

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 470**

51 Int. Cl.:

C07D 237/20 (2006.01)

C07D 237/24 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08716791 .2**

96 Fecha de presentación: **11.02.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2121630**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Antagonistas del receptor de dopamina 2 que se disocian rápidamente**

30 Prioridad:

13.02.2007 EP 07102222

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

11.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

11.12.2012

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**MACDONALD, GREGOR JAMES;
LANGLOIS, XAVIER JEAN MICHEL;
BARTOLOMÉ-NEBREDÁ, JOSÉ MANUEL y
VAN GOOL, MICHEL LUC MARIA**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 392 470 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

Antagonistas del receptor de dopamina 2 que se disocian rápidamente

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a 4-aril-6-piperazin-1-il-3-sustituidas-piridazinas que son antagonistas del receptor de dopamina 2 que se disocian rápidamente de éste, a procesos para preparar esos compuestos y a composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos como principios activos. Los compuestos son útiles como
10 medicamentos para tratar o prevenir trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo esquizofrenia, al ejercer un efecto antipsicótico sin los efectos secundarios motores.

Estado de la técnica

15 WO 99/09052 A2 (25 de febrero de 1999) da a conocer derivados de 2-(aril o heteroaril - heterocicilil metil)-1H-indol, en particular 2-(4-(6-cloro-piridazin-3-il)-piperazin-1-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol, como agonistas del receptor de dopamina D4.

20 Descripción de la invención

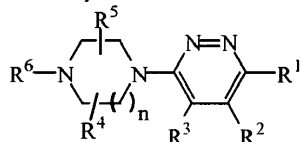
La esquizofrenia es una enfermedad mental severa y crónica que afecta aproximadamente al 1% de la población. Los síntomas clínicos se evidencian relativamente temprano en la vida, surgiendo generalmente durante la adolescencia o los primeros años de la edad adulta. Los síntomas de la esquizofrenia suelen dividirse en los descritos como positivos, por ejemplo alucinaciones, delirios y pensamientos desorganizados y los denominados
25 negativos, como retraimiento social, insensibilidad emocional, pobreza del habla e incapacidad para experimentar placer. Además, los pacientes esquizofrénicos sufren déficits cognitivos, como el deterioro de la atención y la memoria. La etiología de la enfermedad es aún desconocida, pero se ha planteado la hipótesis de que acciones aberrantes de los neurotransmisores podrían ser la causa subyacente de los síntomas de la esquizofrenia. La hipótesis dopaminérgica es una de las consideradas con mayor frecuencia; propone que la hiperactividad de transmisión de la dopamina es responsable de los síntomas positivos observados en pacientes esquizofrénicos. Esta hipótesis se basa en la observación de que los fármacos que potencian la dopamina, como las anfetaminas o la cocaína, pueden inducir psicosis y la correlación existente entre las dosis clínicas de los antipsicóticos y su potencia
30 en el bloqueo de los receptores de dopamina D2. La eficacia terapéutica contra los síntomas positivos de todos los antipsicóticos comercializados se basa en el bloqueo del receptor de dopamina D2. Aparte de la eficacia clínica, parece que los principales efectos secundarios de los antipsicóticos, como síntomas extrapiramidales (SEP) y discinesia tardía, también están relacionados con el antagonismo de la dopamina. Esos 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 están prácticamente ausentes con clozapina, que se considera el prototipo del antipsicótico atípico. Entre las diferentes teorías propuestas para explicar la menor incidencia de síntomas positivos de la esquizofrenia observados con los antipsicóticos atípicos, la que ha captado mucha atención durante los últimos quince años, es la hipótesis del multi receptor. Se desprende de los estudios de unión al receptor que muestran que muchos antipsicóticos atípicos interaccionan con otros varios receptores de neurotransmisores además de los receptores de dopamina D2, en particular con los receptores de serotonina 5-HT₂, mientras que los antipsicóticos típicos como el haloperidol se unen más selectivamente a los receptores D2. Esta teoría ha sido cuestionada en los últimos años porque todos los antipsicóticos atípicos principales ocupan totalmente los receptores de serotonina 5-HT₂ a dosis clínicamente significativas pero siguen difiriendo en la inducción de efectos secundarios motores. Como alternativa a la hipótesis del multi receptor, 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) propusieron que los antipsicóticos atípicos pueden distinguirse de los antipsicóticos típicos por las velocidades a las cuales se disocian de los receptores de dopamina D2. La disociación rápida del receptor D2 correspondería a un antipsicótico más adaptable a la transmisión de dopamina fisiológica, permitiendo un efecto antipsicótico sin los efectos secundarios motores. Esta hipótesis es particularmente convincente cuando uno considera la clozapina y la quetiapina. Esos dos fármacos tienen la mayor velocidad de disociación de los receptores de dopamina D2 y son los de menor riesgo de inducir síntomas positivos de la esquizofrenia en los seres humanos. Por el contrario, los antipsicóticos típicos asociados con una alta prevalencia de síntomas positivos de la esquizofrenia, son los antagonistas de los receptores de dopamina D2 que se disocian más lentamente. Por tanto, identificar nuevos fármacos basándose en su velocidad de disociación del receptor D2 parece una estrategia válida para proporcionar nuevos antipsicóticos atípicos.

60 Como se indicó antes, los antipsicóticos atípicos actuales interaccionan con muchos receptores de neurotransmisores diferentes. Algunas de esas interacciones (como el bloqueo de los receptores de serotonina 5-HT₆ y dopamina D3) pueden ser beneficiosos cuando se consideran el deterioro cognitivo y los síntomas negativos. De hecho, numerosos datos preclínicos han demostrado que el antagonismo del receptor 5-HT₆ tiene efectos

positivos sobre los procesos cognitivos en roedores (Mitchell y Neumaier, (2005) 5-HT6 receptors: a novel target for cognitive enhancement. *Pharmacology & Therapeutics* 108:320-333). El antagonismo de 5-HT6 también se ha relacionado con la supresión del apetito y de la ingesta de alimentos. Además, el antagonismo de los receptores D3 aumenta aún más, la interacción social en las ratas lo que sugiere un posible beneficio sobre los síntomas negativos en pacientes esquizofrénicos (Joyce y Millan (2005) Dopamine D3 receptor antagonist as therapeutic agents. *Drug Discovery Today* 10: 917-925). Por otra parte, hay otras interacciones (como con los receptores adrenérgico $\alpha 1$, histamínico H1 y de serotonina 5-HT2C) implicadas en la mediación de los efectos secundarios, que incluyen hipotensión, sedación, trastornos metabólicos y aumento de peso. Por lo tanto, otro objetivo es combinar la propiedad de disociarse rápidamente del receptor D2 con la inhibición de los receptores de serotonina 5-HT6 y dopamina D3 en ausencia de interacciones con los receptores adrenérgico $\alpha 1$, histamínico H1 y de serotonina 5-HT2C. Se espera que dicho perfil proporcione nuevos compuestos eficaces contra los síntomas positivos, los síntomas negativos y los déficits cognitivos, y que simultáneamente presenten menos o ninguno de los principales efectos secundarios asociados con los antipsicóticos actuales.

Es un objetivo de la presente invención el proporcionar nuevos compuestos que sean antagonistas del receptor de dopamina 2 que se disocian rápidamente de éste así como antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT6 y dopamina D3 que tengan un perfil farmacológico ventajoso como se explicó precedentemente, en particular menos efectos secundarios motores e interacciones moderadas o insignificantes con otros receptores, lo que resulta en la reducción del riesgo de desarrollar trastornos metabólicos.

Este objetivo se alcanza mediante los compuestos nuevos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I):



(I)

y sus estereoisómeros, donde

R^1 es cloro, trifluorometilo o ciano;

R^2 es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiloxi, C_{1-4} alquilsulfonilo, perfluoro C_{1-4} alquilo, perfluoro C_{1-4} alquiloxi, di C_{1-4} alquilamino, hidroxilo y fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-4} alquilo y perfluoro C_{1-4} alquilo; tienilo; tienilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y C_{1-4} alquilo; naftilo; piridinilo; pirrolilo; benzotiazolilo; indolilo; quinolinilo; C_{3-8} cicloalquilo; o C_{5-7} cicloalquenilo;

R^3 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiloxi o halo;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo, o R^4 y R^5 juntos forman C_{1-4} alcanodiilo; n es 1 o 2; y

R^6 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, hidroxil C_{2-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-4} alquilo, piridinilmetilo o fenilmetilo opcionalmente sustituido en el fenilo con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiloxi, C_{1-4} alquilsulfonilo, perfluoro C_{1-4} alquilo, perfluoro C_{1-4} alquiloxi y di C_{1-4} alquilamino; o R^5 y R^6 juntos forman C_{2-5} alcanodiilo; y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de acuerdo con la invención son antagonistas del receptor D2 que se disocian rápidamente. Además, los compuestos de la presente tienen aproximadamente la misma afinidad por los receptores de la dopamina D3 y de la serotonina 5-HT6 que por los receptores de la dopamina D2. En la medida en que se probaron, los compuestos son antagonistas en los tres subtipos de receptores. Esta propiedad torna a los compuestos de acuerdo con la invención especialmente aptos para usar como un medicamento 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 enfermedad general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico inespecífico; psicosis asociada con demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo inespecífico, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar inespecífico, trastorno del estado de ánimo debido a una enfermedad general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inespecífico; 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 de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de comportamiento perturbador; trastorno de la

5 personalidad de tipo paranoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizotípico; trastornos de tic, síndrome de Tourette; dependencia de sustancias; abuso de sustancias adictivas; abstinencia de sustancias adictivas; tricotilomanía; y enfermedades donde la cognición está deteriorada; como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia de cuerpos de Lewy, demencia por sida, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt - Jakob; trastornos amnésicos; deterioro cognitivo leve; y deterioro cognitivo relacionado con la edad; y trastornos de la alimentación como anorexia y bulimia; y obesidad.

10 Un experto puede hacer una selección de los compuestos basándose en los datos experimentales provistos en la parte experimental más adelante. Toda selección de compuestos está comprendida por esta invención.

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y a sus estereoisómeros, donde

15 R^1 es cloro, trifluorometilo o ciano;

R_2 es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiloxi, C_{1-4} alquilsulfonilo, perfluoro C_{1-4} alquilo, perfluoro C_{1-4} alquiloxi, di C_{1-4} alquilamino, hidroxilo y fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-4} alquilo y perfluoro C_{1-4} alquilo; tienilo; tienilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y C_{1-4} alquilo; naftilo; piridinilo; pirrolilo; benzotiazolilo; indolilo; quinolinilo; C_{3-8} cicloalquilo; o C_{5-7} cicloalquenilo;

R^3 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo o halo;

25 R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo, o R^4 y R^5 juntos forman C_{1-4} alcanodiilo; n es 1 o 2; y

30 R^6 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, hidroxil C_{2-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-4} alquilo, piridinilmetilo o fenilmetilo opcionalmente sustituido en el fenilo con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiloxi, C_{1-4} alquilsulfonilo, perfluoro C_{1-4} alquilo, perfluoro C_{1-4} alquiloxi y di C_{1-4} alquilamino; o R^5 y R^6 juntos forman C_{2-5} alcanodiilo;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

35 Por ejemplo, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sus estereoisómeros, donde

R^1 es trifluorometilo o ciano;

40 R^2 es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiloxi, C_{1-4} alquilsulfonilo, perfluoro C_{1-4} alquilo, di C_{1-4} alquilamino, hidroxilo y fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-4} alquilo y perfluoro C_{1-4} alquilo; tienilo; tienilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y C_{1-4} alquilo; naftilo; piridinilo; pirrolilo; benzotiazolilo; indolilo; quinolinilo; C_{3-8} cicloalquilo; o C_{5-7} cicloalquenilo;

45 R^3 es hidrógeno

R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

n es 1;

50 R^6 es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo o fenilmetilo sustituido en el fenilo con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiloxi, C_{1-4} alquilsulfonilo, perfluoro C_{1-4} alquilo y di C_{1-4} alquilamino; o R^5 y R^6 juntos forman C_{2-5} alcanodiilo;

55 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Son de particular interés los compuestos de fórmula (I) y sus estereoisómeros, donde

60 R^1 es trifluorometilo;

R^2 es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiloxi, C_{1-4} alquilsulfonilo, perfluoro C_{1-4} alquilo, di C_{1-4} alquilamino, hidroxilo y fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-4} alquilo y perfluoro C_{1-4} alquilo; tienilo; tienilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado

independientemente del grupo que consiste en halo y C₁₋₄alquilo; naftilo; piridinilo; pirrolilo; benzotiazolilo; indolilo; quinolinilo; C₃₋₈cicloalquilo; o C₅₋₇cicloalquenoilo;

R³ es hidrógeno.

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

n es 1;

R⁶ es hidrógeno, etilo o (3,5-difluorofenil)metilo; o

R⁵ y R⁶ juntos forman 1,3-propanodiilo;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos de fórmula (I) y sus estereoisómeros, los más interesantes son, por ejemplo,

4-Fenil-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E1),

6-(4-Etilpiperazin-1-il)-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (E2),

6-[4-(3,5-Difluorobencil)piperazin-1-il]-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (E3),

6-(3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (E4),

2-(5-Fenil-6-trifluorometil-piridazin-3-il)-octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina (E5),

4-(4-Fluorofenil)-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E6),

6-Piperazin-1-il-4-tiofen-3-il-3-trifluorometil-piridazina (E7),

6-Piperazin-1-il-4-o-tolil-3-trifluorometil-piridazina (E8),

4-(4'-Fluorobifenil-4-il)-6-piperazin-1-il-3-trifluorometilo-piridazina (E9) y

4-Fenil-6-piperazin-1-il-piridazina-3-carbonitrilo (E10)

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En toda esta aplicación, el término "C₁₋₄alquilo" cuando se usa sólo o cuando se usa en combinaciones como en "C₁₋₄alquiloxi", "perfluoroC₁₋₄alquilo", "diC₁₋₄alquilamino", incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, el término; "perfluoroC₁₋₄alquilo" incluye por ejemplo trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo y nonafluorobutilo; C₃₋₈cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; C₅₋₇cicloalquenoilo incluye ciclohexenoilo, cicloheptenoilo. El término halo incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

Las sales farmacéuticamente aceptables están definidas para comprender las sales de adición de ácido no tóxicas, terapéuticamente activas, que los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) sean capaces de formar. Dichas sales se pueden obtener mediante tratamiento de la forma básica de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) con ácidos adecuados, por ejemplo ácidos inorgánicos, como los hidrácidos, 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 benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido pamoico y ácido mandélico. Por el contrario, dichas sales se pueden transformar en las formas libres por tratamiento con una base adecuada.

El término solvatos se refiere a los hidratos y alcoholatos que los compuestos de fórmula (I) puedan formar.

La frase "formas estereoquímicamente isoméricas" según se usa precedentemente define todos los isómeros posibles que los compuestos de fórmula (I) puedan poseer. A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas; dichas mezclas contienen todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en los radicales bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pueden tener la configuración cis o la configuración trans. Los compuestos que contienen dobles enlaces pueden tener estereoquímica E o Z en dichos dobles enlaces. Las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) están todas comprendidas por el alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) según se los prepara en los procesos que se describen más adelante se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de los enantiómeros que se pueden separar uno de otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en el área. Los compuestos racémicos de fórmula (I) se pueden convertir en las sales diastereoisómeras correspondientes mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas sales diastereoisómeras se separan después, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de allí con álcali o ácido. Una manera alternativa de separar los enantiómeros de los compuestos de fórmula

(I) involucra cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción ocurra estereoespecíficamente. Preferentemente si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Esos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Farmacología

Para encontrar compuestos antipsicóticos activos contra los síntomas positivos y negativos y el deterioro cognitivo, y que tengan un mejor perfil de seguridad (baja incidencia de síntomas positivos de la esquizofrenia y sin trastornos metabólicos), hicimos un cribado de compuestos que interaccionan selectivamente con el receptor de la dopamina D2 y que se disocian rápidamente de este receptor, y que además tienen afinidad por el receptor de la dopamina D3 así como por el receptor de la serotonina 5-HT-6. En primer lugar se analizó la afinidad de los compuestos por el receptor D2 en un ensayo de unión usando [³H]espiroperona y el receptor D2L de membranas celulares humanas. Los compuestos con una Cl₅₀ inferior a 10 μM se probaron en un ensayo indirecto, adaptado 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.

Después los compuestos se probaron en un grupo de más de 50 receptores comunes acoplados a proteína G (CERP) y se encontró que tenían un perfil claro, es decir que tienen baja afinidad por los receptores probados, con excepción del receptor de dopamina D3 y el receptor de serotonina 5-HT6.

Algunos de los compuestos se probaron después en modelos *in vivo* como "Antagonismo de la prueba de agitación inducida por la apomorfina en ratas" y se encontró que eran activos y estaban biodisponibles.

El compuesto E1 se encontró además que era activo en la prueba "Inversión del cambio de atención subcrónico inducido por PCP en ratas" (J.S. Rodefer et al., *Neuropsychopharmacology* (2007), 1-10).

En vista de la farmacología mencionada precedentemente de los compuestos de fórmula (I), se entiende que son adecuados para usar como un medicamento, en particular para usar como un antipsicótico. Más especialmente los compuestos son adecuados para usar como un medicamento 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 enfermedad general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico inespecífico; psicosis asociada con demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo inespecífico, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar inespecífico, trastorno del estado de ánimo debido a una enfermedad general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inespecífico; 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 de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de comportamiento perturbador; trastorno de la personalidad de tipo paranoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizotípico; trastornos de tics, síndrome de Tourette; dependencia de sustancias; abuso de sustancias adictivas; abstinencia de sustancias adictivas; tricotilomanía. En vista de su actividad antagonista de 5-HT6, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles además para el tratamiento o la profilaxis de afecciones donde existe un deterioro cognitivo como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia de cuerpos de Lewy, demencia debida a sida, demencia debida a la enfermedad de Creutzfeldt - Jakob; trastornos amnésicos; deterioro cognitivo leve; y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Para optimizar el tratamiento de los pacientes que sufren un trastorno como los mencionados en el párrafo anterior, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar junto con otros compuestos psicotrópicos. De ese modo, en el caso de la esquizofrenia, los síntomas negativos y cognitivos pueden ser el objetivo.

La presente invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) como los definidos antes para la fabricación de un medicamento, en particular un medicamento antipsicótico, más especialmente un medicamento para el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una enfermedad general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico inespecífico; psicosis asociada con demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo inespecífico, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar inespecífico, trastorno del estado de ánimo debido a una enfermedad general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inespecífico; 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 de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de comportamiento perturbador; trastorno de la personalidad de tipo paranoide, trastorno de la personalidad de tipo

esquizoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizotípico; trastornos de tic, síndrome de Tourette; dependencia de sustancias; abuso de sustancias adictivas; abstinencia de sustancias adictivas; tricotilomanía; y enfermedades donde la cognición está deteriorada; como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia de cuerpos de Lewy, demencia por sida, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt - Jakob; trastornos amnésicos; deterioro cognitivo leve; y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Los expertos en el tratamiento de dichas enfermedades podrán determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados presentados más adelante. Una cantidad diaria terapéutica eficaz sería entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, más preferentemente entre aproximadamente 0.05 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal.

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

Para facilitar la administración, los compuestos de la invención se pueden formular en diversas formas farmacéuticas a efectos de su 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 aceptable, uno de sus isómeros estereoquímicos, uno de sus *N*-óxidos y uno de sus profármacos, o cualquier subgrupo o combinación de estos se puede formular en diversas formas farmacéuticas a efectos de su administración. Como composiciones adecuadas se pueden citar todas las composiciones que se emplean habitualmente 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 excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual puede adoptar una amplia gama de formas dependiendo del modo de preparación deseado para la administración. Es deseable que esas composiciones farmacéuticas se encuentren en formas farmacéuticas unitarias adecuadas, en particular, para la administración oral, rectal, percutánea, mediante inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, como por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones líquidas orales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o excipientes sólidos como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes y análogos en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de su administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente excipientes farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo incluirá generalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para facilitar la solubilidad. Se pueden preparar, por ejemplo, soluciones inyectables cuyo vehículo incluya solución salina, solución de glucosa o una mezcla de soluciones salina y de glucosa. Se pueden preparar, por ejemplo, soluciones inyectables cuyo vehículo incluya solución salina, solución de glucosa o una mezcla de soluciones salina y de glucosa. Las soluciones inyectables que contienen compuestos de fórmula (I) se pueden formular en un aceite para acción prolongada. Los aceites adecuados para este propósito son, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres sintéticos de glicerol de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de éstos y otros aceites. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, suspensoides y similares adecuados. También están incluidas las preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el excipiente comprende opcionalmente un agente para mejorar la penetración y/o un humectante adecuados, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza que no introduzcan un efecto perjudicial importante en la piel, en menores proporciones. Dichos aditivos pueden facilitar la administración cutánea y/o ser de ayuda en la preparación de las composiciones deseadas. Esas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un tratamiento cutáneo localizado o como una pomada. Las sales de adición de ácido o base de los compuestos de fórmula (I) debido a su mayor solubilidad en agua con respecto a la base o al ácido correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

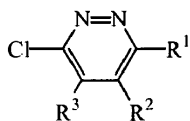
Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas antes en formas farmacéuticas unitarias para facilitar la administración y la uniformidad de dosis. La expresión formas farmacéuticas unitarias como se usa aquí se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como unidades de dosificación, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el excipiente farmacéutico necesario. Son ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias los comprimidos (incluidos los comprimidos ranurados y recubiertos), las cápsulas, las pastillas, las bolsitas de polvo, las obleas, los supositorios, las soluciones o suspensiones inyectables y análogos, y sus múltiples separados.

Dado que los compuestos de acuerdo con la invención son compuestos potentes que se pueden administrar por vía oral, las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos para administración oral son especialmente ventajosas.

Para aumentar la solubilidad y/o la estabilidad del compuesto de fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrina o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina. Asimismo cosolventes como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en las composiciones farmacéuticas.

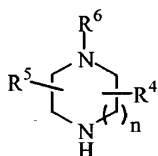
Preparación

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^1 es cloro o trifluorometilo y R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son los definidos antes, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

donde R^1 es cloro o trifluorometilo y R^2 y R^3 son los definidos antes, con un compuesto de fórmula (III)

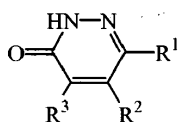


(III)

donde R^4 , R^5 , R^6 y n son los definidos antes, en presencia de una base adecuada, como diisopropiletilamina, en un solvente adecuado como acetonitrilo y en condiciones de reacción adecuadas como a una temperatura conveniente, ya sea por calentamiento convencional o por irradiación con microondas durante un período que asegure que la reacción se completa.

Los compuestos de fórmula (II) en los que R^1 es cloro y R^2 y R^3 son los definidos antes, se pueden preparar mediante procedimientos similares a los descritos en WO-2005/013907.

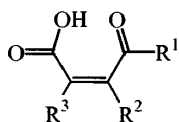
Los compuestos de fórmula (II) en los que R^1 es trifluorometilo y R^2 y R^3 son los definidos antes, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

donde R^1 es trifluorometilo y R^2 y R^3 son los definidos antes, con oxiclورو de fósforo, en un solvente adecuado como acetonitrilo, en condiciones de reacción adecuadas como a una temperatura conveniente, ya sea por calentamiento convencional o por irradiación con microondas durante un período que asegure que la reacción se completa.

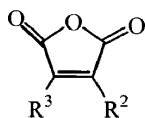
Los compuestos de fórmula (IV) en los que R^1 es trifluorometilo y R^2 y R^3 son los definidos antes, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)



(V)

donde R^1 es trifluorometilo y R^2 y R^3 son los definidos antes, con hidrato de hidrazina, en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo ácido acético, en un solvente adecuado como acetonitrilo, en condiciones de reacción adecuadas como a una temperatura conveniente, ya sea por calentamiento convencional o por irradiación con microondas durante un período que asegure que la reacción se completa.

Los compuestos de fórmula (V) en los que R¹ es trifluorometilo y R² y R³ son los definidos antes, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI)

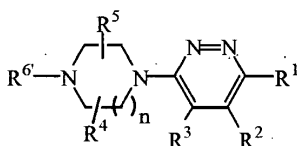


(VI)

5 donde R² y R³ son los definidos antes, con CF₃SiMe₃ (VII), en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo fluoruro de cesio, en un solvente adecuado como acetonitrilo, en condiciones de reacción adecuadas como a baja temperatura, habitualmente en un rango de -78 °C a 0 °C.

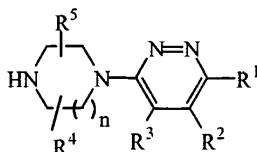
10 Los compuestos de fórmula (VI) en los que R² y R³ son los definidos antes, se pueden obtener comercialmente o mediante procedimientos similares a los descritos en Dean, W. D.; Bum, D. M. J. Org. Chem. 1993, 58, 7916-7917.

Los compuestos de fórmula (I-a)



(I-a)

15 donde R⁶ es R⁶ según se definió antes pero no es hidrógeno, R¹ es cloro o trifluorometilo y R², R³, R⁴, R⁵ y n son los definidos antes, también se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (I-b)

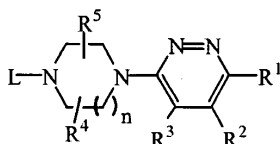


(I-b)

20 donde R¹ es cloro o trifluorometilo y R², R³, R⁴, R⁵ y n son los definidos antes, con un reactivo de R⁶-W donde R⁶ es R⁶ según se definió antes pero no es hidrógeno y W representa un grupo saliente como halo, por ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi, por ej. metilsulfonyloxi, trifluorometilsulfonyloxi o metilfenilsulfonyloxi en presencia de una base como diisopropiletilamina, en un solvente adecuado como acetonitrilo y en condiciones de reacción adecuadas como a una temperatura conveniente, ya sea por calentamiento convencional o por irradiación con microondas durante un período que asegure que la reacción se completa.

25 Alternativamente, los compuestos de fórmula (I-a) en los que R⁶ es R⁶ según se definió antes pero no es hidrógeno, R¹ es cloro o trifluorometilo y R², R³, R⁴, R⁵ y n son los definidos antes, también se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (I-b) donde R¹ es cloro o trifluorometilo y R², R³, R⁴, R⁵ y n son los definidos antes, mediante N-alkilación reductora con una cetona o un aldehído adecuados en presencia de un reductor adecuado como triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente adecuado como tetrahidrofurano.

30 Los compuestos de fórmula (I-b) en los que R¹ es cloro o trifluorometilo y R², R³, R⁴, R⁵ y n son los definidos antes, se pueden preparar mediante desprotección del grupo protector en un producto intermedio de fórmula (VIII)

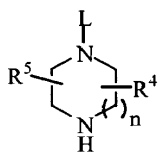


(VIII)

35 donde L representa un grupo protector adecuado, como *tert*-butiloxycarbonilo, R¹ es cloro o trifluorometilo y R², R³, R⁴, R⁵ y n son los definidos antes, en condiciones adecuadas, como ácido trifluoroacético en diclorometano o resina de intercambio iónico Amberlyst® 15, forma ácida, en metanol, cuando L representa un grupo *tert*-butiloxycarbonilo.

40 Los compuestos de fórmula (VIII) en los que R¹ es cloro o trifluorometilo y R², R³, R⁴, R⁵ y n son los definidos antes,

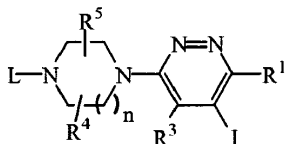
se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en el que R¹ es cloro o trifluorometilo y R² y R³ son los definidos antes, con un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

5 donde L representa un grupo protector adecuado, como *tert*-butiloxicarbonilo y R⁴, R⁵ y n son los definidos antes, en presencia de una base adecuada como diisopropiletilamina, en un solvente adecuado como acetonitrilo y en condiciones de reacción adecuadas como a una temperatura conveniente, ya sea por calentamiento convencional o por irradiación con microondas durante un período que asegure que la reacción se completa.

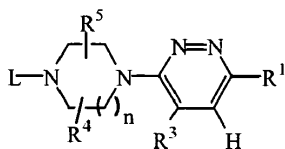
10 Los compuestos de fórmula (VIII) en los que R¹ es trifluorometilo y R², R³, R⁴, R⁵ y n son los definidos antes y L representa un grupo protector adecuado, como *tert*-butiloxicarbonilo, también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X)



(X)

15 donde R¹ es trifluorometilo y R³, R⁴, R⁵ y n son los definidos antes y L representa un grupo protector adecuado como *tert*-butiloxicarbonilo, con un ácido arilborónico R²-B(OH)₂ correspondiente, en presencia de un catalizador adecuado como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio(II), diclorometano en presencia de un ligando adecuado como 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno y una base como fosfato de potasio en un solvente inerte adecuado como dioxano, a temperatura elevada.

20 Los compuestos de fórmula (X) en los que R¹ es trifluorometilo y R³, R⁴, R⁵ y n son los definidos antes y L representa un grupo protector adecuado, como *tert*-butiloxicarbonilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI)

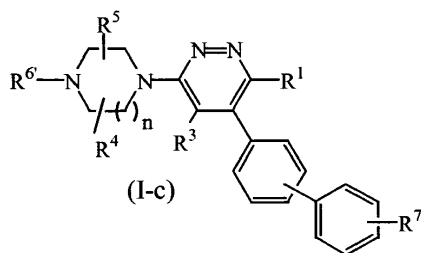


(XI)

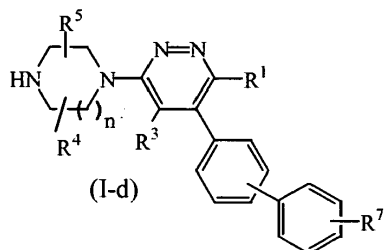
25 donde R¹ es trifluorometilo y R³, R⁴, R⁵ y n son los definidos antes y L representa un grupo protector adecuado como *tert*-butiloxicarbonilo, con yodo en presencia de una base adecuada como una mezcla de butillitio y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, en un solvente inerte adecuado como tetrahidrofurano, a baja temperatura, habitualmente en el rango de -78 °C a 0 °C.

30 Los compuestos de fórmula (XI) en los que R¹ es trifluorometilo, R³, R⁴, R⁵ y n son los definidos antes y L representa un grupo protector adecuado, como *tert*-butiloxicarbonilo, se pueden preparar haciendo reaccionar 6-cloro-3-trifluorometilpiridazina (preparada siguiendo el procedimiento descrito en Goodman, A.J.; Stanforth, S.P; Tarbit B. Tetrahedron 1999, 55, 15067-15070) con 1-piperazinacarboxilato de *tert*-butilo en presencia de una base adecuada como diisopropiletilamina, en un solvente adecuado como acetonitrilo, a una temperatura de reacción conveniente, ya sea por calentamiento convencional o por irradiación con microondas durante un período que asegure que la reacción se completa.

40 Los compuestos de fórmula (I-c) en los que R⁶ es R⁶ según se definió antes pero no es hidrógeno, R¹ es trifluorometilo, R³, R⁴, R⁵, R⁷ y n son los definidos antes,



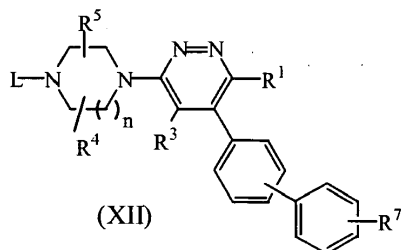
se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-d)



5 donde R^1 es trifluorometilo, R^3 , R^4 , R^5 , R^7 y n son los definidos antes, con un reactivo de fórmula R^6 -W donde R^6 es R^6 según se definió antes pero no es hidrógeno y W representa un grupo saliente como halo, por ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi, por ej. metilsulfonyloxi, trifluorometilsulfonyloxi o metilfenilsulfonyloxi en presencia de una base como diisopropiletamina, en un solvente adecuado como acetonitrilo y en condiciones de reacción adecuadas como a una temperatura conveniente, ya sea por calentamiento tradicional o por irradiación con microondas durante un período que asegure que la reacción se completa.

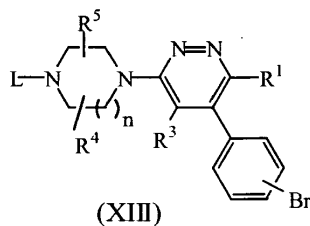
10 Alternativamente, los compuestos de fórmula (I-c) en los que R^6 es R^6 según se definió antes pero no es hidrógeno, R^1 es trifluorometilo, R^3 , R^4 , R^5 , R^7 y n son los definidos antes, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (I-d) en el que R^1 es trifluorometilo, R^3 , R^4 , R^5 , R^7 y n son los definidos antes, mediante *N*-alquilación reductora con una cetona o un aldehído adecuados en presencia de un reductor adecuado como triacetoxiborohidruro de sodio, en un solvente adecuado como tetrahidrofurano.

15 Los compuestos de fórmula (I-d) en los que R^1 es trifluorometilo, R^3 , R^4 , R^5 , R^7 y n son los definidos antes, se pueden preparar mediante desprotección del grupo protector en un producto intermedio de fórmula (XII)



25 donde R^1 es trifluorometilo, R^3 , R^4 , R^5 , R^7 y n son los definidos antes y L representa un grupo protector adecuado, como *tert*-butiloxicarbonilo, en condiciones adecuadas como ácido trifluoroacético en diclorometano o resina de intercambio iónico Amberlyst® 15, forma ácida, en metanol, cuando L representa un grupo *tert*-butiloxicarbonilo

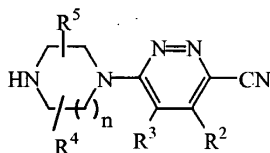
Los compuestos de fórmula (XII) en los que R^1 es trifluorometilo, R^3 , R^4 , R^5 , R^7 y n son los definidos antes y L representa un grupo protector adecuado como *tert*-butiloxicarbonilo, se pueden preparar haciendo reaccionar compuesto de fórmula (XIII)



30 donde R^1 es trifluorometilo, R^3 , R^4 , R^5 y n son los definidos antes y L representa un grupo protector adecuado como *tert*-butiloxicarbonilo, con un ácido arilborónico correspondiente, en presencia de un catalizador adecuado como *trans*-Pd(OAc)₂(Cy₂NH)₂ (preparado siguiendo el procedimiento descrito en Tao, B.; Boykin, D.W. Tetrahedron Lett.

2003, 44, 7993-7996) en presencia de una base adecuada como fosfato de potasio, en un solvente inerte adecuado como dioxano, en condiciones de reacción adecuadas como a una temperatura conveniente, ya sea por calentamiento convencional o por irradiación con microondas durante un período que asegure que la reacción se completa.

5 Los compuestos de fórmula (I) en los que R¹ es ciano, R⁶ es según se definió antes pero no es hidrógeno, R², R³, R⁴, R⁵ y n son los descritos antes, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-e)

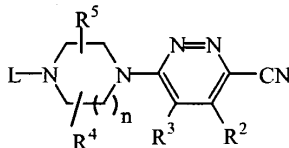


(I-e)

10 donde R², R³, R⁴, R⁵ y n son los descritos antes, con un reactivo de fórmula R⁶-W donde R⁶ es R⁶ según se definió antes pero no es hidrógeno y W representa un grupo saliente como halo, por ej. cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi, por ej. metilsulfonyloxi, trifluorometilsulfonyloxi o metilfenilsulfonyloxi, en presencia de una base como diisopropiletilamina, en un solvente adecuado como acetonitrilo y en condiciones de reacción adecuadas como a una temperatura conveniente, ya sea por calentamiento convencional o por irradiación con microondas durante un período que asegure que la reacción se completa.

15 Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) en los que R¹ es ciano, R⁶ es R⁶ pero diferente de hidrógeno, y R², R³, R⁴, R⁵ y n son los descritos antes, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (I-e) donde R¹ es ciano, R⁶ es hidrógeno, y R², R³, R⁴, R⁵ y n son los descritos antes, mediante N-alkilación reductora con una cetona o un aldehído adecuados, en presencia de un reductor adecuado y en un solvente adecuado.

20 Los compuestos de fórmula (I) en los que R¹ es ciano, R⁶ es según se definió antes, y R², R³, R⁴, R⁵ y n son los descritos antes, se pueden preparar mediante desprotección del grupo protector de un producto intermedio de fórmula (XIV)



(XIV)

25 donde R², R³, R⁴, R⁵ y n son los descritos antes y L representa un grupo protector adecuado como *tert*-butiloxycarbonilo, en condiciones adecuadas como ácido trifluoroacético en diclorometano o resina de intercambio iónico Amberlyst® 15, forma ácida, en metanol, cuando L representa un grupo *tert*-butiloxycarbonilo.

30 Los compuestos de fórmula (XIV) en los que R², R³, R⁴, R⁵ y n son los descritos antes y L representa un grupo protector adecuado, como *tert*-butiloxycarbonilo, se prepararon haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) donde R¹ es cloro, y R², R³, R⁴, R⁵ y n son los descritos antes y L representa un grupo protector adecuado como *tert*-butiloxycarbonilo, con cianuro de zinc en presencia de un catalizador adecuado como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida, en condiciones de reacción adecuadas como a una temperatura conveniente, ya sea por calentamiento tradicional o por irradiación con microondas durante un período que asegure que la reacción se completa.

40 Parte experimental

Química

45 Se llevaron a cabo reacciones asistidas con microondas en un reactor de un solo modo: Emrys™ Optimizer (Personal Chemistry A.B., actualmente Biotage).

50 La purificación final de los ejemplos (E1 - E 39) se realizó por cromatografía en columna en gel de sílice utilizando el eluyente descrito o por HPLC preparativa en fase reversa en una columna Hyperprep RP 18 BDS (Shandon) (8 μm, 200 mm, 250 g). Se usaron tres fases móviles (fase móvil A: 90% de acetato de amonio al 0,5% + 10% de acetonitrilo; fase móvil B: metanol y fase móvil C: acetonitrilo) para ejecutar un método de gradiente empezando con 75% de A y 25% de B con una velocidad de flujo de 40 ml/min, manteniendo durante 0.5 minutos en las mismas condiciones seguido de un aumento de la velocidad de flujo a 80 ml/min en 0.01 minutos a 50% de B y 50% de C en

41 minutos, a 100% de C en 20 minutos y manteniendo esas condiciones durante 4 minutos.

Los espectros ^1H se registraron un espectrómetro Bruker DPX 360, DPX 400 o Bruker AV-500. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto a tetrametilsilano.

5

La determinación del punto de fusión se realizó en un equipo Mettler FP62.

LCMS

10 Método general A de LCMS:

La medición de HPLC se realizó utilizando un HP 1100 de Agilent Technologies, que contaba con una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna (fijado en 40 °C, excepto para el método 4 donde la temperatura se fijó a 60 °C), un detector de arreglo de diodos (DAD) y una columna como la que se especifica en los respectivos métodos más adelante. El flujo de la columna se dividió y se envió a un detector de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La fuente de temperatura se mantuvo a 140 °C. La obtención de datos se realizó con el programa informático MassLynx-Openlynx.

15

20 Método general B de LCMS:

La medición de HPLC se realizó utilizando un módulo Agilent 1100 que contaba con una bomba, un detector de arreglo de diodos (DAD) (longitud de onda utilizada 220 nm), una columna de calefacción y una columna como la especificada en los métodos respectivo más adelante. El flujo de la columna se dividió y se envió a los equipos Agilent MSD Serie G1946C y G1956A. El detector MS se configuró con API-ES (ionización por electronebulización a presión atmosférica). Los espectros de masas se obtuvieron explorando desde 100 a 1000. El voltaje de la aguja capilar fue de 2500 V para el modo de ionización positiva y 3000 V para el modo de ionización negativa. La fragmentación del voltaje fue de 50 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo a 350 °C a un flujo de 10 l/min.

25

Método 1 de LCMS

Además del método general A de LCMS: se llevó a cabo una HPLC de fase reversa en una columna ACE-C18 (3.0 μm , 4.6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con una velocidad de flujo de 1.5 ml/min. Las condiciones de gradiente utilizadas fueron: 80% de A (solución de 0.5 g/l de acetato de amonio), 10% de B (acetonitrilo), 10% de C (metanol) a 50% de B y 50% de C en 6.5 minutos, a 100% de B a los 7 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7.5 minutos hasta los 9.0 minutos. Volumen de inyección 5 μl . Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) se obtuvieron sólo en modo de ionización positiva mediante exploración de 100 a 750 en 0.5 segundos usando un tiempo de parada de 0.1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 2.5 kV para el modo de ionización positiva y el voltaje del cono fue de 20 V. La sustancia patrón utilizada para la calibración de las masas (lock mass) fue leucina-encefalina.

35

Método 2 de LCMS:

Además del método general A de LCMS: se llevó a cabo una HPLC en fase reversa en una columna ACE-C18 (3.0 μm , 4.6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con una velocidad de flujo de 1.5 ml/min. Las condiciones de gradiente utilizadas fueron: 80% de A (solución de 0.5 g/l de acetato de amonio), 10% de B (acetonitrilo), 10% de C (metanol) a 50% de B y 50% de C en 6.5 minutos, a 100% de B a los 7 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7.5 minutos hasta los 9.0 minutos. Volumen de inyección 5 μl . Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) se obtuvieron explorando de 100 a 750 en 0.5 segundos usando un tiempo de parada de 0.3 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 2.5 kV para el modo de ionización positiva y de 2.9 kV para el modo de ionización negativa. El voltaje del cono fue de 20 V para ambos modos de ionización positiva y negativa. La sustancia patrón utilizada para la calibración de las masas (lock mass) fue leucina-encefalina.

45

50 Método 3 de LCMS

Igual al método 1 de LCMS utilizando 10 μl de volumen de inyección.

Método 4 de LCMS

Además del método general A de LCMS: se realizó una HPLC en fase reversa en un cartucho XDB-C18 (1.8 μm , 2.1 x 30 mm) de Agilent, con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Las condiciones de gradiente utilizadas fueron: 90% de A (solución de 0.5 g/l de acetato de amonio), 5% de B (acetonitrilo), 5% de C (metanol) a 50% de B y 50% de C en 6.5 minutos, a 100% de B a los 7.0 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7.5 minutos hasta los 9.0 minutos. Volumen de inyección 2 μl . Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) se obtuvieron sólo en modo de ionización positiva mediante exploración de 100 a 750 en 0.5 segundos usando un tiempo de parada de 0.1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 2.5 kV y el voltaje del cono fue de 20 V. La sustancia patrón utilizada para la calibración de las masas (lock mass) fue leucina-encefalina.

60

Método 5 de LCMS

Además del método general A de LCMS: se realizó una HPLC en fase reversa en una columna ACE-C18 (3.0 μm ,

4.6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con una velocidad de flujo de 1.5 ml/min. Las condiciones de gradiente utilizadas fueron: 80% de A (solución de 1 g/l de bicarbonato de amonio), 10% de B (acetonitrilo), 10% de C (metanol) a 50% de B y 50% de C en 6.5 minutos, a 100% de B a los 7.0 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7.5 minutos hasta los 9.0 minutos. Volumen de inyección 5 µl. Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) se obtuvieron sólo en modo de ionización positiva mediante exploración de 100 a 750 en 0.5 segundos usando un tiempo de parada de 0.1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 2.5 kV para el modo de ionización positiva y el voltaje del cono fue de 20 V. La sustancia patrón utilizada para la calibración de las masas (lock mass) fue leucina-encefalina.

10 Método 6 de LCMS

Además del método general B de LCMS: se realizó una HPLC en fase reversa en una columna de 5 µm YMC-Pack ODS-AQ, 50 x 2.0 mm con una velocidad de flujo de 0.8 ml/min. Se utilizaron 2 fases móviles (fase móvil A: agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0.05% de TFA). Primero, se mantuvo 100% de A durante 1 minuto. Después se aplicó un gradiente a 40% de A y 60% de B en 4 minutos y se mantuvo durante 2.5 minutos. Los volúmenes de inyección típicos utilizados fueron de 2 µl. La temperatura del horno fue de 50 °C. (Polaridad de MS: positiva)

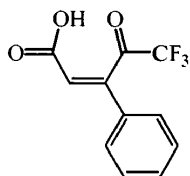
Método 7 de LCMS

Además del método general B de LCMS: se realizó una HPLC en fase reversa en una columna de 5 µm YMC-Pack ODS-AQ, 50 x 2.0 mm con una velocidad de flujo de 0.8 ml/min. Se utilizaron 2 fases móviles (fase móvil A: agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0.05% de TFA). Primero, 90% de A y 10% de B se mantuvo durante 0.8 minutos. Después se aplicó un gradiente a 20% de A y 80% de B en 3.7 minutos y se mantuvo durante 3 minutos. Los volúmenes de inyección típicos utilizados fueron de 2 µl. La temperatura del horno fue de 50 °C. (Polaridad de MS: positiva)

25

Descripción 1

Ácido 5,5,5-trifluoro-4-oxo-3-fenil-pent-2-enoico (D1)

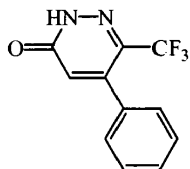


30

A una solución en agitación de anhídrido fenilmaleico (18.7 g, 0.107 mol) en acetonitrilo (180 ml) a 0 °C (baño de hielo/agua/cloruro de sodio - temperatura del baño -10 °C), se le agregó CsF (18.6 g, 0.127 mol), seguido de la adición gota a gota de CF₃SiMe₃ (18.58 ml, 0.127 mol), en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después se diluyó con éter dietílico y se extrajo con hidróxido de sodio 2 M (200 ml). La capa acuosa separada se acidificó a pH = 1 mediante adición de ácido clorhídrico concentrado. Esta mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), y el solvente se evaporó al vacío para producir D1 (22.6 g, 86%) como una mezcla de isómeros (relación 80/11 por LCMS). C₁₁H₇F₃O₃ requiere 244; encontrado 243 (M-H⁻).

40 Descripción 2

5-Fenil-6-trifluorometil-2H-piridazina-3-ona (D2)

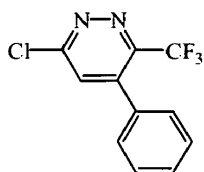


45 A una solución en agitación de ácido 5,5,5-trifluoro-4-oxo-3-fenil-pent-2-enoico (D1) (22.6 g, 0.084 mol) en una mezcla de acetonitrilo (150 ml) y ácido acético (15 ml), se le agregó hidrato de hidrazina (7.75 ml, 0.148 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y después se extrajo con ácido clorhídrico 0.5 M (150 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó al vacío para producir D2 (20.7 g, 100%) como una mezcla de isómeros (relación 75/5 por LCMS). C₁₁H₇F₃N₂O requiere 240; encontrado 239 (M-H⁻).

50

Descripción 3

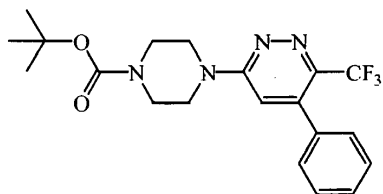
6-Cloro-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (D3)



- 5 A una solución en agitación de 5-fenil-6-trifluorometil-2H-piridazina-3-ona (D2) (20.66 g, 0.086 mol) en acetonitrilo (150 ml) se le agregó oxicloruro de fósforo (20 ml, 0.215 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de este período, la mezcla de reacción se vertió en solución saturada de carbonato ácido de sodio, hielo y diclorometano. Después se agregó más carbonato ácido de sodio sólido hasta que cesó el desprendimiento de gas. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y los solventes se evaporaron al vacío. Después el residuo crudo se filtró a través de gel de sílice, eluyendo con diclorometano, para eliminar al isómero en menor proporción. Luego de la evaporación del solvente, el producto crudo se volvió a purificar mediante cromatografía en columna (sílice; 0 - 25% de acetato de etilo/heptano) para producir D3 (7.1 g, 32%). $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{N}_2$ requiere 258; encontrado 259 (MH^+).

Descripción 4

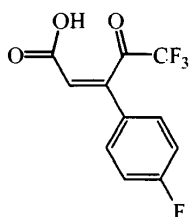
Éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-fenil-6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D4)



- 15 A una solución en agitación de 6-cloro-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (D3) (7.1 g, 0.0274 mol) y *N*-Boc-piperazina (5.62 g, 0.0302 mol) en acetonitrilo (150 ml) se le agregó diisopropiletilamina (5.1 ml, 0.0302 mol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 20 min, bajo irradiación de microondas. Luego de este período, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y los solventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice; 20% de acetato de etilo en heptano, seguido de 10% de acetato de etilo en diclorometano). Después de la evaporación del solvente, el producto bruto se cristalizó de heptano para producir D4 (10.4 g, 93%). $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ requiere 408; encontrado 409 (MH^+).

25 Descripción 5

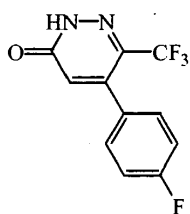
Ácido 5,5,5-trifluoro-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-pent-2-enoico (D5)



- 30 A una solución en agitación de anhídrido 4-fluorofenilmaleico (1,42 g, 7.39 mmol) (preparado por procedimientos similares a los descritos en Dean, W. D.; Bum, D. M. J. Org. Chem 1993, 58, 7916-7917) en acetonitrilo (15 ml) a 0 °C (baño de hielo/agua/cloruro de sodio - temperatura del baño -10 °C), se le agregó CsF (1.1 g, 7.39 mmol), seguido de la adición gota a gota de CF_3SiMe_3 (1 ml, 7.39 mmol), en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, luego se diluyó con éter dietílico y se extrajo con hidróxido de sodio 2 M (200 ml). La capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se acidificó a pH = 1 mediante adición de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), y el solvente se evaporó al vacío para producir D5 (1.4 g, 72%) como una mezcla de isómeros. $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_4\text{O}_3$ requiere 262; encontrado 261 (M-H^-).

Descripción 6

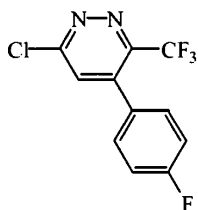
- 40 5-(4-Fluorofenil)-6-trifluorometil-2H-piridazina-3-ona (D6)



5 A una solución en agitación de ácido 5,5,5-trifluoro-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-pent-2-enoico (D5) (1.4 g, 5.3 mmol) en una mezcla de etanol (10 ml) y ácido acético (1 ml), se le agregó hidrato de hidrazina (0.49 ml, 9.33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y después se extrajo con ácido clorhídrico 0.5 M (150 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y el solvente se evaporó al vacío para dar D6 (0.96 g, 70%) como una mezcla de isómeros. $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$ requiere 258; encontrado 259 (MH^+).

10 Descripción 7

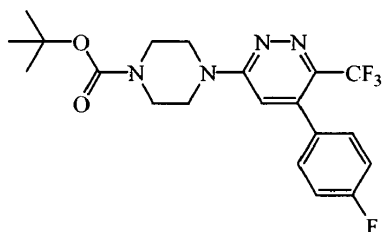
6-Cloro-4-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-piridazina (D7)



15 A una solución en agitación de 5-(4-fluorofenil)-6-trifluorometil-2H-piridazina-3-ona (D6) (0.96 g, 3.7 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le agregó oxocloruro de fósforo (0.866 ml, 9.3 mmol) y la reacción se agitó a 180 °C durante 30 min., bajo irradiación de microondas. Después de este período, la mezcla de reacción se vertió en solución saturada de carbonato ácido de sodio, hielo y diclorometano. Después se agregó más carbonato ácido de sodio sólido hasta que cesó el desprendimiento de gas. Después la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y los solventes se evaporaron al vacío para producir D7 (0.81 g, 79%). Se detectaron sólo trazas del isómero no deseado después del desarrollo $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{ClF}_4\text{N}_2$ requiere 276; encontrado 277 (MH^+).

25 Descripción 8

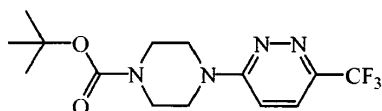
Éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (D8)



30 A una solución en agitación de 6-cloro-4-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-piridazina (D7) (0.81 g, 2.93 mmol) y *N*-Boc-piperazina (0.818 g, 4.39 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le agregó diisopropiletilamina (1 ml, 5.9 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min, bajo irradiación de microondas. Luego de este período, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y los solventes se evaporaron al vacío para dar D8 (1.27 g, 62%). $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$ requiere 426; encontrado 427 (MH^+).

35 Descripción 9

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D9)

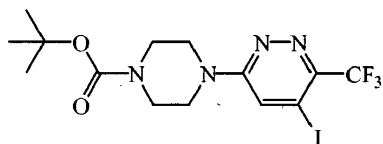


40 Una mezcla de 6-cloro-3-trifluorometilpiridazina (0.666 g, 5.09 mmol) (preparada siguiendo el procedimiento descrito en Goodman, A.J.; Stanforth, S.P; Tarbit B. Tetrahedron 1999, 55, 15067-15070), *N*-Boc-piperazina (1.138 g, 6.11 mmol) y diisopropiletilamina (1.95 ml, 1.12 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 180 °C durante 30 min, bajo

irradiación de microondas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/acetato de etilo) para producir D9 (1.67 g, 99%) como un sólido amarillo. $C_{14}H_{19}F_3N_4O_2$ requiere 332; encontrado 333 (MH^+).

5 Descripción 10

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-yodo-6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D10)

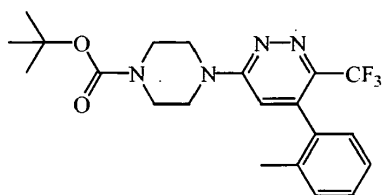


10 A una mezcla de butilitio (2.5 M en hexanos) (6.31 ml, 15.79 mmol) en tetrahidrofurano (125 ml) a 0 °C, se le agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (3.808 ml, 22.56 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió a -78 °C y después se le agregó una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D9) (2.5 g, 7.52 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C antes de agregar una solución de yodo (2.29 g, 9.024 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml).
15 La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después se diluyó con una solución al 10% de ácido acético en tetrahidrofurano. Después se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se precipitó de éter dietílico para producir D10 (2.81 g, 82%) como un sólido amarillo claro. $C_{14}H_{18}F_3IN_4O_2$ requiere 458; encontrado 459 (MH^+).

20

Descripción 11

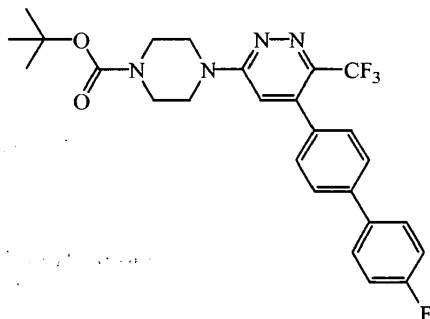
Éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(2-tolil)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (D11)



25 Una mezcla del éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-yodo-6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D10) (0.20 g, 0.436 mmol), ácido *o*-tolilborónico (0.071 g, 0.523 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II), diclorometano (0.022 g, 0.026 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.015 g, 0.026 mmol) y fosfato de potasio (0.138 g, 0.654 mmol) en dioxano (8.5 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h y después a 110 °C durante 2 días.
30 Después la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierras diatómicas y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/metanol 70/30) para producir D11 (0.089 g, 48%) como un sólido amarillo. $C_{21}H_{25}F_3N_4O_2$ requiere 422; encontrado 423 (MH^+).

Descripción 12

35 Éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(4'-fluorobifenil-4-il)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (D12)



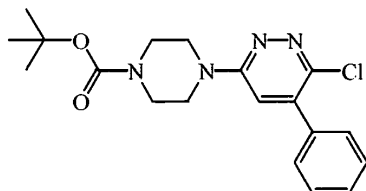
40 Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(4-bromofenil)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (0.2 g, 0.41 mmol) (preparado por procedimientos similares a los descritos para D8), ácido 4-fluorobenzenoborónico (0.069 g, 0.49 mmol), *trans*-Pd(OAc)₂(Cy₂NH)₂ (0.015 g, 0.026 mmol), preparado por el procedimiento siguiente descrito en Tao, B.; Boykin, D.W. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 7993-7996, y fosfato de potasio (0.261 g, 1.23 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó después con

diclorometano y se extrajo con una solución saturada de carbonato de sodio. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el solvente se evaporó al vacío. Después el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/heptano 3:7 a 10:0). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para producir D12 (0.115 g, 56%). $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$ requiere 502; encontrado 503 (MH^+).

5

Descripción 13

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-cloro-5-fenil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D13)



10

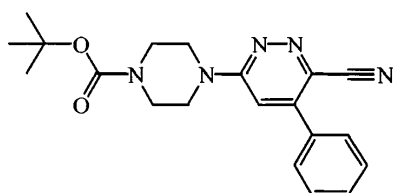
Una mezcla de 3,6-dicloro-4-fenil-piridazina (0.41 g, 1.82 mmol), preparada siguiendo el procedimiento descrito en WO-2005/013907, *N*-Boc-piperazina (0.509 g, 2.73 mmol) y diisopropiletilamina (0.634 ml, 3.64 mmol) en acetonitrilo (7.5 ml) se agitó a 180 °C durante 40 min, bajo irradiación de microondas y después durante otros 30 min. Luego de este período, se agregaron cantidades adicionales de diisopropiletilamina (0.1 ml, 0.57 mmol) y *N*-Boc-piperazina (0.1 g, 0.54 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 180 °C durante 40 min. El solvente se evaporó al vacío y luego se agregaron diclorometano y una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se evaporó al vacío. Después el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano y heptano/acetato de etilo 8:2 a 7:3). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para producir D13 (0.137 g, 20%) como un sólido blanco. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2$ requiere 374; encontrado 375 (MH^+).

15

20

Descripción 14

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-ciano-5-fenil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D14)



25

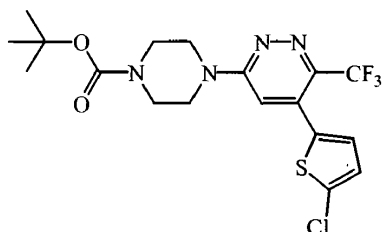
A una mezcla de cianuro de zinc (0.077 g, 0.66 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.1 g, 0.09 mmol) se le agregó una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-cloro-5-fenil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D13) (0.137 g, 0.36 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3.5 ml). La mezcla resultante se agitó a 160 °C durante 30 min, bajo irradiación de microondas. El solvente se evaporó al vacío para producir D14 (0.133 g, cuant.). $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ requiere 365; encontrado 366 (MH^+).

30

Descripción 15

Éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (D15)

35



40

Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-yodo-6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D10) (0.20 g, 0.436 mmol), ácido 5-clorotiofeno-2-borónico (0.082 g, 0.51 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.024 g, 0.021 mmol) y carbonato de sodio (0.103 g, 0.96 mmol) en dimetoxietano (3 ml) y agua (0.75 ml) se agitó en un tubo sellado a 110 °C durante 16 h. Después la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierras diatómicas y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/amoniaco al 10% en metanol (7 M) en diclorometano 97/3) para producir D15 (0.152 g, 67%) como un jarabe amarillo. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ requiere 448; encontrado 449 (MH^+).

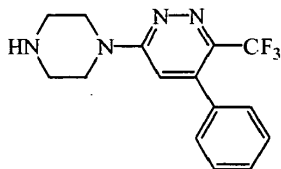
45

Ejemplos

Ejemplo 1

4-Fenil-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E1)

5



10 A una solución de éster tert-butílico del ácido 4-(5-fenil-6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D4) (1.8 g, 0.0044 mol) en metanol (125 ml) se le agregó resina de intercambio iónico Amberlyst® 15, forma ácida (4.1 mmol/g) (5.3 g, 0.022 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego de este período, la mezcla se filtró y después se le agregó una solución saturada de amoníaco en metanol. La mezcla se agitó durante 1 h, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El producto crudo se cristalizó de éter/heptano para producir E1 (1.3 g, 96%). C₁₅H₁₅F₃N₄ requiere 308; encontrado 309 (MH⁺).

15 Punto de fusión (éter/heptano): 130.7 °C

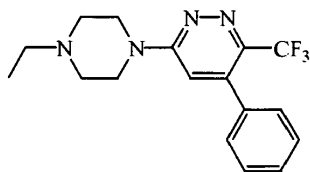
¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm: 1.71 (bs, 1 H), 3.01 (t, *J*=5.20 Hz, 4 H), 3.77 (t, *J*=5.20 Hz, 4 H), 6.71 (s, 1 H), 7.29 - 7.37 (m, 2 H), 7.42 - 7.49 (m, 3 H).

20 ¹³C NMR (126 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm: 45.72 (s, 2 CH₂), 45.76 (s, 2 CH₂), 112.73 (s, CH), 122.48 (q, *J* = 581 Hz, C), 128.19 (s, CH), 128.36 (s, 2 CH), 129.01 (s, CH), 135.66 (s, C), 140.55 (s, C), 141.03 (s, C), 160.22 (s, C).

Ejemplo 2

6-(4-Etilpiperazin-1-il)-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (E2)

25



30 A una mezcla de 4-fenil-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E1) (0.15 g, 0.49 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se le agregó acetaldehído (55 ml, 0.97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y después se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.154 g, 0.73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se le agregaron más acetaldehído (55 ml, 0.97 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.154 g, 0.73 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego se le agregó diclorometano y la mezcla se extrajo con una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo/amoníaco al 10% en metanol (7 M) en diclorometano 10:0 a 8:2). Se recogieron las fracciones deseadas, el solvente se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en acetonitrilo y se convirtió en su sal del ácido clorhídrico mediante adición de una solución saturada de ácido clorhídrico en éter dietílico. El sólido blanco obtenido se filtró y se secó produciéndose E2 (0.039 g, 21%). C₁₇H₁₉F₃N₄·HCl ; la base libre requiere 336; encontrado 337 (MH⁺).

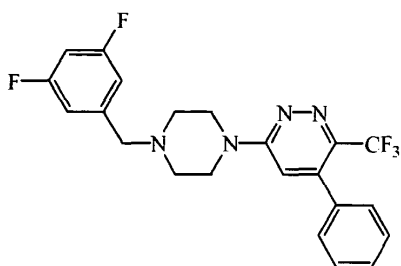
40 Punto de fusión: 281.9 °C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1.28 (t, *J*=7.22 Hz, 3 H), 2.98 - 3.22 (m, 4 H), 3.48 - 3.64 (m, 4 H), 4.73 (d, *J*=113.58 Hz, 2 H), 7.32 - 7.46 (m, 3 H), 7.46 - 7.60 (m, 3 H), 11.26 (br. s., 1H).

45

Ejemplo 3

6-[4-(3,5-Difluorobencil)piperazin-1-il]-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (E3)



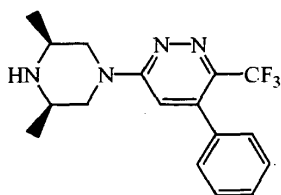
Una mezcla de 4-fenil-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E1) (0.050 g, 0.16 mmol), bromuro de 3,5-difluorobencilo (0.031 ml, 0.24 mmol) y diisopropiletilamina (0.056 ml, 0.32 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a 100 °C durante 10 min, bajo irradiación de microondas. El solvente se evaporó al vacío y después, se le agregaron diclorometano y cloruro de amonio (solución acuosa al 10%). La mezcla se filtró a través de un cartucho de tierras diatomeas. Después el solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por CC-TLC (cromatografía en capa fina circular centrífuga) en un chromatotron (una cromatografía en capa fina preparativa, radial, acelerada centrífugamente). El producto crudo se cristalizó de éter dietílico/heptano para producir E3 (0.037 g, 52%) como un sólido. $C_{22}H_{19}F_5N_4$ requiere 434; encontrado 435 (MH^+).

Punto de fusión: 138.8 °C

1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm: 2.56 - 2.62 (m, 4 H), 3.54 (s, 2 H), 3.78 - 3.85 (m, 4 H), 6.72 (tt, $J=8.91, 2.28$ Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.86 - 6.95 (m, 2 H), 7.28-7.35 (m, 2 H), 7.41 - 7.51 (m, 3 H)Ejemplo 5

Ejemplo 4

cis-6-(3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (E4)



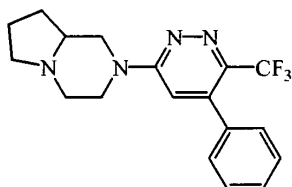
Una mezcla de 6-cloro-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (D3) (0.15 g, 0.58 mmol), 2,6-cis-dimetilpiperazina (0.097 g, 0.87 mmol) y diisopropiletilamina (0.202 ml, 1.16 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 180 °C durante 30 min, bajo irradiación de microondas. El solvente se evaporó al vacío y después se le agregaron diclorometano y una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; amoníaco al 1-3% en metanol (7 M)/diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío.work-up. El producto así obtenido se trató con una solución de ácido clorhídrico en éter dietílico (2 M) para producir la sal correspondiente E4 (0.058 g, 27%; cis) como un sólido marrón pálido. $C_{17}H_{19}F_3N_4.HCl$; la base libre requiere 336; encontrado 337 (MH^+).

Punto de fusión (éter): 285.4 °C

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.32 (d, $J=6.63$ Hz, 6 H), 3.08 (dd, $J=13.99, 11.51$ Hz, 2 H), 3.30 - 3.41 (m, 2 H), 4.76 (d, $J=13.27$ Hz, 2 H), 7.36 - 7.43 (m, 3 H), 7.49 - 7.55 (m, 3 H), 9.16 - 9.27 (m, 1 H), 9.60 (d, $J=9.74$ Hz, 1 H)

Ejemplo 5

2-(5-Fenil-6-trifluorometil-piridazin-3-il)-octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina (E5)



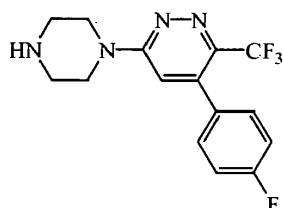
Una mezcla de 6-cloro-4-fenil-3-trifluorometil-piridazina (D3) (0.10 g, 0.39 mmol), octahidro-pirrol(1,2-a)pirazina, mezcla racémica, (0.053 g, 0.42 mmol) y diisopropiletilamina (0.103 ml, 0.585 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 150 °C durante 30 min, bajo irradiación de microondas. Después la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano

(25 ml) y se extrajo con una solución saturada de carbonato de sodio (12 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el solvente se evaporó al vacío. Después el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; amoniaco al 0-2.5% en metanol (7 M)/diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío. work-up. El residuo se precipitó de acetonitrilo/heptano. El producto obtenido se trató con una solución de ácido clorhídrico en éter dietílico (2 M) para producir la sal correspondiente E5 (0.081 g, 54%) como un sólido blanco. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4 \cdot \text{HCl}$; la base libre requiere 348; encontrado 349 (MH^+).

Punto de fusión: 104.2 °C

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.71 - 2.25 (m, 3.5 H), 2.88 - 3.01 (m, 0.5 H), 3.06 - 3.19 (m, 0.5 H), 3.19 - 3.60 (m, 4.5 H), 3.65 (d, $J=11.85$ Hz, 0.5 H), 3.83 - 3.98 (m, 2 H), 4.26 - 4.37 (m, 0.5 H), 4.86 (d, $J=14.16$ Hz, 0.5 H), 5.00 (d, $J=13.29$ Hz, 0.5 H), 7.28 (s, 0.5 H), 7.37 - 7.46 (m, 2.5 H), 7.47 - 7.57 (m, 3 H), 11.74 (s, 0.5 H), 11.87 (s, 0.5 H).

Ejemplo 6
4-(4-Fluorofenil)-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E6)

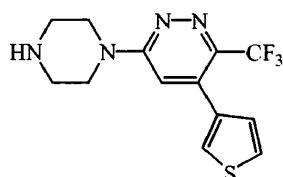


A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (D8) (1.25 g, 2.93 mmol) en metanol (50 ml) se le agregó resina de intercambio iónico Amberlyst® 15, forma ácida (4.1 mmol/g) (3.6 g, 14.64 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego de este período, la mezcla se filtró y después se le agregó una solución saturada de amoniaco en metanol. La mezcla se agitó durante 1 h, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para producir E6 (0.507 g, 53%). $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_4$ requiere 326; encontrado 327 (MH^+).

Punto de fusión: 137.4 °C

^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm: 1.67 (br. s., 1 H), 2.99 - 3.05 (m, 4 H), 3.74 - 3.82 (m, 4 H), 6.68 (s, 1 H), 7.15 (t, $J=8.71$ Hz, 2 H), 7.31 (dd, $J=8.50, 5.39$ Hz, 2 H).

Ejemplo 7
6-Piperazin-1-il-4-tiofen-3-il-3-trifluorometil-piridazina (E7)

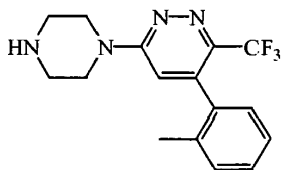


A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(3-tienil)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (0.074 g, 0.18 mmol), preparada por procedimientos similares a los descritos para D8, en metanol (5 ml) se le agregó resina de intercambio iónico Amberlyst® 15, forma ácida (4.1 mmol/g) (0.218 g, 0.89 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego de este período, la mezcla se filtró y después se le agregó una solución saturada de amoniaco en metanol. La mezcla se agitó durante 1 h, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El producto crudo se cristalizó de éter/heptano para producir E7 (0.049 g, 87%). $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ requiere 314; encontrado 315 (MH^+).

Punto de fusión (éter/heptano): 244.3 °C

^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm: 1.68 (br. s., 1 H), 2.98 - 3.05 (m, 4 H), 3.73 - 3.81 (m, 4 H), 6.78 (s, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 1 H), 7.36 - 7.45 (m, 2 H).

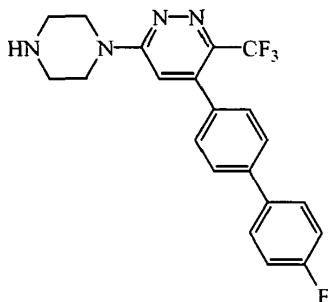
Ejemplo 8
6-Piperazin-1-il-4-*o*-tolil-3-trifluorometil-piridazina (E8)



5 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(2-tolil)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (D11) (0.089 g, 0.21 mmol) en metanol (7 ml) se le agregó resina de intercambio iónico Amberlyst® 15, forma ácida (4.1 mmol/g) (0.257 g, 1.05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego de este período, la mezcla se filtró y después se le agregó una solución saturada de amoníaco en metanol. La mezcla se agitó durante 1 h, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC y las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir E8 (0.026 g, 50%) como un sólido blanco. C₁₆H₁₇F₃N₄ requiere 322; encontrado 323 (MH⁺).

10 [0118] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 2.05 (s, 3 H), 2.74 - 2.83 (m, 4 H), 3.37 (br. s., 1 H), 3.62 - 3.72 (m, 4 H), 7.15 (t, *J* = 3.63 Hz, 2 H), 7.26 (td, *J* = 7.26, 1.66 Hz, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 2 H).

15 Ejemplo 9
4-(4'-Fluorobifenil-4-il)-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E9)

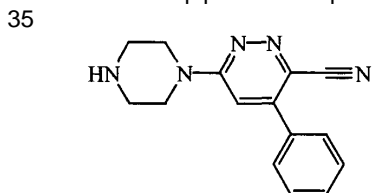


20 Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(4'-fluorobifenil-4-il)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (D12) (0.115 g, 0.23 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) en diclorometano (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se evaporó al vacío y después se le agregaron diclorometano y una solución saturada de carbonato de sodio. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el solvente se evaporó al vacío. Después el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; amoníaco al 1-3% en metanol (7 M)/diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para producir E9 (0.084 g, 91%). C₂₁H₁₈F₄N₄ requiere 402; encontrado 403 (MH⁺).

Punto de fusión: 161.9 °C

30 ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm: 1.72 (br. s., 1 H), 2.99 - 3.05 (m, 4 H), 3.75 - 3.82 (m, 4 H), 6.74 (s, 1 H), 7.13 - 7.20 (m, 2 H), 7.40 (d, *J*=8.29 Hz, 2 H), 7.57 - 7.64 (m, 4H).

Ejemplo 10
4-Fenil-6-piperazin-1-il-piridazina-3-carbonitrilo (E10)



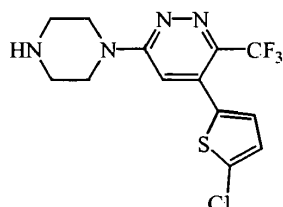
40 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-ciano-5-fenil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (D14) (0.133 g, 0.37 mmol) en metanol (10 ml) se le agregó resina de intercambio iónico Amberlyst® 15, forma ácida (4.1 mmol/g) (1.3 g, 5.3 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego de este período, la mezcla se filtró y después se le agregó una solución saturada de amoníaco en metanol. La mezcla se agitó durante 1 h, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para producir E10 (0.06989 g, 72%) como un sólido blanco. C₁₅H₁₅N₅ requiere 265; encontrado 266 (MH⁺).

Punto de fusión: 271.6 °C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 2.77 - 2.84 (m, 4 H), 3.34 (br. s., 1 H), 3.71 - 3.80 (m, 4 H), 7.29 (s, 1 H), 7.5Ejemplo 27m, 3 H), 7.66 - 7.72 (m, 2 H).

Ejemplo 27

4-(5-Cloro-tiofen-2-il)-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E27)



10

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-6-trifluorometil-piridazin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (D15) (0.114 g, 0.25 mmol) en metanol (10 ml) se le agregó resina de intercambio iónico Amberlyst® 15, forma ácida (4.1 mmol/g) (0.305 g, 1.25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego de este período, la mezcla se filtró y después se le agregó una solución saturada de amoníaco en metanol. La mezcla se agitó durante 1 h, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. Después el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; amoníaco al 3% en metanol (7 M)/diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío.work-up. El producto crudo se disolvió en una solución 2 M de ácido clorhídrico en éter dietílico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se evaporó al vacío. El sólido obtenido se trituró en éter dietílico para producir E27 (0.062 g, 87%). C₁₃H₁₂ClF₃N₄S requiere 348; encontrado 349 (MH⁺).

15

20

Punto de fusión: se descompone

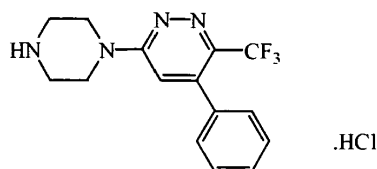
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.24 (br. s., 4 H) 4.07 (d, *J*=5.2 Hz, 4 H) 7.23 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H) 7.26 (d, *J*=3.8 Hz 1 H) 7.41 (s, 1 H) 9.45 (br. s., 2 H).

25

Ejemplo 40

Monoclorhidrato de 4-fenil-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina (E40)

30



35

A una solución de E1 (16 g, 51.90 mmol) en 2-butanona (400 ml) calentada a 50 °C se le agregó gota a gota ácido clorhídrico en 2-propanol (6 N, 51.90 mmol). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 90 minutos y después se agitó durante 2 horas a 50 °C y luego toda la noche a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron al vacío a 45 °C, para producir E40 (10.4 g, 58%).

Punto de fusión: >185 °C (se descompone)

Los ejemplos siguientes (E11 - E19) se prepararon por procedimientos similares a los descritos para el ejemplo (E6). El ejemplo (E20) se preparó mediante desprotección de la descripción (D13) según un procedimiento análogo al

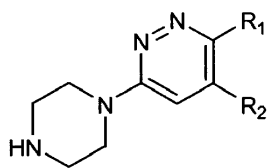
40

informado para el ejemplo (E1). El ejemplo (E28) se preparó análogamente a (E27) pero usando carbonato de potasio como base y 1,4-dioxano como solvente. Los ejemplos (E29) (tolueno/etanol/H₂O), (E30) (tolueno/etanol/H₂O), (E31) (1,4-dioxano/H₂O), (E32) (1,4-dioxano/H₂O), (E33) (1,4-dioxano/H₂O), (E34) (1,4-dioxano/H₂O) y (E35) (1,4-dioxano/H₂O) se prepararon según procedimientos similares a los descritos para el ejemplo (E27) pero usando los solventes especificados para cada caso, respectivamente. Los ejemplos (E18, E27, E28, E31, E32, E33 y E34) se aislaron como sales de ácido clorhídrico.

45

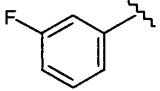
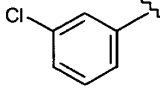
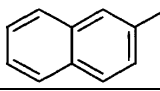
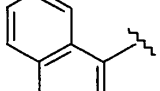
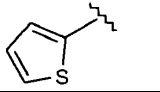
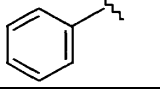
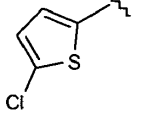
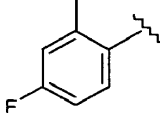
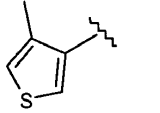
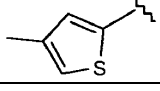
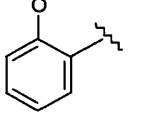
El valor de la columna PM de la base libre, es la masa exacta calculada usando las masas exactas de los isótopos más abundantes.

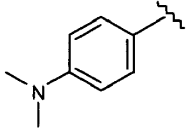
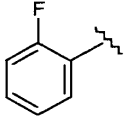
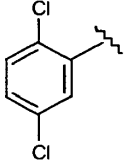
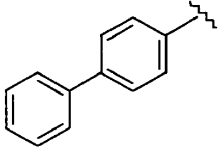
50



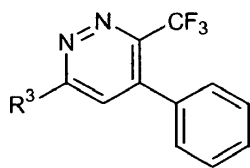
Ej.	R ¹	R ²	Punto de fusión (°C)	Fórmula molecular	PM de la base libre	MH+	TR (min)	Método de LCMS
E1	CF ₃		130.7	C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₄	308	309	3.13	1
E6	CF ₃		137.4	C ₁₅ H ₁₄ F ₄ N ₄	326	327	3.39	1
E7	CF ₃		244.3	C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₄ S	314	315	2.92	1
E8	CF ₃		ND	C ₁₆ H ₁₇ F ₃ N ₄	322	323	3.37	2
E9	CF ₃		161.9	C ₂₁ H ₁₈ F ₄ N ₄	402	403	4.65	1
E10	CN		271.6	C ₁₅ H ₁₅ N ₅	265	266	2.07	1
E11	CF ₃		110.6	C ₁₆ H ₁₇ F ₃ N ₄	322	323	3.67	1
E12	CF ₃		198.2	C ₁₅ H ₁₄ ClF ₃ N ₄	342	343	3.74	1
E13	CF ₃		ND	C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₄ O	324	325	2.26	1
E14	CF ₃		138.2	C ₁₅ H ₁₄ BrF ₃ N ₄	386	387	3.99	1

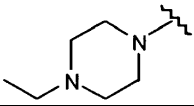
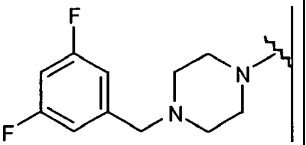
ES 2 392 470 T3

Ej.	R ¹	R ²	Punto de fusión (°C)	Fórmula molecular	PM de la base libre	MH+	TR (min)	Método de LCMS
E15	CF ₃		144.7	C ₁₅ H ₁₄ F ₄ N ₄	326	327	3.32	3
E16	CF ₃		178.8	C ₁₅ H ₁₄ ClF ₃ N ₄	342	343	3.66	1
E17	CF ₃		128.1	C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₄	358	359	4.01	1
E18	CF ₃		281.8	C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₄ ·HCl	358	359	3.75	1
E19	CF ₃		112.6	C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₄ S	314	315	2.83	1
E20	Cl		173.9	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₄	274	275	2.29	4
E27	CF ₃		se descompone	C ₁₃ H ₁₂ ClF ₃ N ₄ S·HCl	348	349	3.55	4
E28	CF ₃		se descompone	C ₁₆ H ₁₆ F ₄ N ₄ ·HCl	340	341	3.39	4
E29	CF ₃		101.0	C ₁₄ H ₁₅ F ₃ N ₄ S	328	329	3.07	4
E30	CF ₃		98.1	C ₁₄ H ₁₅ F ₃ N ₄ S	328	329	3.30	4
E31	CF ₃		287.7	C ₁₆ H ₁₇ F ₃ N ₄ O·HCl	338	339	4.39	6


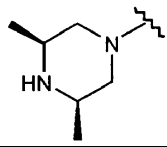
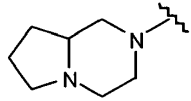
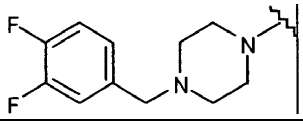
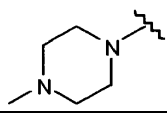
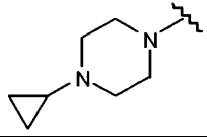
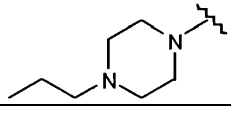
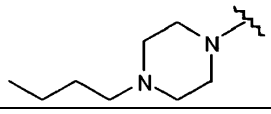
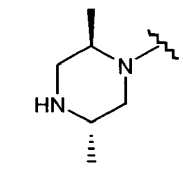
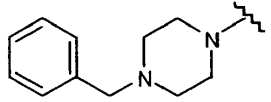
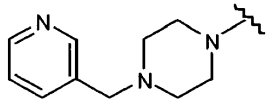
Ej.	R ¹	R ²	Punto de fusión (°C)	Fórmula molecular	PM de la base libre	MH+	TR (min)	Método de LCMS
E32	CF ₃		198.7	C ₁₇ H ₂₀ F ₃ N ₅ ·HCl	351	352	4.13	6
E33	CF ₃		se descompone	C ₁₅ H ₁₄ F ₄ N ₄ ·HCl	326	327	4.41	6
E34	CF ₃		286.3	C ₁₅ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ ·HCl	376	377	4.83	6
E35	CF ₃		199.1	C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₄	384	385	4.00	7


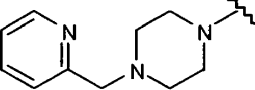
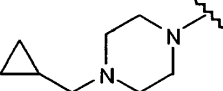
5 El ejemplo (E21) se preparó por un procedimiento similar al descrito para (E3), los ejemplos (E22, E24 y E25) se prepararon por procedimientos similares a los descritos para (E2), (E23) se preparó a partir de (E1) por aminación reductora con (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano siguiendo el procedimiento descrito en Gillasp, M.L.; Lefker, B.A; Hada, W.A.; Hoover, D.J. Tetrahedron Letters 1995, 36, 7399-7402, E(26) se preparó por un procedimiento similar al descrito para (E4) y los ejemplos (E36, E37, E38 y E39) se prepararon por procedimientos similares a (E2) pero usando la sal de ácido clorhídrico de E1 como material de partida, diclorometano como solvente y trietilamina, respectivamente. Los ejemplos (E2), (E4), (E5), (E22) y (E26) se aislaron como sales de ácido clorhídrico. Los ejemplos (E5) y (E26) (trans) se obtuvieron como mezclas racémicas.



Ej.	R ³	Punto de fusión (°C)	Fórmula molecular	PM de la base libre	MH+	TR (min)	Método de LCMS
E2		281.9	C ₁₇ H ₁₉ F ₃ N ₄ ·HCl	336	337	4.23	1
E3		138.8	C ₂₂ H ₁₉ F ₅ N ₄	434	435	5.57	1

ES 2 392 470 T3

Ej.	R^3 	Punto de fusión (°C)	Fórmula molecular	PM de la base libre	MH+	TR (min)	Método de LCMS
E4		285.4	$C_{17}H_{19}F_3N_4 \cdot HCl$	336	337	4.05	5
E5		104.2	$C_{18}H_{19}F_3N_4 \cdot HCl$	348	349	4.38	1
E21		185.1	$C_{22}H_{19}F_5N_4$	434	435	5.49	1
E22		163.3	$C_{16}H_{17}F_3N_4 \cdot HCl$	322	323	3.95	1
E23		152.0	$C_{18}H_{19}F_3N_4$	348	349	4.75	1
E24		129.8	$C_{18}H_{21}F_3N_4$	350	351	4.64	4
E25		162.9	$C_{19}H_{23}F_3N_4$	364	365	5.05	4
E26	 MIXTURE OF TRANS	273.0	$C_{17}H_{19}F_3N_4 \cdot HCl$	336	337	3.99	5
E36		ND	$C_{12}H_{21}F_3N_4$	398	399	3.83	7
E37		ND	$C_{21}H_{20}F_3N_5$	399	400	4.49	6

Ej.	R^3 	Punto de fusión (°C)	Fórmula molecular	PM de la base libre	MH+	TR (min)	Método de LCMS
E38		ND	C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N ₅	399	400	4.77	6
E39		ND	C ₁₉ H ₂₁ F ₃ N ₄	362	363	4.69	6

Farmacología

Ensayo *in vitro* de afinidad de unión al receptor D2_L humano.

- 5 Se descongelaron membranas congeladas de células CHO transfectadas con el receptor de dopamina D2L humano, se homogeneizaron brevemente utilizando un homogeneizador Ultra-Turrax T25 y se diluyeron en tampón de ensayo Tris-HCl que contenía NaCl, CaCl₂, MgCl₂, KCl (50, 120, 2, 1 y 5 mM respectivamente, ajustado a pH 7.7 con HCl) hasta una concentración de proteína adecuada, optimizada para unión específica y no específica. El radioligando [³H]espiperona (NEN, actividad específica ~70 Ci/mmol) se diluyó en tampón de ensayo hasta una concentración de 2 nmol/L. El radioligando preparado (50 µl), junto con 50 µl de DMSO al 10% de control, butaclamol (concentración final de 10⁻⁶ mol/l) o compuesto de interés, se incubaron después (30 min, 37 °C) con 400 µl de la solución de membranas preparada. La actividad de unión a la membrana se filtró a través de una recolectora Packard Filtermate en placas GF/B Unifilter y se lavó con tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7.7; 6 x 0.5 ml) helado. Se permitió que los filtros se secaran antes de agregar el líquido de centelleo y realizar el recuento en un contador de centelleo Topcount. El porcentaje de unión específica y las curvas de competición de unión se calcularon usando el programa informático S-Plus (Insightful). La mayoría de los compuestos tuvo un valor de pCl₅₀ >5.0.

Disociación rápida

- 20 Los compuestos con una Cl₅₀ menor de 10 µM se probaron en un ensayo indirecto, adaptado 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 los compuestos a una concentración de 4 veces su Cl₅₀ primero durante una hora con membranas celulares con receptor D2L humano en un volumen de 2 ml a 25 °C, luego se filtraron a través de un filtro de fibra de vidrio con aspiración mediante un multividor de 40 pocillos. Inmediatamente después, se liberó el vacío. Se agregó 0.4 ml del tampón precalentado (25 °C) que contenía [³H]espiperona 1 nM sobre el filtro en el transcurso de 5 minutos. La incubación se detuvo por iniciación de vacío y enjuague inmediato con 2 x 5 ml de tampón helado. Se midió la radioactividad unida al filtro en un espectrómetro de centelleo líquido. El principio del ensayo se basa en la suposición de que cuanto más rápido se disocia un compuesto del receptor D2, más rápido se une la [³H]espiperona al receptor D2. Por ejemplo, cuando se incuban los receptores D2 con clozapina a una concentración de 1850 nM (4 x Cl₅₀), la unión de la [³H]espiperona es equivalente a 60-70% de su capacidad de unión total (medida en ausencia de fármaco) luego de 5 min de incubación en el filtro. Cuando se incubaba con otros antipsicóticos, la unión de la [³H]espiperona varía entre 20 y 50%. Puesto que la clozapina se incluyó en cada corrida de filtración, los compuestos de prueba se consideraron antagonistas de D2 que se disocian rápidamente de éste si se disociaban tanto o más rápido que la clozapina. La mayoría de los compuestos probados tuvo una velocidad de disociación mayor que la de la clozapina, es decir >50%.

35 Ensayo *in vitro* de afinidad de unión al receptor D3 humano.

- 40 Se descongelaron membranas congeladas de células CHO transfectadas con el receptor de dopamina D3 humano, se homogeneizaron brevemente utilizando un homogeneizador Ultra-Turrax T25 y se diluyeron en tampón de ensayo Tris-HCl 50 mM que contenía NaCl 120 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, KCl 5 mM y BSA al 0.1% (ajustado a pH 7.4 con HCl) hasta una concentración de proteína adecuada, optimizada para unión específica y no específica. El radioligando [¹²⁵I]Yodosulprida (Amersham, actividad específica ~2000 Ci/mmol) se diluyó en tampón de ensayo hasta una concentración de 2 nM. El radioligando preparado (20 µl), junto con 40 µl de DMSO al 10% de control, risperidona (concentración final de 10⁻⁶ M) o compuesto de interés, se incubaron después con 70 µl de la solución de membranas preparada y 70 µl de perlas de PVT recubiertas con WGA (concentración final 0.25 mg/pocillo). Después de agitar durante 24 horas a TA las placas se contaron en un contador de centelleo Topcount™. El porcentaje de unión específica y las curvas de competición de unión se calcularon usando el programa informático S-Plus (Insightful).

Afinidad de unión al receptor 5HT6 humano, *in vitro*

- 50 Se descongelaron membranas congeladas de células HEK transfectadas con el receptor de serotonina 5HT6 humano, se homogeneizaron brevemente utilizando un homogeneizador Ultra-Turrax T25 y se diluyeron en tampón

ES 2 392 470 T3

de ensayo Tris-HCl 50 mM que contenía MgCl₂ 10 mM, EDTA 1mM y Pargilina 10 μM (ajustado a pH 7.4 con HCl) hasta una concentración de proteína adecuada, optimizada para unión específica y no específica. El radioligando [³H]ácido lisérgico dietilamida (Perkin Elmer, actividad específica ~80 Ci/mmol) se diluyó en tampón de ensayo hasta una concentración de 20 nM. El radioligando (20 μl), junto con 40 μl de DMSO al 10% de control, metiotepina (concentración final de 10⁻⁵ M) o compuesto de interés, se incubaron después con 70 μl de la solución de membranas preparada y 70 μl de perlas de PVT recubiertas con WGA (concentración final 0.25 mg/pocillo). Después de agitar durante 24 horas a TA las placas se contaron en un contador de centelleo Topcount™. El porcentaje de unión específica y las curvas de competición de unión se calcularon usando el programa informático S-Plus (Insightful).

5

10

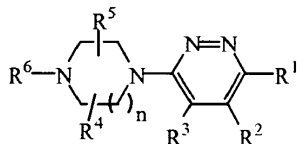
Ej.	Unión a D2 _L pCl ₅₀	Disociación de D2	Unión a 5-HT6 pCl ₅₀	Unión a D3 pCl ₅₀
E20	5.85	N/D	5.36	6.82
E21	5.70	N/D	>5	5.83
E1	5.96	75%	6.23	7.18
E3	6.21	N/D	>5	<5
E6	6.43	55%	6.67	7.44
E13	5.29	N/D	5.45	<5
E4	5.42	N/D	5.07	< 5
E26	5.22	N/D	5.64	<5
E14	5.39	N/D	5.37	< 5
E11	5.90	N/D	6.13	7.05
E7	6.06	81%	5.81	< 5
E10	5.25	86%	5.34	< 5
E15	5.24	N/D	5.81	6.2
E22	6.11	79%	5.90	7.41
E2	6.69	80.5%	5.50	7.60
E12	5.44	N/D	5.76	6.46
E23	5.73	N/D	<5	6.56
E16	5.32	N/D	6.61	6.26
E17	5.10	N/D	6.36	6.40
E19	5.86	N/D	5.71	6.83
E18	5.11	N/D	6.80	<5
E8	6.00	78.5%	6.58	< 5
E9	6.10	48%	5.74	7.32
E5	5.90	84%	5.99	<5
E25	7.16	47%	5.57	8.58
E24	7.17	N/D	5.27	<5
E27	5.82	N/D	6.10	<5
E28	6.43	N/D	6.61	7.32
E29	5.45	N/D	6.27	<5
E30	6.12	82%	6.25	7.27
E36	7.48	N/D	5.18	<5
E37	6.25	N/D	< 5	6.75
E38	6.55	N/D	<5	7.06
E39	7.22	N/D	5.41	<5
E31	< 5	N/D	5.95	6.32

ES 2 392 470 T3

Ej.	Unión a D2 _L pCl ₅₀	Disociación de D2	Unión a 5-HT6 pCl ₅₀	Unión a D3 pCl ₅₀
E32	< 5	N/D	6.01	5.89
E33	5.91	N/D	5.89	7.28
E34	5.33	N/D	6.10	7.06
E35	5.57	N/D	5.82	6.97
n.d.: no se determinó				

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



(I)

o uno de sus estereoisómeros, donde

R¹ es cloro, trifluorometilo o ciano;

R² es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquiloxi, C₁₋₄alquilsulfonilo, perfluoroC₁₋₄alquilo, diC₁₋₄alquilamino, hidroxilo y fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, C₁₋₄alquilo y perfluoroC₁₋₄alquilo; tienilo; tienilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y C₁₋₄alquilo; naftilo; piridinilo; pirrolilo; benzotiazolilo; indolilo; quinolinilo; C₃₋₈cicloalquilo; o C₅₋₇cicloalquenilo;

R³ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquiloxi o halo;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o C₁₋₄alquilo, o R⁴ y R⁵ juntos forman C₁₋₄alcanodiilo;
n es 1 o 2; y

R⁶ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, hidroxilC₂₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alquilo, piridinilmetilo o fenilmetilo opcionalmente sustituido en el fenilo con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquiloxi, C₁₋₄alquilsulfonilo, perfluoroC₁₋₄alquilo, perfluoroC₁₋₄alquiloxi y diC₁₋₄alquilamino; o R⁵ y R⁶ juntos forman C₂₋₅alcanodiilo;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R¹ es cloro, trifluorometilo o ciano;

R² es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquiloxi, C₁₋₄alquilsulfonilo, perfluoroC₁₋₄alquilo, perfluoroC₁₋₄alquiloxi, diC₁₋₄alquilamino, hidroxilo y fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, C₁₋₄alquilo y perfluoroC₁₋₄alquilo; tienilo; tienilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y C₁₋₄alquilo; naftilo; piridinilo; pirrolilo; benzotiazolilo; indolilo; quinolinilo; C₃₋₈cicloalquilo; o C₅₋₇cicloalquenilo;

R³ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo o halo;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o C₁₋₄alquilo, o R⁴ y R⁵ juntos forman C₁₋₄alcanodiilo;

n es 1 o 2; y

R⁶ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, hidroxilC₂₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alquilo, o fenilmetilo sustituido en el fenilo con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquiloxi, C₁₋₄alquilsulfonilo, perfluoroC₁₋₄alquilo, perfluoroC₁₋₄alquiloxi y diC₁₋₄alquilamino; o R⁵ y R⁶ juntos forman C₂₋₅alcanodiilo;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R¹ es trifluorometilo o ciano;

- 5 R^2 es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiloxi, C_{1-4} alquilsulfonilo, perfluoro C_{1-4} alquilo, di C_{1-4} alquilamino, hidroxilo y fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-4} alquilo y perfluoro C_{1-4} alquilo; tienilo; tienilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y C_{1-4} alquilo; naftilo; piridinilo; pirrolilo; benzotiazolilo; indolilo; quinolinilo; C_{3-8} cicloalquilo; o C_{5-7} cicloalquenilo;
- R^3 es hidrógeno.
- 10 R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo;
- n es 1;
- 15 R^6 es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo o fenilmetilo sustituido en el fenilo con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiloxi, C_{1-4} alquilsulfonilo, perfluoro C_{1-4} alquilo y di C_{1-4} alquilamino; o R^5 y R^6 juntos forman C_{2-5} alcanodiilo;
- o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 20 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde
- R^1 es trifluorometilo;
- 25 R^2 es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiloxi, C_{1-4} alquilsulfonilo, perfluoro C_{1-4} alquilo, di C_{1-4} alquilamino, hidroxilo y fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-4} alquilo y perfluoro C_{1-4} alquilo; tienilo; tienilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y C_{1-4} alquilo; naftilo; piridinilo; pirrolilo; benzotiazolilo; indolilo; quinolinilo; C_{3-8} cicloalquilo; o C_{5-7} cicloalquenilo;
- 30 R^3 es hidrógeno
- R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;
- n es 1;
- 35 R^6 es hidrógeno, etilo o (3,5-difluorofenil)metilo; o
- R^5 y R^6 juntos forman 1,3-propanodiilo;
- 40 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto es 4-fenil-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina.
- 45 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto es monoclóhidrato de 4-fenil-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridazina.
7. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el definido en la reivindicación 1.
- 50 8. Un compuesto como el definido en la reivindicación 1 para usar como un medicamento.
9. Un compuesto como el definido en la reivindicación 8 para usar como un antipsicótico.
- 55 10. Un compuesto como el definido en la reivindicación 8 para usar como un medicamento 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 enfermedad general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico inespecífico; psicosis asociada con demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo inespecífico, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar inespecífico, trastorno del estado de ánimo debido a una enfermedad general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inespecífico; 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 de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de comportamiento

- 5 perturbador; trastorno de la personalidad de tipo paranoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizotípico; trastornos de tic, síndrome de Tourette; dependencia de sustancias; abuso de sustancias adictivas; abstinencia de sustancias adictivas; tricotilomanía; y enfermedades donde la cognición está deteriorada; como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia de cuerpos de Lewy, demencia por sida, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt - Jakob; trastornos amnésicos; deterioro cognitivo leve; y deterioro cognitivo relacionado con la edad; y trastornos de la alimentación como anorexia y bulimia; y obesidad.