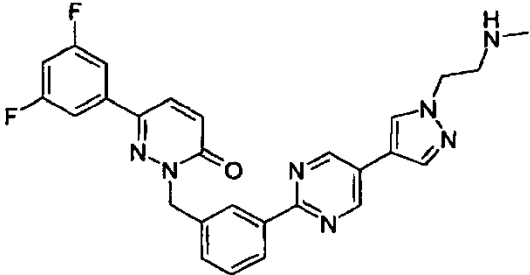
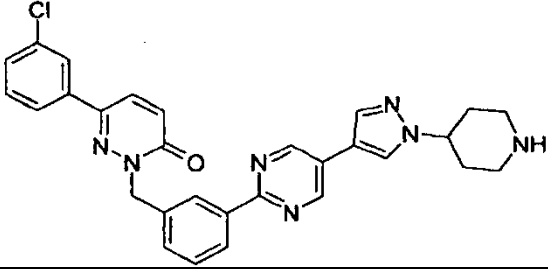
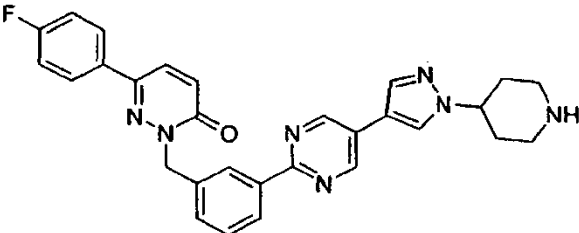
"A109"	
"A110"	
"A111"	
"A114"	
"A115"	
"A116"	

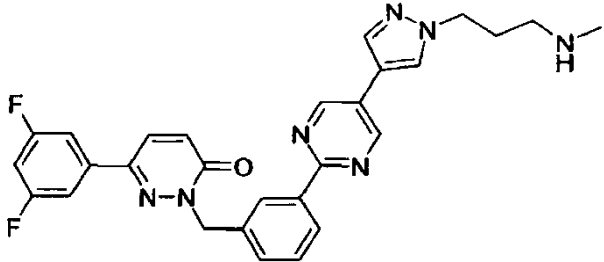
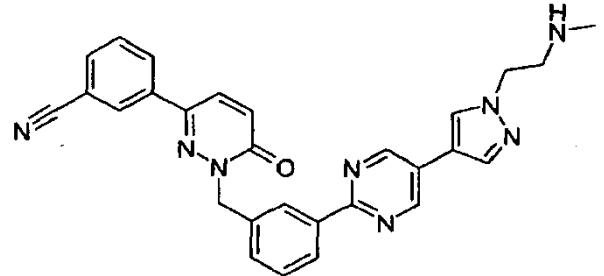
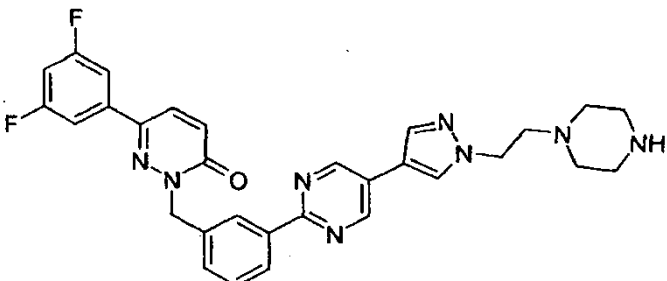
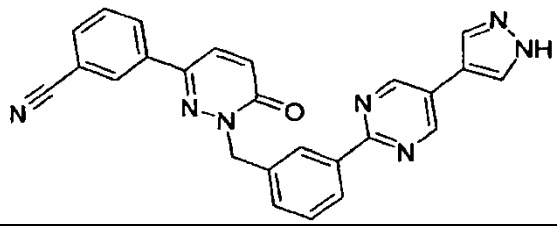
"A117"	
"A118"	
"A119"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(8-metyl-8-aza-bicyklo[3.2.1]okt-3-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on 
"A120"	
"A121"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-((S)-1-metyl-pyrrolidin-3-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, 
"A122"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-((R)-1-metyl-pyrrolidin-3-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, 
"A123"	

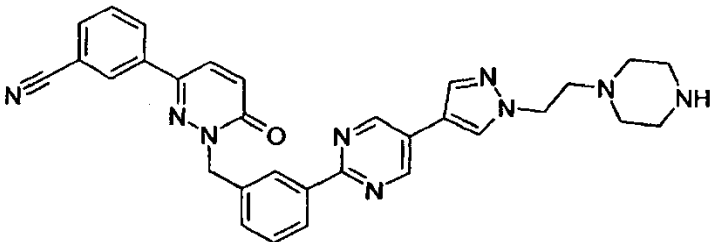
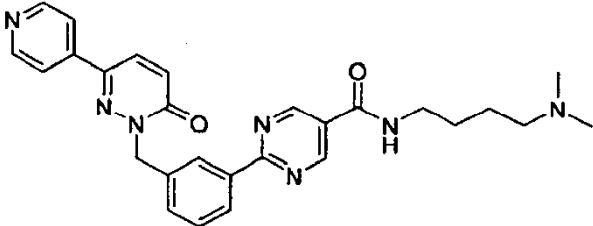
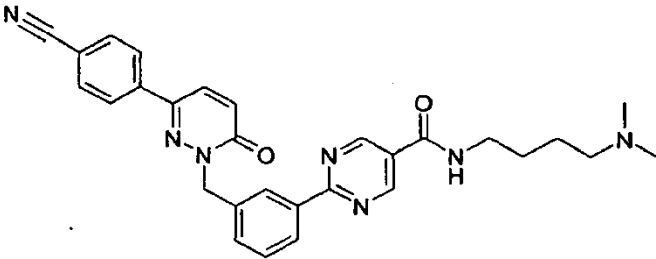
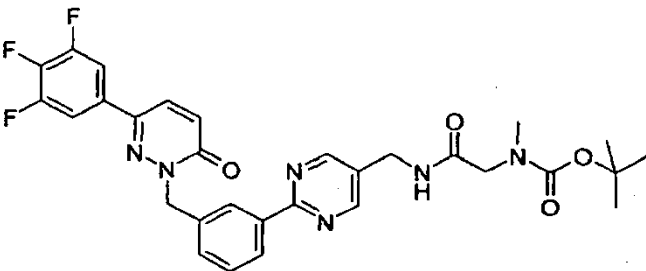
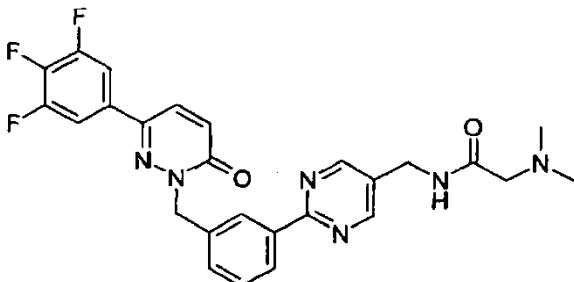
"A124"	
"A125"	
"A126"	
"A127"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A128"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A129"	
"A130"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on, hydroklorid
"A131"	
"A132"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(4-metylamino-butoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A133"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(3-metylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A134"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(pyrrolidin-3-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on

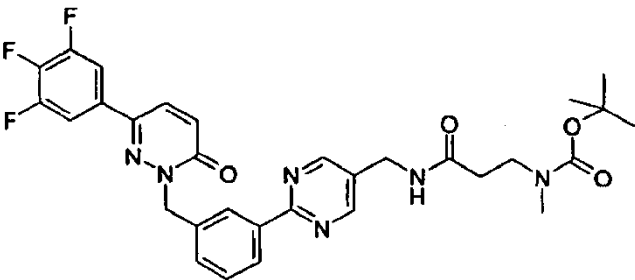
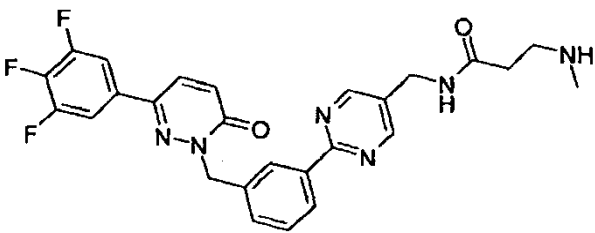
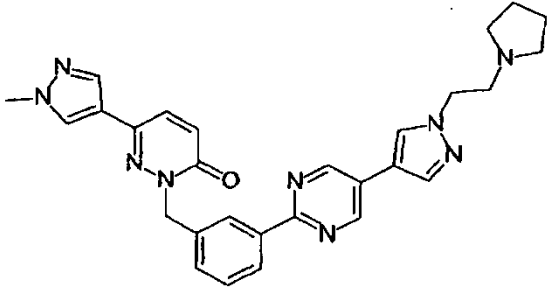
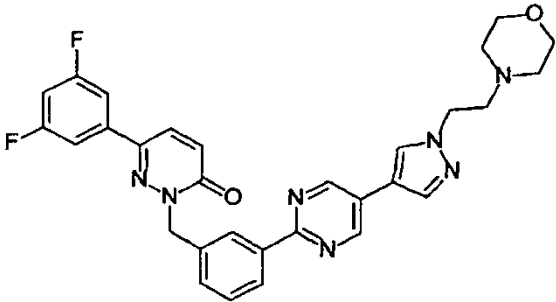
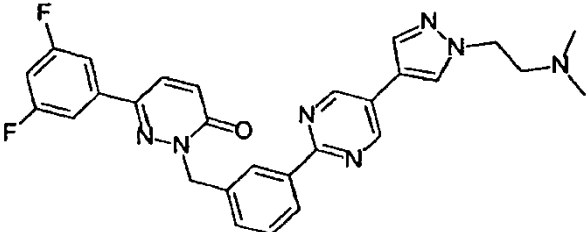
"A135"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(3-etylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A136"	2-{3-[5-(2-amino-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,5-difluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A137"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(piperidin-3-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A138"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A139"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(pyrrolidin-3-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A140"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-((S)-pyrrolidin-3-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A141"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-((R)-pyrrolidin-3-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A142"	2-{3-[5-(piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-on 
"A143"	4-(6-okso-1-{3-[5-(piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril 
"A144"	3-(6-okso-1-{3-[5-(piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril
"A145"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(2-piperazin-1-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A146"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A147"	3-(6-okso-1-{3-[5-(2-piperazin-1-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril
"A148"	6-(3-fluor-fenyl)-2-{3-[5-(piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on

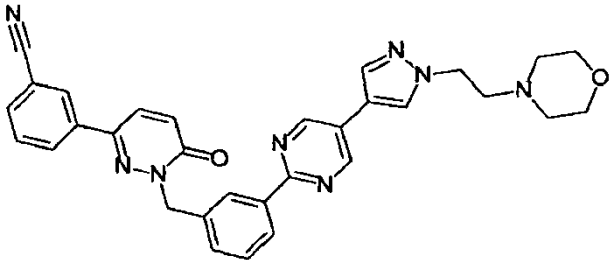
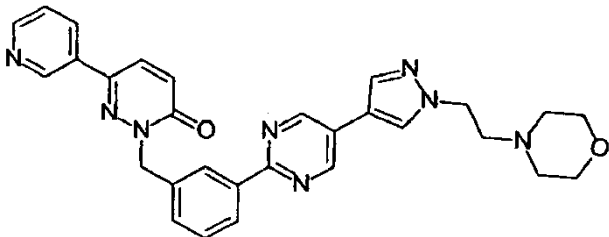
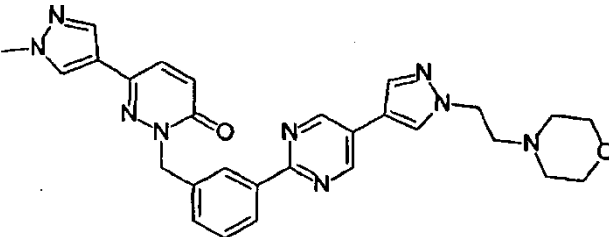
"A149"	2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on 
"A150"	3-(6-okso-1-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril 
"A151"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on 
"A152"	6-(3-metoksy-fenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A153"	6-(3-fluor-fenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on

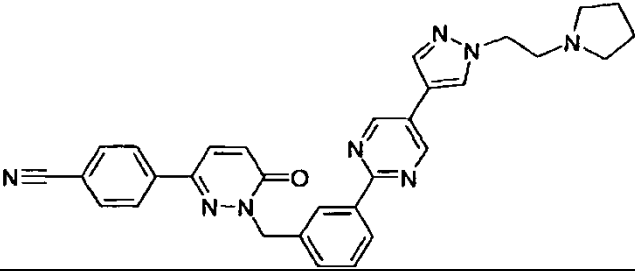
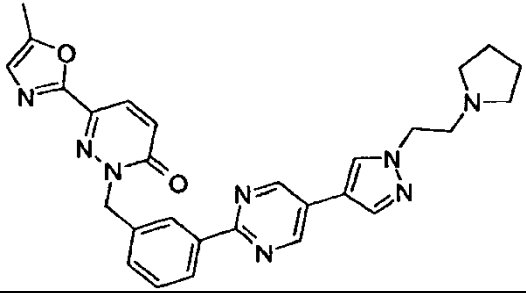
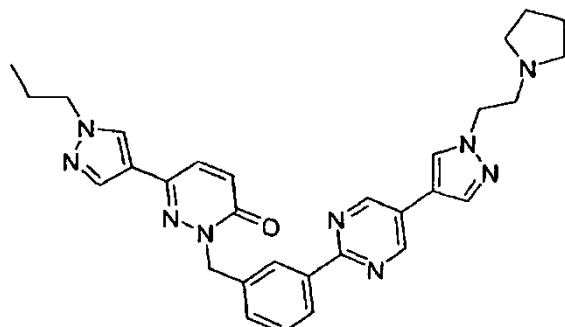
"A154"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on 
"A155"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-(3-{5-[1-(2-methylamino-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on, 
"A156"	6-(3-klor-fenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on 
"A157"	

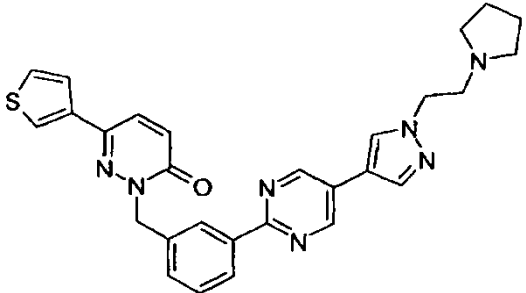
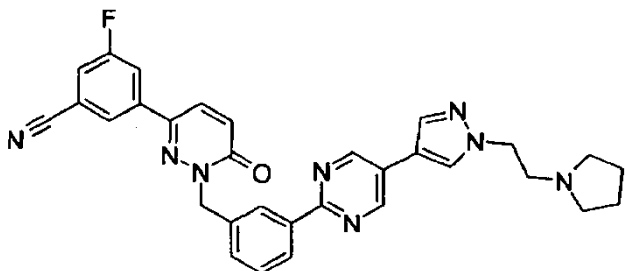
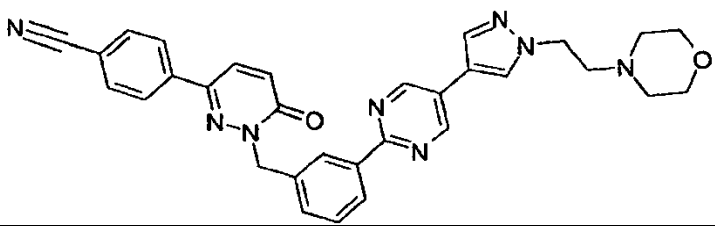
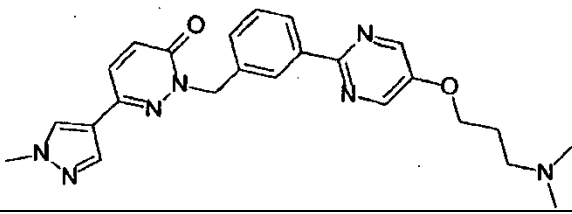
"A158"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-(3-{5-[1-(3-metylamo-propyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on 
"A159"	3-[1-(3-{5-[1-(2-metylamo-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril 
"A160"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on 
"A161"	3-(6-okso-1-{3-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril 

"A162"	3-[6-okso-1-(3-{5-[1-(2-piperazin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril 
"A163"	2-[3-(6-okso-3-pyridin-4-yl-6H-pyridazin-1-ylmetyl)-fenyl]-pyrimidin-5-karboksylsyre-(4-dimetylamino-butyl)-amid 
"A164"	2-{3-[3-(4-cyan-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-karboksylsyre-(4-dimetylamino-butyl)-amid 
"A165"	
"A166"	

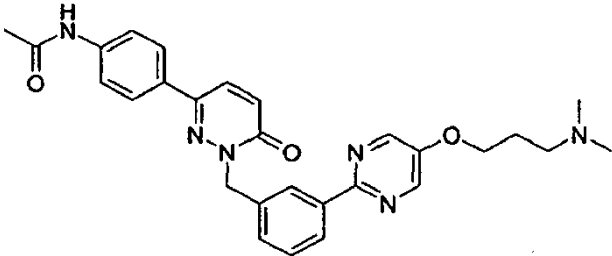
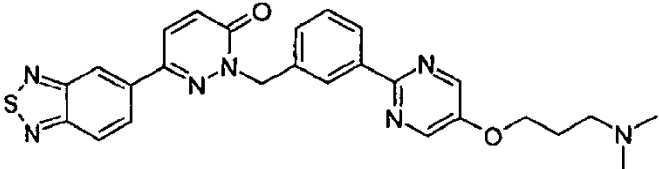
"A167"	
"A168"	
"A169"	6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on 
"A170"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on 
"A171"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-(3-{5-[1-(2-dimetyl-amino-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on 

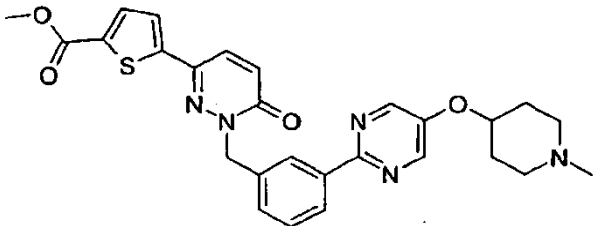
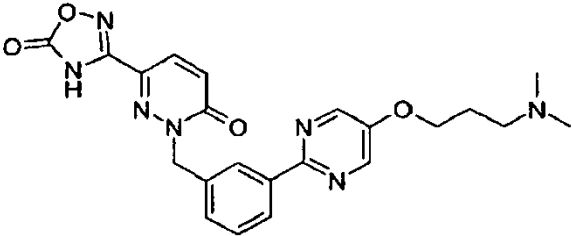
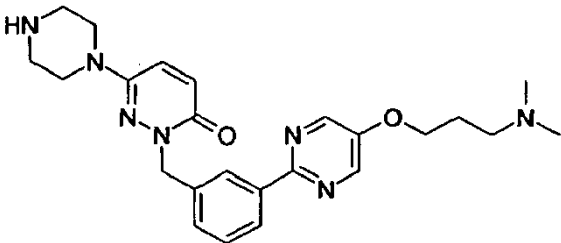
"A172"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-(3-{5-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on
"A173"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on
"A174"	3-[1-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril 
"A175"	2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-pyridin-3-yl-2H-pyridazin-3-on 
"A176"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on 
"A177"	2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-on
"A178"	6-(4-metansulfonyl-fenyl)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on
"A179"	6-pyridin-4-yl-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on

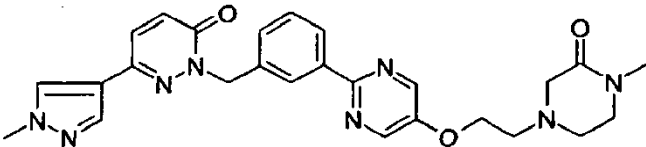
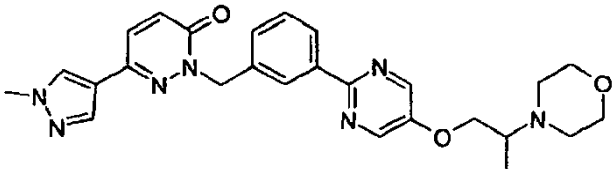
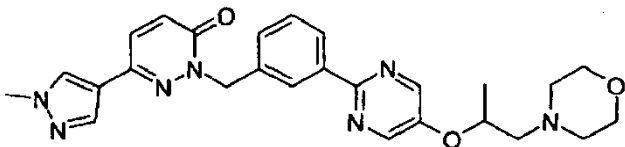
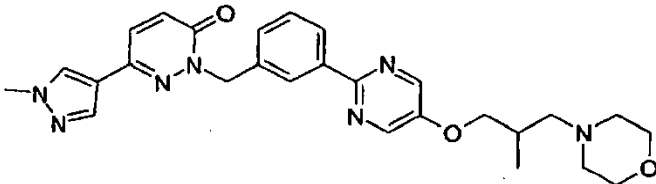
"A180"	4-[6-okso-1-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril 
"A181"	2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-on
"A183"	6-(4-metansulfonyl-fenyl)-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on
"A184"	6-(5-metyl-oksazol-2-yl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on 
"A185"	6-(3-fluor-fenyl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on
"A186"	6-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-2H-pyridazin-3-on 

"A187"	2-(3-{5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-tiofen-3-yl-2H-pyridazin-3-on 
"A188"	
"A188a"	
"A189"	3-(1-{3-[5-(3-dimethylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril
"A190"	2-{3-[5-(3-dimethylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on 
"A191"	2-{3-[5-(3-dimethylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3-fluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A192"	2-{3-[5-(3-dimethylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-tiazol-2-yl-2H-pyridazin-3-on
"A193"	2-{3-[5-(3-dimethylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-fenyl-2H-pyridazin-3-on
"A194"	4-(1-{3-[5-(3-dimethylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril

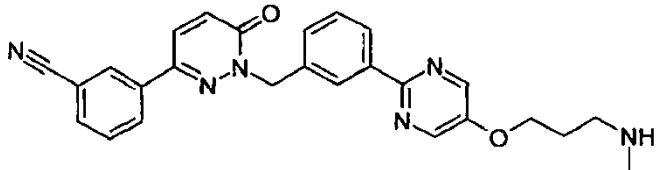
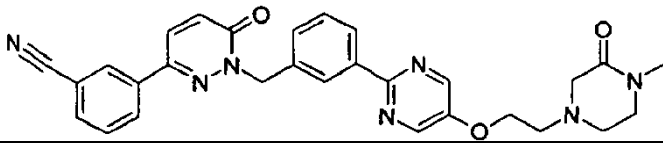
"A195"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-p-tolyl-2H-pyridazin-3-on
"A196"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(2H-pyrazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-on
"A197"	6-(3,4-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A198"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(4-metansulfonyl-fenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A199"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-[4-(5-metyl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-fenyl]-2H-pyridazin-3-on
"A200"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-on
"A201"	6-(3-brom-fenyl)-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A202"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A203"	6-(3,5-dimetoksy-fenyl)-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A204"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3-fluor-4-metoksy-fenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A205"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(4-metoksy-fenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A206"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3-trifluormetyl-fenyl)-2H-pyridazin-3-on,
"A207"	6-(3-klor-fenyl)-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A208"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-pyridin-3-yl-2H-pyridazin-3-on
"A209"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on
"A210"	6-(3-klor-5-fluor-fenyl)-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A211"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(4-fluor-3-metoksy-fenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A212"	6-(4-klor-fenyl)-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A213"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(4-fluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on

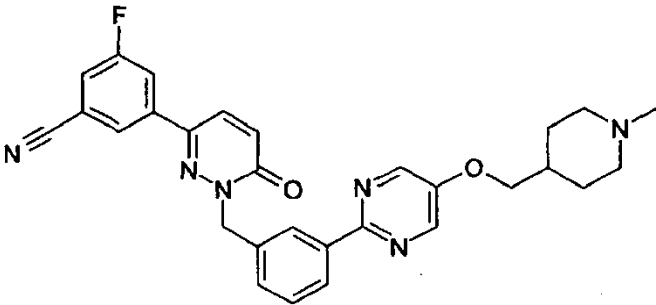
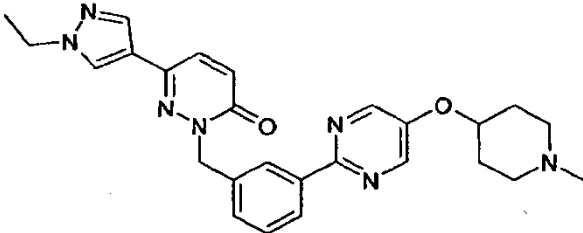
"A214"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-tiofen-2-yl-2H-pyridazin-3-on
"A215"	N-[4-(1-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-fenyl]-acetamid 
"A216"	6-(3,4-dimetoksy-fenyl)-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A217"	6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-yl-2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on 
"A218"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-furan-3-yl-2H-pyridazin-3-on
"A219"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(5-metyl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-on
"A220"	4-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril
"A221"	3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril
"A222"	3-(1-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril
"A223"	2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-pyridin-4-yl-2H-pyridazin-3-on
"A224"	6-(4-metansulfonyl-fenyl)-2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on

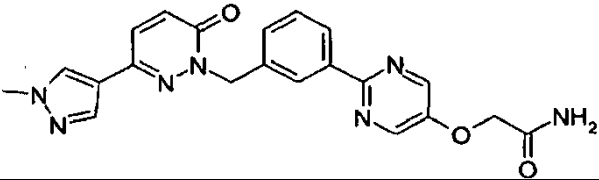
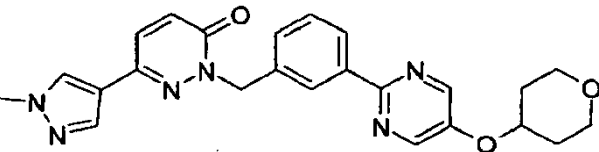
"A225"	5-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-tiofen-2-karboksylsyre-metylester	
"A226"	2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	
"A227"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(5-okso-4,5-dihydro-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-on	
"A228"	2-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-piperazin-1-yl-2H-pyridazin-3-on	
"A229"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	
"A235"	6-(3-fluor-fenyl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	
"A237"	2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzoyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	
"A238"	2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	
"A240"	2-{3-[5-(3-metoksy-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	
"A241"	2-{3-[5-(2-metoksy-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on	

"A242"	2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on
"A243"	2-(3-{5-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on
"A244"	2-(3-{5-[2-(4-metyl-3-okso-piperazin-1-yl)-etoksy]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on
	
"A245"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A246"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
	
"A247"	2-{3-[5-(1-metyl-2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on
	
"A248"	2-{3-[5-(2-dimetylamino-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on
"A249"	2-{3-[5-(2-metyl-3-morfolin-4-yl-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on
	
"A250"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A251"	2-[3-(5-etoksy-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on

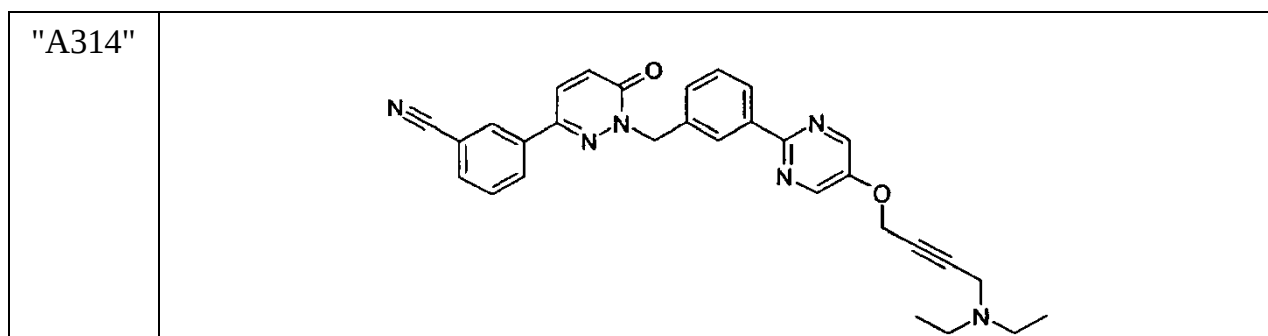
"A252"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-2-okso-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	
"A253"	6-(3-klor-fenyl)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	
"A254"		
"A255"		
"A256"		
"A257"	3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril	
"A259"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on	
"A260"	3-(1-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzamid	
"A261"		

"A264"	3-(6-okso-1-{3-[5-(piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril
"A265"	4-(2-{3-[3-(3-cyan-fenyl)-6-okso-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yloksymetyl)-piperidin-1-karboksylsyre-tert.-butylester
"A266"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A267"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{3-[5-(piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A268"	3-(1-{3-[5-(3-metylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril 
"A269"	3-[1-(3-{5-[2-(4-metyl-3-okso-piperazin-1-yl)-etoksy]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril 
"A270"	3-[1-(3-{5-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-pyrimidin-2-yl}-benzyl)-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril
"A271"	3-(1-{3-[5-(2-metoksy-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril
"A272"	3-(1-{3-[5-(3-metoksy-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril
"A273"	6-(3-fluor-fenyl)-2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on
"A274"	2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on
"A275"	6-(3-klor-fenyl)-2-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-2H-pyridazin-3-on

"A276"	
"A276a"	
"A277"	5-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-tiofen-2-karboksylsyre
"A278"	5-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-tiofen-2-karboksylsyreamid
"A279"	5-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-tiofen-2-karboksylsyre-metylamid
"A280"	2-[3-(5-amino-pyrazin-2-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A282"	2-[3-(6-amino-pyridazin-3-yl)-benzyl]-6-(3,5-difluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A283"	(E)-3-(2-{3-[6-okso-3-(3,4,5-trifluor-fenyl)-6H-pyridazin-1-ylmetyl]-fenyl}-pyrimidin-5-yl)-akrylsyre-metylester
"A284"	2-{3-[5-((E)-3-amino-propenyl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A285"	2-{3-[5-(3-amino-propyl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(3,4,5-trifluor-fenyl)-2H-pyridazin-3-on
"A286"	2-{3-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on
"A287"	3-(1-{3-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril
"A288"	3-{6-okso-1-[3-(5-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitril
"A289"	6-(4-metansulfonyl-fenyl)-2-[3-(5-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on
"A290"	4-{1-[3-(5-amino-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitril

"A291"	3-{1-[3-(5-amino-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitril
"A292"	6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[3-(5-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-2H-pyridazin-3-on
"A293"	2-[3-(5-amino-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on
"A294"	2-{3-[5-(2-hydroksy-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on
"A295"	3-(1-{3-[5-(3-hydroksy-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril
"A296"	3-(1-{3-[5-(2-hydroksy-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril
"A297"	2-{3-[5-(3-hydroksy-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-pyridazin-3-on
"A298"	3-[1-(1-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-etyl)-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl]-benzonitril
"A299"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-(1-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-etyl)-2H-pyridazin-3-on
"A300"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-((R)-1-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-etyl)-2H-pyridazin-3-on
"A301"	6-(3,5-difluor-fenyl)-2-((S)-1-{3-[5-(3-dimetylamino-propoksy)-pyrimidin-2-yl]-fenyl}-etyl)-2H-pyridazin-3-on
"A302"	3-(1-{3-[5-(1-metyl-1-oksy-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril
"A303"	3-(1-{3-[5-(1-formyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril
"A304"	
"A305"	

"A306"	
"A307"	
"A308"	
"A309"	
"A310"	
"A311"	
"A312"	
"A313"	



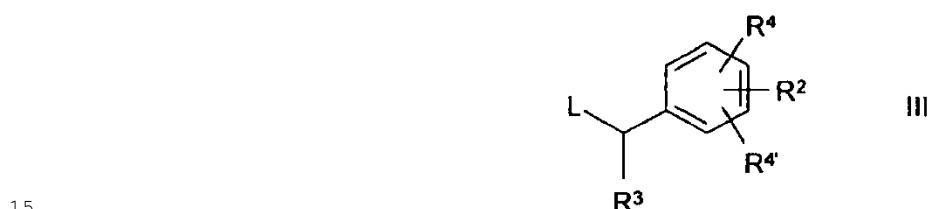
samt deres farmasøytisk anvendbare solvater, salter, tautomerer og stereoisomerer, inkludert deres blandinger i alle forhold.

- 5 15. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I ifølge kravene 1-14 samt deres farmasøytisk anvendbare, salter, solvater, tautomerer og stereoisomerer, karakterisert ved at man

a) omsetter en forbindelse med formel II



hvor R^1 har betydningen angitt i krav 1, med en forbindelse med formel III



hvor R^2 , R^3 , R^4 og $R^{4'}$ har betydningene angitt i krav 1 og

L betyr Cl, Br, I eller en fri eller reaksjonsdyktig funksjonelt omdannet OH-gruppe,

20 eller

b) omdanner en rest R^2 til en andre rest R^2 , idet man

- i) overfører en oksadiazolrest til en pyrimidinylrest,
- ii) acylerer eller alkylrer en aminogruppe,
- iii) foretrer en hydroksygruppe,

25 eller

c) at man frigir den fra ett av dens funksjonelle derivater ved behandling med et solvolyserende eller hydrogenolyserende middel,

og/eller

omdanner en base eller syre med Formel I til et av dens salter.

16. Legemiddel, som inneholder minst en forbindelse med formel I ifølge krav 1-14
5 og/eller dens farmasøytisk anvendbare, salter, solvater, tautomerer og stereoisomerer, inkludert deres blandinger i alle forhold, samt eventuelt bærer- og/eller hjelpestoffer.

17. Anvendelse av forbindelse ifølge krav 1-14 samt dens farmasøytisk anvendbare, salter, solvater, tautomerer og stereoisomerer, inkludert deres blandinger i alle forhold,
10 for fremstillingen av et medikament for behandlingen av sykdommer, ved hvilke inhiberingen, reguleringen og/eller moduleringen av signaltransduksjonen av kinaser spiller en rolle.

18. Anvendelse ifølge krav 17 av forbindelser ifølge krav 1-14, samt deres
15 farmasøytisk anvendbare salter, solvater og stereoisomerer, inkludert deres blandinger i alle forhold, for fremstillingen av et medikament for behandlingen av sykdommer, som blir påvirket av inhibering av tyrosinkinasene ved forbindelsene ifølge krav 1-14.

20 19. Anvendelse ifølge krav 17, for fremstillingen av et medikament for behandlingen av sykdommer, som blir påvirket av inhibering av Met-kinase ved forbindelsene ifølge krav 1-10.

25 20. Anvendelse ifølge krav 18 eller 19, hvorved sykdommen som skal behandles er en fast tumor.

21. Anvendelse ifølg krav 20, hvorved den faste tumoren stammer fra gruppen av tumorene i plateepitelet, blæren, magen, nyrene, i hode og hals, øsofagus, livmorhalsen, skjoldbruskkjertelen, tarmen, leveren, hjernen, prostata, urogenitalkanalen, det lymfatiske
30 systemet, strupehodet og/eller lungen.

22. Anvendelse ifølge krav 20, hvorved den faste tumoren stammer fra gruppen monocytteleukemi, lungeadenokarsinom, småcellede lungekarsinomer, bukspyttkjertelkreft, glioblastom og brystkarsinom.

35

23. Anvendelse ifølge krav 21, hvorved den faste tumoren stammer fra gruppen av lungeadenokarsinom, småcellede lungekarsinomer, bukspyttkjertelkreft, glioblastom, kolonkarsinom og brystkarsinom.

24. Anvendelse ifølge krav 18 eller 19, hvorved sykdommen som skal behandles er en tumor i blod- og immunsystemet.

25. Anvendelse ifølge krav 24, hvorved tumoren stammer fra gruppen av den akutte
5 myelogene leukemi, den kroniske myelogene leukemi, akutt lymfatisk leukemi og/eller kronisk lymfatisk leukemi.

26. Legemiddel som inneholder minst en forbindelse med formel I ifølge ett eller flere
av kravene 1 til 14, og/eller deres farmasøytisk anvendbare salter, solvater og
10 stereoisomerer, inkludert deres blandinger i alle forhold, og minst ett ytterligere medikamentvirkestoff.

27. Sett (kit), bestående av separate pakninger av
(a) en virksom mengde av en forbindelse med formel I ifølge ett eller flere av
15 kravene 1 til 14, og/eller deres farmasøytisk anvendbare solvater, salter og stereoisomerer, inkludert deres blandinger i alle forhold,
og
(b) en virksom mengde av et ytterligere medikamentvirkestoff.