



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 020**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**A61K 31/501** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06807495 .4**  
96 Fecha de presentación : **24.10.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1943242**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2008**

54 Título: **Derivados de piperidin-4-il-piridazin-3-ilamina como antagonistas del receptor 2 de dopamina de disociación rápida.**

30 Prioridad: **26.10.2005 EP 05110028**  
**10.01.2006 EP 06100209**  
**10.02.2006 EP 06101545**

73 Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.05.2011**

72 Inventor/es: **De Bruyn, Marcel, Frans, Leopold;**  
**MacDonald, Gregor, James;**  
**Kennis, Ludo, Edmond, Josephine;**  
**Langlois, Xavier, Jean, Michel;**  
**Van den Keybus, Frans, Alfons, Maria y**  
**Van Roosbroeck, Yves, Emiel, Maria**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.05.2011**

74 Agente: **Justo Bailey, Mario de**

ES 2 359 020 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

### Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que son antagonistas del receptor 2 de dopamina de disociación rápida, a procesos para preparar estos compuestos y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos como un principio activo. Los compuestos resultan útiles como medicamentos para tratar o prevenir trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo, la esquizofrenia, al ejercer un efecto antipsicótico sin efectos secundarios motores.

### Fundamentos de la técnica anterior

J. Med. Chem. (1999), 42 (4), 730-741 presenta la 6-fenil-*N*-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-3-piridazinamina y compuestos análogos como inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Farmacología, Vol. 35, n.º 11, 1980, páginas 951-964 presenta *N*-[4-piperidinil]-2-aminopirimidinas sustituidas que poseen actividad dopaminérgica, es decir, la mayoría de los compuestos descritos son agonistas del receptor D2 de dopamina. Debido a que ninguno de los compuestos evaluados antagonizó el comportamiento estereotipado inducido por una dosis posterior de apomorfina también se puede considerar que carecen de propiedades bloqueantes de receptores de dopamina. Los compuestos de la presente invención se diferencian en la presencia de una piridazina en vez de una pirimidina y en el descubrimiento inesperado de que ejercen un efecto antagonista sobre el receptor D2 de dopamina.

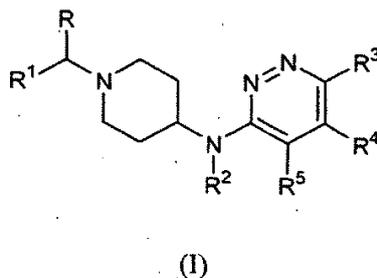
### Descripción de la invención

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave y crónica que afecta aproximadamente al 1% de la población. Los síntomas clínicos se manifiestan a una edad relativamente temprana, generalmente aparecen durante la adolescencia y a principios de la edad adulta. Los síntomas de la esquizofrenia se suelen dividir en los descritos como positivos, entre ellos alucinaciones, delirios y pensamientos desorganizados, y a los que se hace referencia como negativos, que incluyen el aislamiento social, trastorno afectivo, pobreza del habla y la incapacidad de experimentar placer. Además, los pacientes esquizofrénicos sufren déficits cognitivos, tales como el deterioro de la atención y la memoria. Aún se desconoce la etiología de la enfermedad, pero se han formulado hipótesis de que el origen de los síntomas de la esquizofrenia subyace en acciones aberrantes de neurotransmisores. La hipótesis dopaminérgica es la que más se suele tener en cuenta; propone que la hiperactividad de la transmisión de dopamina es la responsable de los síntomas positivos observados en pacientes esquizofrénicos. Esta hipótesis se basa en la observación de que las drogas que potencian la dopamina, como las anfetaminas o la cocaína, pueden inducir psicosis, y en la correlación que existe entre dosis clínicas de antipsicóticos y su potencia de bloqueo de los receptores D2 de dopamina. Todos los antipsicóticos comercializados median su eficacia terapéutica contra síntomas positivos bloqueando el receptor D2 de dopamina. Aparte de la eficacia clínica, parece que los efectos secundarios principales de los antipsicóticos, tales como síntomas extrapiramidales (SEP) y la discinesia tardía, también están relacionados con el antagonismo de dopamina. Estos efectos secundarios debilitantes aparecen con más frecuencia con los antipsicóticos típicos o de primera generación (p. ej., haloperidol). Son menos pronunciados con los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (p. ej., risperidona, olanzapina) e incluso prácticamente inexistentes con clozapina, la cual se considera el antipsicótico atípico prototípico. Entre las diferentes teorías propuestas para explicar la menor incidencia de SEP observada con antipsicóticos atípicos, la que ha acaparado una gran atención durante los últimos quince años es la hipótesis de multireceptores. Se deduce de estudios de unión a receptores que muestran que muchos antipsicóticos atípicos interaccionan con otros tipos de receptores de neurotransmisores además de los receptores D2 de dopamina, en particular con los receptores 5-HT2 de serotonina, mientras que un antipsicótico típico como el haloperidol se une más selectivamente a los receptores D2. Esta teoría se ha puesto en tela de juicio en los últimos años ya que todos los antipsicóticos atípicos principales ocupan completamente los receptores 5-HT2 de serotonina en dosis clínicamente relevantes pero siguen diferenciándose en la inducción de efectos secundarios motores. Como alternativa a la teoría de multireceptores, Kapur y Seeman ("Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis", Am. J. Psychiatry 2001, 158:3 p.360-369) han propuesto que los antipsicóticos atípicos se pueden diferenciar de los antipsicóticos típicos por las velocidades a las que se disocian de los receptores D2 de dopamina. La disociación rápida del receptor D2 convertiría a un antipsicótico en más tolerante a la transmisión fisiológica de la dopamina, lo cual permite que tenga lugar un efecto antipsicótico sin efectos secundarios motores. Esta hipótesis resulta particularmente convincente si se tienen en cuenta la clozapina y la quetiapina. Estos dos fármacos tienen la velocidad de disociación más rápida de los receptores D2 de dopamina y conllevan el menor riesgo de inducir SEP en seres humanos. En cambio, los antipsicóticos típicos asociados con una alta prevalencia de SEP son los antagonistas del receptor D2 de dopamina que se disocian más despacio. Por lo tanto, identificar nuevos fármacos en función de su velocidad de disociación del receptor D2 parece ser una estrategia válida para obtener antipsicóticos atípicos nuevos. Un objetivo adicional es combinar propiedades de disociación rápidas con selectividad respecto a los receptores D2 de dopamina. Se sospecha que el perfil multireceptor de los antipsicóticos atípicos actuales es la causa de otros efectos secundarios, tales como el aumento de peso y la diabetes. Durante algún tiempo, se ha ignorado la búsqueda de antagonistas selectivos de D2 como método, pero creemos que emplear compuestos más selectivos en el

tratamiento clínico puede reducir la incidencia de trastornos metabólicos asociados con los fármacos antipsicóticos atípicos actuales.

5 El objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que sean antagonistas del receptor D2 de dopamina de disociación rápida con un perfil farmacológico ventajoso como se explicó anteriormente en la presente, en particular efectos secundarios motores reducidos e interacciones de moderadas a insignificantes con otros receptores, de forma que se reduzca el riesgo de desarrollar trastornos metabólicos.

Este objetivo lo cumplen los nuevos compuestos de la presente de acuerdo con la Fórmula (I):



sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables, y sus formas estereoisoméricas, donde

10 R es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>1</sup> es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo conformado por hidrógeno, halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino; tienilo; tienilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo conformado por halo y alquilo C<sub>1-4</sub>; cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; o cicloalqueno C<sub>5-7</sub>;

15 R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o halo.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención son antagonistas del receptor D<sub>2</sub> de disociación rápida, una actividad no atribuida a ninguno de los derivados de 6-fenil-N-[4-piperidinil]-3-piridazinamina de J. Med. Chem. (1999), 42 (4), 730-741, ni a ninguna de las N-[4-piperidinil]-2-aminopirimidinas sustituidas de Farmaco, Vol. 35, n.º 11, 1980, páginas 951-964. Esta propiedad hace que los compuestos de acuerdo con la invención sean especialmente útiles para emplear como medicina en el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico no especificado; psicosis asociada con la demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado, trastorno bipolar de tipo I, trastorno bipolar de tipo II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado, trastorno del estado de ánimo debido a una afección general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo no especificado; trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático; retraso mental; trastornos generalizados del desarrollo; trastornos por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos del comportamiento disruptivo; trastorno de la personalidad de tipo paranoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizotípico; tics nerviosos, síndrome de Tourette; drogodependencia; abuso de sustancias; síndrome de abstinencia; tricotilomanía.

35 Un experto puede realizar una selección de compuestos en función de los datos experimentales provistos en la Parte experimental más adelante en la presente. Toda selección de compuestos queda contemplada por esta invención.

Por ejemplo, la invención se refiere particularmente a compuestos de Fórmula (I), donde R<sup>3</sup> es trifluorometilo; y R, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno.

Otros compuestos interesantes de Fórmula (I) son aquellos en los que R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo.

Son de interés particular los compuestos de Fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> es 4-fluorofenilo o 3,4-difluorofenilo.

Entre los compuestos de Fórmula (I), los más interesantes son *N*-[1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina y *N*-[1-(3,4- difluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina.

5 En esta solicitud, cuando se emplea el término “alquilo C<sub>1-4</sub>” solo o en combinaciones tales como “alquilo C<sub>1-4</sub>” “perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>”, “di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino”, este incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo; el término “alquilo C<sub>1-6</sub>” incluye metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo y hexilo; “perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>” incluye, por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo y nonafluorobutilo; “cicloalquilo C<sub>3-8</sub>” incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; “cicloalqueno C<sub>5-7</sub>” incluye ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables se definen de modo que comprendan las formas de sales de adición de ácido atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) sean capaces de formar. Dichas sales se pueden obtener tratando la forma de base de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) con ácidos adecuados, por ejemplo, ácidos inorgánicos como los haluros de hidrógeno, en particular, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido *p*-aminosalicílico, ácido pamoico y ácido mandélico. En cambio, dichas formas salinas se pueden convertir en las formas libres por tratamiento con una base adecuada.

20 El término “solvatos” se refiere a los hidratos y alcoholatos que los compuestos de Fórmula (I) puedan formar.

25 La expresión “formas estereoquímicamente isoméricas”, como se emplea anteriormente en la presente, define todas las formas isoméricas posibles que los compuestos de Fórmula (I) puedan poseer. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración *R* o *S*; los sustituyentes en radicales bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los compuestos que contienen dobles enlaces pueden tener la estereoquímica *E* o *Z* en dicho doble enlace. Las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de Fórmula (I) quedan contempladas por el alcance de esta invención.

30 Los compuestos de Fórmula (I), como los preparados en los procesos que se indican a continuación, se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar mediante procedimientos de resolución de uso común en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) se pueden convertir en las formas salinas diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros son liberados de estas por álcali. Una forma alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) implica la cromatografía líquida con una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción sea estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplean de forma ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

#### Farmacología

45 Para encontrar compuestos antipsicóticos que sean activos contra los síntomas positivos y que tengan un perfil de seguridad mejorado (baja incidencia de SEP y ningún trastorno metabólico), se han seleccionado compuestos que interaccionan selectivamente con el receptor D2 de dopamina y se disocian rápidamente de este receptor. Se seleccionan primero los compuestos según su afinidad por D2 en un ensayo de unión empleando [<sup>3</sup>H]espiperona y membranas celulares del receptor D2L humano. Los compuestos con una Cl<sub>50</sub> menor de 1 μM se analizaron en un ensayo indirecto adaptado a partir de un método publicado por Josee E. Leysen y Walter Gommeren, Journal of Receptor Research, 1984, 4(7), 817-845, para evaluar su velocidad de disociación.

50 Se llevó a cabo otra selección de los compuestos en un panel de más de 50 receptores acoplados a proteínas G comunes (CEREP) y se descubrió que tenían un perfil limpio, es decir, tenían una baja afinidad por los receptores estudiados.

Algunos de los compuestos se han estudiado también en modelos *in vivo* tales como el “ensayo de la emesis inducida por apomorfina en perros” y el “ensayo de apomorfina en ratas”, y se comprobó que son oralmente biodisponibles.

5 En vista de la farmacología mencionada anteriormente de los compuestos de Fórmula (I), se deduce que son adecuados para emplearlos como medicina, en particular para emplearlos como antipsicótico. Más especialmente, los compuestos son adecuados para emplearlos como medicina en el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico no especificado; psicosis asociada con la demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado, trastorno bipolar de tipo I, trastorno bipolar de tipo II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo no especificado; trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático; retraso mental; trastornos generalizados del desarrollo; trastornos por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos del comportamiento disruptivo; trastorno de la personalidad de tipo paranoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizotípico; tics nerviosos, síndrome de Tourette; drogodependencia; abuso de sustancias; síndrome de abstinencia; tricotilomanía.

20 Para optimizar el tratamiento de pacientes que padecen un trastorno como los mencionados en el párrafo anterior, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar junto con otros compuestos psicotrópicos. Así pues, en el caso de la esquizofrenia, se pueden tratar los síntomas negativos y cognitivos.

La presente invención también proporciona un método para tratar animales de sangre caliente que padecen tales trastornos, comprendiendo dicho método la administración sistémica de un cantidad terapéutica de un compuesto de Fórmula (I) eficaz para tratar los trastornos descritos anteriormente.

25 La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de Fórmula (I), como los definidos anteriormente en la presente, para fabricar un medicamento, en particular, un medicamento antipsicótico, más especialmente, una medicina en el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico no especificado; psicosis asociada con la demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado, trastorno bipolar de tipo I, trastorno bipolar de tipo II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo no especificado; trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático; retraso mental; trastornos generalizados del desarrollo; trastornos por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos del comportamiento disruptivo; trastorno de la personalidad de tipo paranoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizotípico; tics nerviosos, síndrome de Tourette; drogodependencia; abuso de sustancias; síndrome de abstinencia; tricotilomanía.

40 Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrían determinar la cantidad terapéutica eficaz diaria a partir de los resultados de las pruebas que se presentan más adelante en la presente. Una cantidad terapéutica eficaz diaria sería de entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de entre aproximadamente 0.05 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal.

45 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

50 Para facilitar la administración, los compuestos en cuestión se pueden formular como diferentes formas farmacéuticas a los efectos de administración. Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), una de sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, una de sus formas estereoquímicamente isoméricas, una forma de *N*-óxido de estos y un profármaco de estos, o cualquier subgrupo o combinación de estos, se pueden formular como diferentes formas farmacéuticas a los efectos de administración. Como composiciones adecuadas se pueden citar todas las composiciones que se suelen emplear para la administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, dicho portador puede tomar muchas formas diferentes dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas resultan convenientes en formas farmacéuticas unitarias adecuadas, en particular, para la administración por vía oral, rectal,

percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, para preparar las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos, en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y análogos, en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para potenciar la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables en las que el portador comprende una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de ambas. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables, en las que el portador comprende una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de ambas. Se pueden formular soluciones inyectables que contienen compuestos de Fórmula (I) en un aceite para prolongar su acción. Algunos aceites adecuados para esto son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres sintéticos del glicerol de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de estos y otros aceites. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión adecuados y análogos. También se incluyen los preparados en forma sólida que están diseñados para convertirse en preparados en forma líquida poco antes de usarlos. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, estos aditivos no ejercen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración cutánea y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual o como un ungüento. Las sales de adición de ácido o base de los compuestos de Fórmula (I) son más adecuadas para preparar composiciones acuosas debido a su mayor hidrosolubilidad respecto a la forma de base o ácido correspondiente.

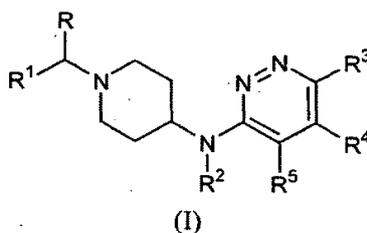
Resulta especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente como formas farmacéuticas unitarias por su fácil administración y la uniformidad de su dosificación. Forma farmacéutica unitaria, como se emplea en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas que son adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de estas unidades farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y análogos, y múltiples segregados de estos.

Debido a que los compuestos de acuerdo con la invención son compuestos de administración oral potentes, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para la administración oral son especialmente convenientes.

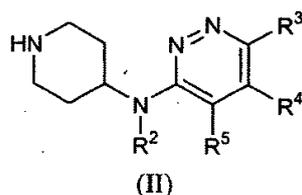
Para potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de Fórmula (I) en composiciones farmacéuticas, puede ser conveniente emplear  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, p. ej., 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. También puede que cosolventes, tales como alcoholes, mejoren la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en composiciones farmacéuticas.

#### Preparación

Los compuestos de Fórmula (I),

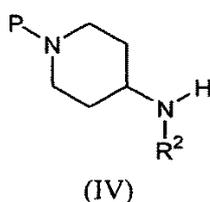


donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente, se prepararon haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (II),

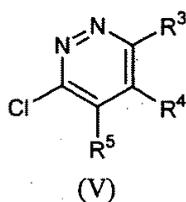


5 donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definieron en la Fórmula (I), con un intermedio de fórmula  $R_1-C(=O)-R$ , donde  $R$  y  $R^1$  son como se definieron anteriormente, en presencia de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro sódico, un catalizador ácido adecuado, tal como ácido acético, en un solvente de reacción inerte adecuado tal como 1,2-dicloroetano.

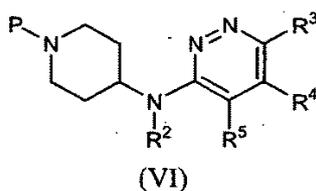
Los intermedios de Fórmula (II) se prepararon haciendo reaccionar un derivado de piperidina protegido de Fórmula (IV),



10 donde P representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, con una 3-cloropiridazina de Fórmula (V),



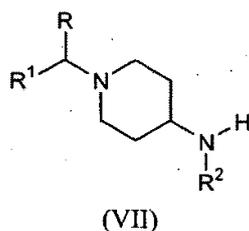
en presencia de un catalizador adecuado, tal como yoduro de potasio, en condiciones de reacción adecuadas, tales como de fundido, seguida de la desprotección del grupo protector en el intermedio (VI)



15 en condiciones adecuadas, tales como ácido clorhídrico en metanol para el grupo *tert*-butiloxicarbonilo.

Los intermedios de Fórmula (V) se comercializan o se preparan mediante procedimientos similares a los descritos en la bibliografía química (para  $R^3 = CF_3$ , remítase a *Tetrahedron*, 1999, 55 (52), 15067-15070).

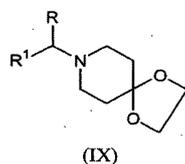
Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden preparar haciendo reaccionar una 3-cloropiridazina de Fórmula (V) con un derivado de piperidina de Fórmula (VII)



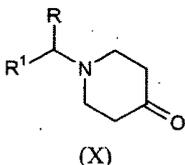
en presencia de una base adecuada como diisopropilamina, en un solvente adecuado como un alcohol, p. ej., 1-butanol, a una temperatura elevada.

- 5 Los intermedios de Fórmula (VII) se prepararon haciendo reaccionar 4,4-etilendioxipiperidina (VIII) con un intermedio de fórmula  $R_1-C(=O)-R$ , en presencia de un agente reductor adecuado como triacetoxiborohidruro sódico, un catalizador ácido adecuado como ácido acético, en un solvente de reacción inerte tal como 1,2-dicloroetano.

El intermedio resultante de Fórmula (IX)



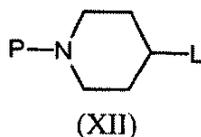
se desprotegió mediante tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico para obtener un intermedio de Fórmula (X)



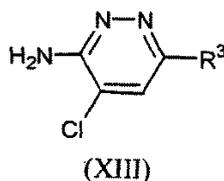
10

que posteriormente se hizo reaccionar con una amina de fórmula  $R^2-NH_2$  (XI), en presencia de un agente reductor adecuado tal como hidrógeno, un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbón, en un solvente de reacción inerte adecuado como etanol.

- 15 Los intermedios de Fórmula (II), en los que  $R^5$  representa cloro, se prepararon haciendo reaccionar una piperidina de Fórmula (XII)



donde L representa un grupo saliente como tosilo, con una piridazina de Fórmula (XIII),



- 20 donde  $R^3$  se define como anteriormente, en presencia de una base adecuada como hidruro sódico en un solvente aprótico como dimetilformamida, seguido de desprotección del grupo protector en el intermedio de Fórmula (VI) en condiciones adecuadas, tales como ácido clorhídrico en metanol para el grupo *tert*-butiloxicarbonilo.

Los intermedios de Fórmula (XIII) se pueden preparar a partir de piridazinas de Fórmula (V) mediante aminación y halogenación posterior.

### Parte experimental

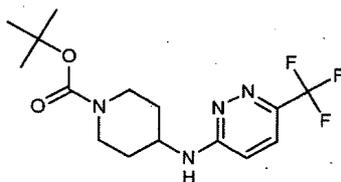
#### Química

- 5 La purificación final de los ejemplos (EI - E45) se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando el eluyente descrito o mediante HPLC preparativa en fase inversa en una columna Hyperprep RP 18 BDS (Shandon) (8  $\mu$ m, 200 mm, 250 g). Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 90% de acetato de amonio al 0.5% + 10% de acetonitrilo; fase móvil B: metanol; fase móvil C: acetonitrilo) para llevar a cabo un método de gradiente partiendo de un 75% de A y un 25% de B con una velocidad de flujo de 40 ml/min, se mantuvieron estas condiciones durante 0.5 minutos y a continuación se aumentó la velocidad de flujo hasta 80 ml/min en 0.01 minutos, hasta un 50% de B y un 50% de C en 41 minutos, hasta un 100% de C en 20 minutos y se mantuvieron estas condiciones durante 4 minutos.

Los espectros de  $^1\text{H}$  se registraron en un espectrómetro Bruker DPX 360. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm respecto al tetrametilsilano.

### 15 Descripción 1

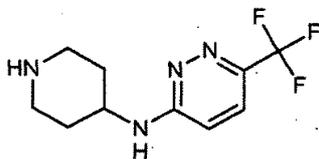
#### 4-[[6-(Trifluorometil)piridazin-3-il]amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (D1)



- 20 Se calentó una mezcla de 3-cloro-6-trifluorometilpiridazina (4.4 g, 24.1 mmol) (preparada mediante un procedimiento similar al descrito en *Tetrahedron*, 1999, 55 (52), 15067-15070), 4-amino-1-*tert*-butiloxycarbonilpiperidina (9.63 g, 48.1 mmol) y yoduro de potasio (cat.) en un fundido a 150 °C durante 30 min. Tiempo tras el cual, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó y el solvente se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía (sílice; 1%-4% de amoniaco en metanol (7 M) / diclorometano) para obtener D1 (7.06 g, 85%). Requerido por  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2 = 346$ ; Experimental = 347 ( $\text{MH}^+$ ).

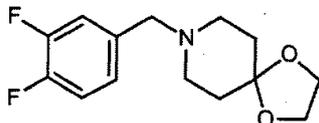
### Descripción 2

#### 25 N-Piperidin-4-il-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (D2)

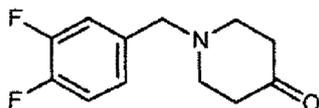


- 30 Una solución de D1 (7.06 g, 20.4 mmol) y ácido clorhídrico/isopropanol (6 N, 100 ml) en metanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tiempo tras el cual, se evaporaron los solventes al vacío y el residuo se lavó con acetonitrilo. El producto sólido se filtró y se secó para obtener D2 como la sal diclorhídrica (6.05 g, 95%). Requerido por  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4 = 246$ ; Experimental = 247 ( $\text{MH}^+$ ).

La sal diclorhídrica (D2) se empleó directamente en la preparación posterior de los compuestos de los ejemplos o como alternativa se convirtió en la base libre antes de usarla. La base libre se preparó mediante la disolución de la sal diclorhídrica en agua, basificándola con carbonato de sodio y extrayéndola con diclorometano. Tras secar ( $\text{MgSO}_4$ ), los solventes se evaporaron al vacío para obtener la base libre (D2a).

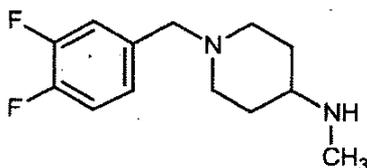
**Descripción 3****8-(3,4-Difluorobencil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (D3)**

5 Una solución de 3,4-difluorobenzaldehído (4.40 g, 30.9 mmol), 4,4-etilenedioxipiperidina (4.40 g, 30.9 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (6.40 g, 30.2 mmol) y ácido acético (1.8 g, 30.0 mmol) en dicloroetano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tiempo tras el cual, la mezcla de reacción se lavó con hidróxido sódico 1 N. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y los solventes se evaporaron al vacío para obtener D3 (7.9 g, 98%). Requerido por C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> = 269; Experimental = 270 (MH<sup>+</sup>).

**Descripción 4****1-(3,4-Difluorobencil)piperidin-4-ona (D4)**

10

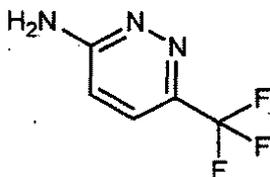
15 Una solución de D3 (7.9 g, 29.4 mmol) en ácido clorhídrico (5 N, 150 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h. Tiempo tras el cual, la mezcla de reacción se lavó con éter diisopropílico (100 ml) seguido de solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La mezcla se extrajo posteriormente con diclorometano, los extractos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y los solventes se evaporaron al vacío para obtener D4 (5.4 g, 82%). Requerido por C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>NO = 225; Experimental = 226 (MH<sup>+</sup>).

**Descripción 5****1-(3,4-Difluorobencil)-N-metilpiperidin-4-amina (D5)**

20

Una suspensión de D4 (5.4 g, 24 mmol), solución de tiofeno (al 4% en éter diisopropílico; 2 ml), solución de metilamina (al 40% en agua, 10 ml) y paladio al 10% sobre carbón (2 g) en metanol (150 ml) se hidrogenó a presión y temperatura atmosféricas hasta que se consumió 1 eq. (-600 ml) de hidrógeno. Tiempo tras el cual, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; 5%-10% de amoníaco en metanol/diclorometano) para obtener D5 (4.7 g, 81%). Requerido por C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub> = 240; Experimental = 241 (MH<sup>+</sup>).

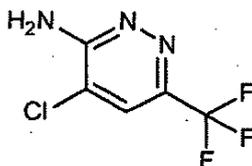
25

**Descripción 6****6-Trifluorometil-3-piridazinamina (D6)**

5 Se calentó una mezcla de 3-cloro-6-trifluorometilpiridazina (1.6 g, 8.8 mmol) (preparada mediante un procedimiento similar al descrito en *Tetrahedron*, 1999, 55 (52), 15067-15070) e hidróxido de amonio (30 ml) en THF (10 ml) a 100 °C en un reactor microondas (Emrys Optimizer; 0-9 Barr) durante 1 h. Tiempo tras el cual, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y los solventes se evaporaron al vacío para obtener D6 (1.3 g, 93%). Requerido por C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub> = 163; Experimental = 164 (MH<sup>+</sup>).

#### Descripción 7

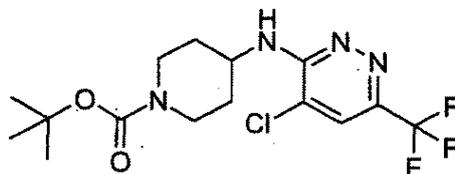
##### 4-Cloro-6-trifluorometil-3-piridazinamina (D7)



10 Una mezcla de D6 (4.0 g, 24.5 mmol) y *N*-clorosuccinimida (3.3 g, 24.5 mmol) en acetonitrilo (160 ml) se calentó a 70 °C durante 18 h. Tiempo tras el cual, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y los solventes se evaporaron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice; 3%-5% de metanol/diclorometano) para obtener D7 (1.6 g, 33%). Requerido por C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub> = 197; Experimental = 198 (MH<sup>+</sup>).

#### Descripción 8

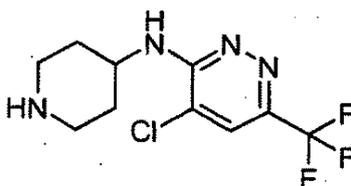
15 4-[[4-Cloro-6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (D8)



20 A una solución agitada de D7 (1.6 g, 8.1 mmol) en dimetilformamida (50 ml) a 0°C, en atmósfera de nitrógeno, se agregó NaH (al 60% en aceite; 390 mg, 8.1 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, antes de agregar gota a gota el éster *tert*-butilico del ácido 4-(tolueno-4-sulfonilo) piperidin-1-carboxílico (2.9 g, 8.1 mmol), disuelto en dimetilformamida (10 ml). A continuación, la mezcla de reacción se calentó entre 80-90°C durante 6 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, los solventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y los solventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; un 3% de metanol en diclorometano) para obtener D8 (1.1 g, 37%). Requerido por C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> = 380; Experimental = 381 (MH<sup>+</sup>).

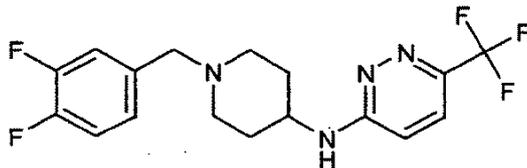
25 Descripción 9

##### 4-Cloro-*N*-piperidin-4-il-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (D9)



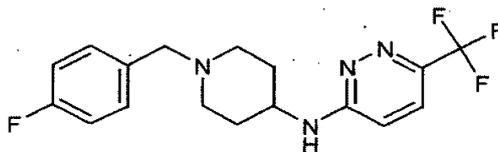
30 Una solución de D8 (1.1 g, 2.9 mmol) y ácido clorhídrico/isopropanol (6 N, 20 ml) en metanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tiempo tras el cual, la mezcla de reacción se evaporó al vacío, el residuo se redisolvió en metanol y la solución se volvió alcalina con amoníaco metanólico. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; 5%-15% de amoníaco metanólico en diclorometano) para obtener D9 (70 mg, 9%). Requerido por C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub> = 280; Experimental = 281 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 1

***N*-[1-(3,4-Difluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E1)**

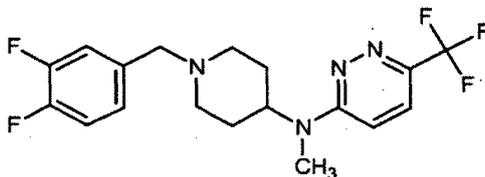
5 A una solución agitada de D2a (2.61 g, 10.6 mmol) y ácido acético (0.64 g, 10.6 mmol) en dicloroetano (200 ml) se agregó 3,4-difluorobenzaldehído (1.52 g, 10.6 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (2.24 g, 10.6 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se desactivó con hidróxido sódico 1 N, se retiró la capa orgánica y se secó, y los solventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (sílice; 2%-5% de amoniaco en metanol (7 M) / diclorometano) para obtener **E1** (2.39 g, 61%). Requerido por  $C_{17}H_{17}F_5N_4 = 372$ ; Experimental = 373 ( $MH^+$ ); p.f.: 167.7-168.9°C.  $^1H$  RMN (DMSO- $D_6$ )  $\delta$  1.50 (cd,  $J=11.5, 3.7$  Hz, 1 H), 1.96 (d a,  $J=12.4$  Hz, 2 H), 2.12 (td,  $J=11.4, 2.6$  Hz, 2 H), 2.78 (d a,  $J=11.3$  Hz, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 3.90 (s a, 1 H), 6.94 (d,  $J=9.4$  Hz, 1 H), 7.13-7.19 (m, 1 H), 7.32-7.42 (m, 2 H), 7.53 (d a,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 7.63 (d,  $J=9.4$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 2

***N*-[1-(4-Fluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E2)**

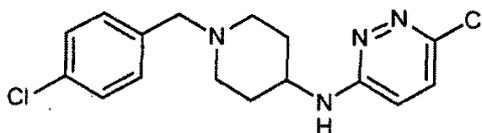
15 Una suspensión de D2 (1.7 g, 5.32 mmol), 4-fluorobenzaldehído (0.66 g, 5.32 mmol), diisopropiletilamina (1.37 g, 10.6 mmol) y triacetoxiborohidruro anclado a la resina (Argonaut Technologies; 2.2 mmol/g; 3 eq.) en dicloroetano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tiempo tras el cual, la mezcla de reacción se filtró y los solventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (sílice; un 2%-6% de amoniaco en metanol (7 M)/diclorometano) para obtener **E2** (0.79 g, 42%). Requerido por  $C_{17}H_{18}F_4N_4 = 354$ ; Experimental = 355 ( $MH^+$ ); p.f.: 163.3-165.3°C.  $^1H$  RMN (DMSO- $D_6$ )  $\delta$  1.48 (c,  $J=10.8$  Hz, 2 H), 1.95 (d a,  $J=12.5$  Hz, 2 H), 2.09 (t,  $J=11.1$  Hz, 2 H), 2.78 (d a,  $J=11.3$  Hz, 2 H), 3.47 (s, 2 H), 3.89 (s a, 1 H), 6.94 (d,  $J=9.4$  Hz, 1 H), 7.15 (t,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 7.34 (dd,  $J=8.3, 5.7$  Hz, 2 H), 7.53 (d a,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 7.63 (d,  $J=9.4$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 12

***N*-[1-(3,4-Difluorobencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E12)**

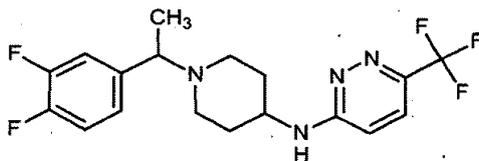
25 Una solución de D5 (480 mg, 2 mmol), 3-cloro-6-trifluorometilpiridazina (182 mg, 1 mmol) y diisopropiletilamina (260 mg, 2 mmol) en *n*-butanol (4 ml) se calentó a 190°C en un reactor microondas (Emrys Optimizer; 0-9 Barr) durante 2 h. Tiempo tras el cual, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó ( $MgSO_4$ ) y los solventes se evaporaron al vacío. Tras purificar mediante HPLC en fase inversa (en condiciones como las descritas anteriormente) se obtuvo **E12** (210 mg, 54%). Requerido por  $C_{18}H_{19}F_5N_4 = 386$ ; Experimental = 387 ( $MH^+$ ).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.74 (d a,  $J=12.0$  Hz, 2 H), 1.88 (cd,  $J=12.0, 3.9$  Hz, 2 H), 2.17 (td,  $J=11.8, 2.5$  Hz, 2 H), 2.96 (d a,  $J=11.6$  Hz, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.47 (s, 2 H), 4.85 (t,  $J=12.1$  Hz, 1 H), 6.78 (d,  $J=9.6$  Hz, 1 H), 6.99 - 7.05 (m, 1 H), 7.10 (dt,  $J=10.2, 8.1$  Hz, 1 H), 7.20 (ddd,  $J=11.4, 7.8, 2.1$  Hz, 1 H), 7.46 (d,  $J=9.6$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 16

***N*-[1-(4-Clorobencil)piperidin-4-il]-6-cloropiridazin-3-amina (E16)**

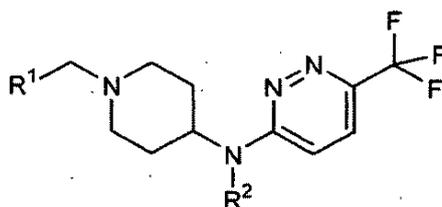
Una solución de 1-(4-clorobencil)piperidin-4-il amina (1 g, 4.45 mmol) (preparada mediante un procedimiento similar al descrito en WO2001098273), 3,6-dicloropiridazina (670 mg, 4.45 mmol) y carbonato de sodio (940 mg, 8.90 mmol) en dimetilacetamida (5 ml) se calentó a 120°C en un reactor microondas (Emrys Optimizer; 0-9 Barr) durante 40 minutos. Tiempo tras el cual, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y los solventes se evaporaron al vacío. Tras purificar mediante HPLC en fase inversa (en condiciones como las descritas anteriormente) se obtuvo **E16** (228 mg, 15%). Requerido por C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> = 336; Experimental = 337 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52 (cd, *J*=11.5, 3.5 Hz, 2 H), 2.08 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 2.16 (t, *J*=11.3 Hz, 2 H), 2.82 (d, *J*=11.5 Hz, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 3.77-3.87 (m, 1 H), 4.55 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 6.59 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.29 (d, *J*=7.7 Hz, 2 H).

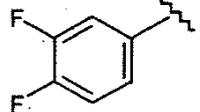
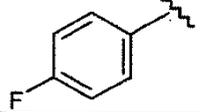
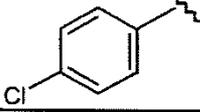
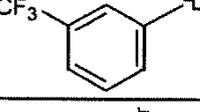
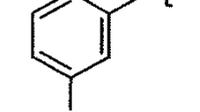
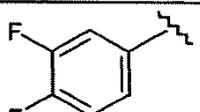
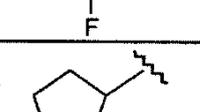
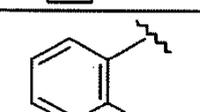
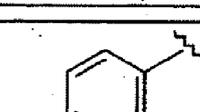
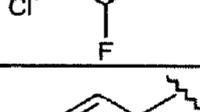
## Ejemplo 45

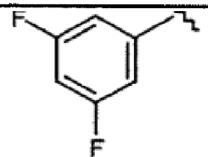
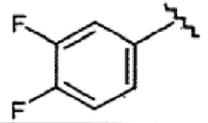
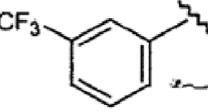
***(R,S)*-N**-[1-(3,4-Difluoro-*α*-metilbencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E45)

Una solución de D2a (123 mg, 0.5 mmol), 3,4-difluoroacetofenona (186 mg, 1.25 mmol) e isopropóxido de titanio (875 mg, 3 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, antes de agregar etanol (0.7 ml) y la reacción se agitó durante 1 h más. Tiempo tras el cual, se agregó cianoborohidruro sódico (68 mg, 1.1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con dicloroetano (30 ml), se agregó agua (1 ml) y la mezcla se agitó y posteriormente se filtró. El filtrado se evaporó al vacío, y el residuo se redisolvió en diclorometano (30 ml), se lavó con solución de carbonato de sodio al 10% y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La mezcla se filtró y el solvente se evaporó al vacío. Tras purificar mediante HPLC en fase inversa (en condiciones como las descritas anteriormente) se obtuvo **E45** (106 mg, 55%). Requerido por C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub> = 368; Experimental = 369 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H), 1.45-1.62 (m, 2 H), 2.00-2.08 (m, 1 H), 2.09-2.21 (m, 3 H), 2.70-2.78 (m, 1 H), 2.90-3.00 (m, 1 H), 3.42 (c, *J*=6.7 Hz, 1 H), 3.85 (s a, 1 H), 4.97 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 6.65 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 6.99-7.05 (m, 1 H), 7.09 (dt, *J*=10.1, 8.2 Hz, 1 H), 7.18 (ddd, *J*=11.7, 7.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H).

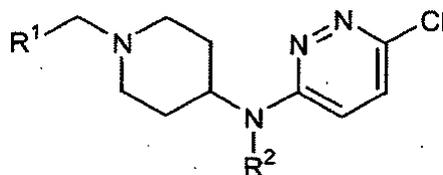
Los siguientes Ejemplos (E3–E11) se prepararon a partir de D2 o D2a y el benzaldehído correspondiente mediante un procedimiento similar al descrito en los Ejemplos 1 y 2. Los Ejemplos (E13–E14) se prepararon a partir del benzaldehído correspondiente mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 12.

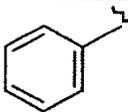
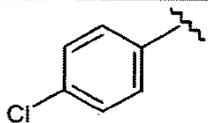


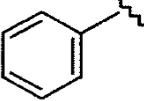
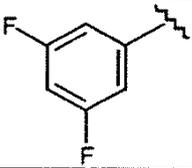
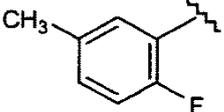
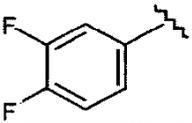
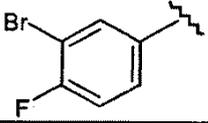
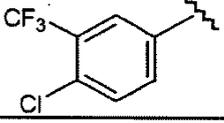
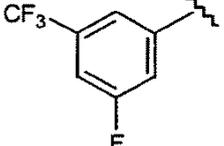
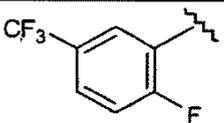
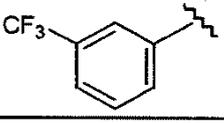
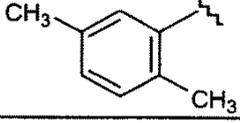
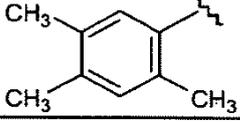
Ejemplo	R <sup>1</sup> 	R <sup>2</sup>	PM	MH+
E1		H	372	373
E2		H	354	355
E3		H	370	371
E4		H	404	405
E5		H	354	355
E6		H	390	391
E7		H	328	329
E8		H	354	355
E9		H	388	389
E10		H	388	389

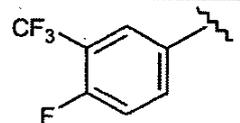
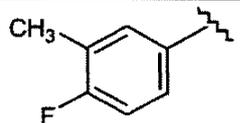
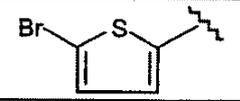
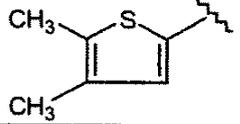
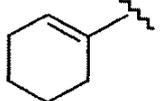
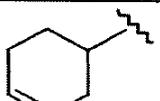
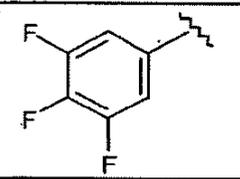
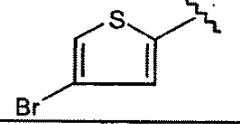
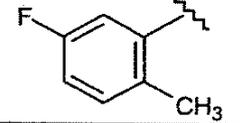
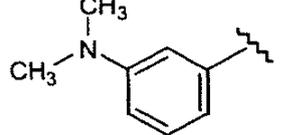
Ejemplo	R <sup>1</sup> 	R <sup>2</sup>	PM	MH <sup>+</sup>
E11		H	372	373
E12		CH <sub>3</sub>	386	387
E13		CH <sub>3</sub>	418	419
E14		CH <sub>3</sub>	342	343

Los siguientes Ejemplos (E15-E39) se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos en las Descripciones 1-5 y los Ejemplos 1, 2, 12 y 16.

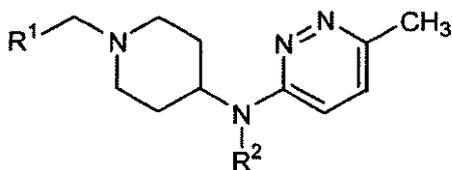


Ejemplo	R <sup>1</sup> 	R <sup>2</sup>	PM	MH <sup>+</sup>
E15		H	302	303
E16		H	336	337

Ejemplo	R <sup>1</sup> —	R <sup>2</sup>	PM	MH+
E17		CH <sub>3</sub>	316	317
E18		CH <sub>3</sub>	352	353
E19		CH <sub>3</sub>	348	349
E20		CH <sub>3</sub>	352	353
E21		CH <sub>3</sub>	412	413
E22		CH <sub>3</sub>	418	419
E23		CH <sub>3</sub>	402	403
E24		CH <sub>3</sub>	402	403
E25		CH <sub>3</sub>	384	385
E26		CH <sub>3</sub>	344	345
E27		CH <sub>3</sub>	358	359

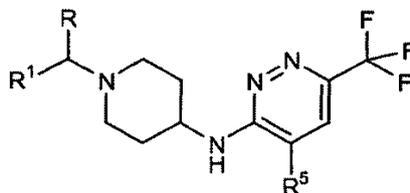
Ejemplo	R <sup>1</sup> 	R <sup>2</sup>	PM	MH <sup>+</sup>
E28		CH <sub>3</sub>	402	403
E29		CH <sub>3</sub>	348	349
E30		CH <sub>3</sub>	400	401
E31		CH <sub>3</sub>	350	351
E32		CH <sub>3</sub>	308	309
E33		CH <sub>3</sub>	320	321
E34		CH <sub>3</sub>	320	321
E35		CH <sub>3</sub>	370	371
E36		CH <sub>3</sub>	400	401
E37		CH <sub>3</sub>	348	349
E38		CH <sub>3</sub>	359	360

El siguiente Ejemplo (E40) se preparó mediante procedimientos similares a los descritos en las Descripciones 1-5 y los Ejemplos 1, 2 y 12.



Ejemplo	R <sup>1</sup> —	R <sup>2</sup>	PM	MH+
E40		CH <sub>3</sub>	364	365

Los siguientes Ejemplos (E41-E45) se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos en las Descripciones 1-9 y los Ejemplos 1, 2, 12, 16 y 45.



5

Ejemplo	R <sup>1</sup> —	R	R <sup>5</sup>	PM	MH+
E41		H	H	384	385
E42		H	H	372	373
E43		H	Cl	406	407

Ejemplo	R <sup>1</sup> —	R	R <sup>5</sup>	PM	MH+
E44		CH <sub>3</sub>	H	368	369
E45		CH <sub>3</sub>	H	386	387

Los siguientes nombres se refieren a los Números de los ejemplos:

- N*-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E1)
- N*-[1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E2)
- N*-[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E3)
- N*-[1-(3-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E4)
- 5 *N*-[1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E5)
- N*-[1-(3,4,5-trifluorobencil)piperidin-4-yl]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E6)
- N*-[1-(ciclopentilmetil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E7)
- N*-[1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E8)
- N*-[1-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E9)
- 10 *N*-[1-(3-cloro-4-fluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E10)
- N*-[1-(3,5-difluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E11)
- N*-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E12)
- N*-[1-(3-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E13)
- N*-[1-(ciclopentilmetil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E14)
- 15 *N*-[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]-6-cloropiridazin-3-amina (E16)
- N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E17)
- N*-[1-(3,5-difluorobencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E18)
- N*-[1-(2-fluoro-5-metilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E19)
- N*-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E20)
- 20 *N*-[1-(3-bromo-4-fluorobencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E21)
- N*-[1-(4-cloro-3-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E22)
- N*-[1-(3-fluoro-5-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E23)
- N*-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E24)
- N*-[1-(3-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E25)
- 25 *N*-[1-(2,5-dimetilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E26)
- N*-[1-(2,4,5-trimetilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E27)
- N*-[1-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E28)
- N*-[1-(4-fluoro-3-metilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E29)

- N*-[1-(5-bromotiofen-2-ilmetil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E30)
- N*-[1-(4,5-dimetiltiofen-2-ilmetil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E31)
- N*-[1-(ciclopentilmetil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E32)
- N*-[1-(1-ciclohex-1-enilmetil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E33)
- 5 *N*-[1-(1-ciclohex-3-enilmetil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E34)
- N*-[1-(3,4,5-trifluorobencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E35)
- N*-[1-(4-bromotiofen-2-ilmetil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E36)
- N*-[1-(3-fluoro-6-metilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E37)
- N*-[1-(3-dimetilaminobencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E38)
- 10 *N*-[1-(3-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-metilpiridazin-3-amina (E40)
- N*-[1-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E41)
- N*-[1-(2,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E42)
- N*-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)-4-cloropiridazin-3-amina (E43)
- N*-[1-(4-fluoro- $\alpha$ -metilbencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E44)
- 15 *N*-[1-(3,4-difluoro- $\alpha$ -metilbencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E45)

### Farmacología

#### *Afinidad de unión in vitro por el receptor D<sub>2L</sub> humano*

- 20 Se descongelaron membranas congeladas de células CHO transfectadas con el receptor D<sub>2L</sub> de dopamina humano, se homogeneizaron brevemente empleando un homogeneizador Ultra-Turrax T25 y se diluyeron con tampón de ensayo Tris-HCl que contenía NaCl, CaCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, KCl (50, 120, 2, 1, y 5 mM respectivamente, ajustado a pH 7.7 con HCl) hasta una concentración proteica apropiada optimizada para la unión específica y no específica. El radioligando [<sup>3</sup>H]espiperona (NEN, actividad específica ~70 Ci/mmol) se disolvió en tampón de ensayo con una concentración de 2 nmol/l. El radioligando preparado (50  $\mu$ l), ya sea junto con 50  $\mu$ l del control de DMSO al 10%,
- 25 Butaclamol (concentración final 10<sup>-6</sup> mol/l) o el compuesto de interés, se incubó (30 min, 37 °C) con 400  $\mu$ l de la solución de membranas preparada. La actividad debida a la unión a las membranas se filtró a través de una cosechadora Packard Filtermate sobre placas unifiltro GF/B y se lavó con tampón Tris-HCl helado (50 mM; pH 7.7; 6 x 0.5 ml). Los filtros se dejaron secar antes de agregar el líquido de centelleo y de llevar a cabo un recuento en un contador de centelleo Topcount. Se calcularon las curvas de unión competitiva y el porcentaje de unión específica empleando el software S-Plus (Insightful). Todos los compuestos tenían valores de pCl<sub>50</sub> > 6.0 salvo E8, E25, E41, E42, E44 y E45
- 30 (pCl<sub>50</sub> > 5.2).

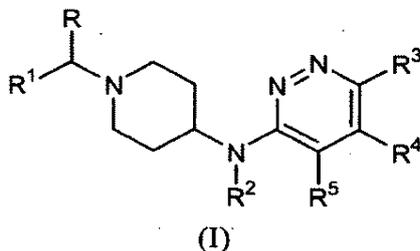
#### *Disociación rápida*

- 35 Los compuestos que mostraron una Cl<sub>50</sub> superior a 1  $\mu$ M se evaluaron en un ensayo indirecto adaptado a partir de un método publicado por Josee E. Leysen y Walter Gommeren, Journal of Receptor Research, 1984, 4(7), 817-845, para evaluar su velocidad de disociación. Se incubaron primero los compuestos con una concentración 4 veces superior a su Cl<sub>50</sub> durante una hora con membranas celulares del receptor D<sub>2L</sub> humano en un volumen de 2 ml a 25 °C, a continuación se filtraron a través de un filtro de fibra de vidrio con succión empleando un multividor de 40 pocillos. Inmediatamente después se retiró el vacío. Se agregaron 0.4 ml de tampón precalentado (25 °C) que contenía [<sup>3</sup>H]espiperona 1 nM sobre el filtro durante 5 minutos. Se detuvo la incubación iniciando el vacío y aclarando
- 40 inmediatamente con 2 x 5 ml de tampón helado. La radioactividad de la unión al filtro se midió en un espectrómetro de centelleo líquido. El principio del ensayo se basa en la suposición de que cuanto más rápido se disocie un compuesto

5 del receptor D2, más rápido se unirá la [<sup>3</sup>H]espiperona al receptor D2. Por ejemplo, cuando los receptores D2 se incuban con clozapina con una concentración de 1850 nM (4 x CI<sub>50</sub>), la unión de la [<sup>3</sup>H]espiperona es equivalente al 60-70% de su capacidad de unión total (medida en ausencia de fármaco) tras incubarse durante 5 min sobre el filtro. Cuando se incubaba con otros antipsicóticos, la unión de la [<sup>3</sup>H]espiperona variaba entre el 20 y el 50%. Como se incluyó la clozapina en cada análisis de filtración, los compuestos evaluados se consideraron antagonistas de D2 de disociación rápida si se disociaban tan rápido o más rápido que la clozapina. Todos los compuestos medidos tenían una velocidad de disociación superior que la de la clozapina, es decir, > 50%.

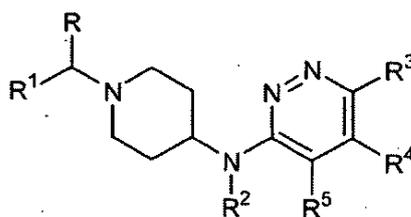
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



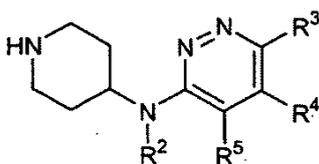
o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una forma estereoisomérica de este, donde

- 5 R es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>1</sup> es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo conformado por hidrógeno, halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino; tienilo; tienilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo conformado por halo y alquilo C<sub>1-4</sub>; cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; o cicloalquenilo C<sub>5-7</sub>;
- 10 R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>3</sup> es halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>; y
- R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o halo.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>3</sup> es trifluorometilo; y R, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo.
- 15 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> es 4-fluorofenilo o 3,4-difluorofenilo.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es *N*-[1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es *N*-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina.
- 20 7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la reivindicación 1.
8. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 para emplear como medicina.
9. Un compuesto como se define en la reivindicación 8 para emplear como antipsicótico.
- 25 10. Un compuesto como se define en la reivindicación 8 para emplear como medicina en el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico no especificado; psicosis asociada con la demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado, trastorno bipolar de tipo I, trastorno bipolar de tipo II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado, trastorno del estado de ánimo debido a una afección general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo no especificado; trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático; retraso metal; trastornos generalizados del desarrollo; trastornos por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos del comportamiento disruptivo; trastorno de la personalidad de tipo paranoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizotípico; tics nerviosos, síndrome de Tourette; drogodependencia; abuso de sustancias; síndrome de abstinencia; tricotilomanía.
- 30 35 11. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I),



donde R, R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> son como se definieron en la reivindicación 1, que comprende el paso de

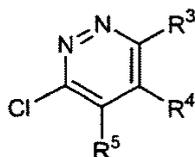
- (a) hacer reaccionar un intermedio de Fórmula (II),



5

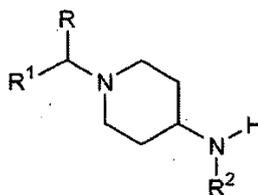
donde R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> son como se definieron en la reivindicación 1, con un intermedio de Fórmula R<sub>1</sub>-C(=O)-R, donde R y R<sup>1</sup> son como se definieron en la reivindicación 1, en presencia de un agente reductor y un catalizador ácido, en un solvente de reacción inerte; o

- (b) hacer reaccionar un intermedio de formula (V)



10

donde R<sup>3</sup>-R<sup>5</sup> son como se definieron en la reivindicación 1, con un intermedio de Fórmula (VII),



donde R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definieron en la reivindicación 1, en presencia de una base en un solvente de reacción inerte.