

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 818**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61K 31/501** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08749604 .8**

96 Fecha de presentación: **18.04.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2148873**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.02.2010**

54

Título: **Derivados de tipo 4-alcoxipiridazina como antagonistas de los receptores 2 de la dopamina de disociación rápida**

30

Prioridad:

**23.04.2007 EP 07106704**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

**28.12.2012**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**28.12.2012**

73

Titular/es:

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

72

Inventor/es:

**MACDONALD, GREGOR JAMES y  
BARTOLOMÉ-NEBREDÁ, JOSÉ MANUEL**

74

Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 393 818 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

Derivados de tipo 4-alcoxipiridazina como antagonistas de los receptores 2 de la dopamina de disociación rápida

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a (1-bencilpiperidin-4-il)-(4-alcoxipiridazin-3-il)aminas que son antagonistas de los receptores 2 de la dopamina de disociación rápida, a procesos para preparar estos compuestos y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos como principio activo. Los compuestos tienen utilidad como medicinas para tratar o prevenir trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo, la esquizofrenia, ya que ejercen un efecto antipsicótico sin efectos secundarios motores.

Antecedentes de la técnica anterior

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

En *Farmaco*, Vol. 35, n.º 11, 1980, páginas 951-964 se describen N-[4-piperidinil]-2-aminopirimidinas sustituidas que tienen actividad dopaminérgica, es decir, la mayoría de los compuestos descritos son agonistas del receptor D2 de la dopamina. Debido a que ninguno de los compuestos evaluados antagonizó el comportamiento estereotipado inducido por una dosis posterior de apomorfina, se puede considerar además que no poseen propiedades bloqueadoras de los receptores de la dopamina. Los compuestos de la presente invención difieren en la presencia de un resto de piridazina en lugar de pirimidina y el descubrimiento inesperado de que ejercen un efecto antagonista del receptor D2 de la dopamina.

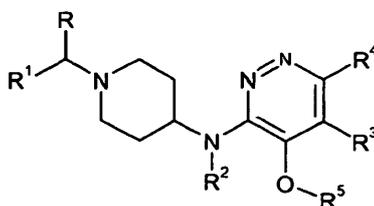
25 Descripción de la invención

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave y crónica que afecta aproximadamente al 1% de la población. Los síntomas clínicos aparecen a una edad relativamente temprana, generalmente durante la adolescencia o los primeros años de la etapa adulta. Los síntomas de la esquizofrenia se dividen normalmente en los que se describen como positivos, que incluyen alucinaciones, delirios y pensamientos desorganizados, y los que se denominan negativos, que incluyen exclusión social, menor sensibilidad, dificultad del habla e incapacidad de experimentar placer. Además, los pacientes esquizofrénicos sufren deficiencias cognitivas, tales como deficiencia de atención y memoria. La etiología de esta enfermedad sigue siendo desconocida, pero se han planteado como hipótesis las acciones aberrantes de los neurotransmisores para remarcar los síntomas de la esquizofrenia. La hipótesis dopaminérgica es una de las consideradas con más frecuencia; propone que la hiperactividad de la 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 potenciadores de la dopamina, tales como la amfetamina o cocaína, pueden inducir psicosis, y en la correlación que existe entre las dosis clínicas de antipsicóticos y su potencia a la hora de bloquear los receptores D2 de la dopamina. Todos los antipsicóticos que existen en el mercado median su eficacia terapéutica contra los síntomas positivos bloqueando el receptor D2 de la dopamina. Además de la eficacia clínica, parece ser que los principales efectos secundarios de los antipsicóticos, tales como los síntomas extrapiramidales (SEP) y la discinesia tardía, también están relacionados con el antagonismo de la dopamina. Estos efectos secundarios debilitantes aparecen más a menudo 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 virtualmente ausentes con clozapina, que está considerada como el antipsicótico atípico prototipo. Entre las diferentes teorías propuestas para explicar la menor incidencia de los SEP observada con antipsicóticos atípicos, la que ha cautivado más atención durante los últimos quince años es la hipótesis del multireceptor. Esta aparece tras estudios de unión a receptores que muestran que muchos antipsicóticos atípicos interactúan con varios receptores de neurotransmisores diferentes, además de los receptores D2 de la dopamina, en particular con los receptores 5-HT2 de la serotonina, mientras que los antipsicóticos típicos, como haloperidol, se unen más selectivamente a los receptores D2. Esta teoría se ha puesto en duda en los últimos años porque todos los antipsicóticos atípicos principales ocupan completamente los receptores 5-HT2 de la serotonina para dosis clínicamente relevantes, pero aun así difieren en que inducen efectos secundarios motores. Como alternativa a la hipótesis del multireceptor, 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 págs. 360-369) han propuesto que los antipsicóticos atípicos se pueden distinguir de los antipsicóticos típicos por las velocidades a las que se disocian de los receptores D2 de la dopamina. La disociación rápida del receptor D2 haría que el antipsicótico posibilitara una mejor transmisión fisiológica de la dopamina, lo que permitiría obtener un efecto antipsicótico sin efectos secundarios motores. Esta hipótesis es particularmente convincente cuando se considera la clozapina y quetiapina. Estos dos fármacos tienen la velocidad más elevada de disociación de los receptores D2 de la dopamina y presentan el menor riesgo de inducir SEP en seres humanos. De forma inversa, los antipsicóticos típicos asociados con una elevada prevalencia de SEP son los antagonistas de los receptores D2 de la dopamina con una disociación más lenta. Por consiguiente, la identificación de nuevos fármacos basados en su velocidad de

disociación del receptor D2 parece ser una estrategia válida para proporcionar nuevos antipsicóticos atípicos. Un objetivo adicional consiste en combinar las propiedades de disociación rápida con la selectividad por los receptores D2 de la dopamina. Se cree que el perfil de receptor múltiple de los antipsicóticos atípicos actuales es la causa de otros efectos secundarios, tales como el aumento de peso y la diabetes. La búsqueda de antagonistas D2 selectivos ha sido ignorada como estrategia durante cierto tiempo, pero creemos que el uso de compuestos más selectivos en los centros de salud podría reducir la incidencia de trastornos metabólicos asociados con los fármacos antipsicóticos atípicos actuales.

El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos que son antagonistas de los receptores 2 de la dopamina de disociación rápida, los cuales presentan un perfil farmacológico ventajoso, según se ha explicado previamente en la presente, en particular menos efectos secundarios motores, e interacciones moderadas o despreciables con otros receptores, lo que da como resultado un menor riesgo de desarrollar trastornos metabólicos.

Este objetivo se consigue con los compuestos novedosos de la presente de acuerdo con la Fórmula (I):



(I)

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

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

R<sup>1</sup> es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub> y perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>; tienilo, tienilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo y alquilo C<sub>1-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o cicloalqueno C<sub>5-7</sub>;

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

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo o ciano;

R<sup>4</sup> es halo, trifluorometilo o ciano; y

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, (cicloalquilo C<sub>3-8</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>) o perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>.

Los compuestos de acuerdo con la invención son antagonistas de receptores D<sub>2</sub> de disociación rápida. Esta propiedad hace que los compuestos de acuerdo con la invención sean especialmente adecuados para ser empleados como medicinas en el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicótico inducido por una sustancia, trastorno psicótico no especificado de otro modo; psicosis asociada a la demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado de otro modo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado de otro modo, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por una sustancia, trastorno del estado de ánimo no especificado de otro modo; trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático; deficiencia mental; trastornos generalizados del desarrollo; trastornos de déficit de atención, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de comportamiento problemático; trastorno de personalidad de tipo paranoide, trastorno de personalidad de tipo esquizoide, trastorno de personalidad de tipo esquizotípico; trastornos de tics, síndrome de Tourette; dependencia de sustancias; abuso de sustancias; abstinencia de sustancias; tricotilomanía.

Un experto en la técnica puede realizar una selección de compuestos basándose en los datos experimentales que se proporcionan en la Parte experimental posteriormente en la presente. Cualquier selección de compuestos queda englobada en esta invención.

Un primer grupo de compuestos se refiere a compuestos de Fórmula (I), donde R y R<sup>3</sup> son hidrógeno, R<sup>4</sup> es cloro y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

Un segundo grupo de compuestos se refiere a compuestos de Fórmula (I), donde R y R<sup>3</sup> son hidrógeno, R<sup>4</sup> es trifluorometilo y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

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

Entre los compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisoméricas, los más interesantes son, por ejemplo,  
 5 (6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-[1-(3-fluoro-5-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]amina (E1);  
 (6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il]amina (E2);  
 (6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-[1-(3,4,5-trifluorobencil)piperidin-4-il]amina (E3);  
 (4-metoxi-6-trifluorometilpiridazin-3-il)-[1-(3-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]amina (E4);  
 (4-metoxi-6-trifluorometilpiridazin-3-il)-[1-(3,5-difluorobencil)piperidin-4-il]amina (E5);  
 10 (4-metoxi-6-trifluorometilpiridazin-3-il)-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il]amina (E6);  
 (4-metoxi-6-trifluorometilpiridazin-3-il)-[1-(3,4,5-trifluorobencil)piperidin-4-il]amina (E7).

En toda esta solicitud, el término "alquilo C<sub>1-4</sub>", cuando se utiliza solo y cuando se utiliza en combinaciones tales como "alquiloxi C<sub>1-4</sub>", "perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>", "di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino", incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo; el término "perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>" incluye, por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo y nonafluorobutilo; "cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; "cicloalqueno C<sub>5-7</sub>" incluye ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. El término "halo" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

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

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

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

Los compuestos de Fórmula (I), preparados según los procesos que se describen más adelante, se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar el uno del otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) se pueden convertir en las formas salinas diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, por cristalización fraccionada o selectiva y los enantiómeros se liberan de estas con base. Una forma alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) implica la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden proceder de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción tenga lugar de forma estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán de forma conveniente materiales de partida enantioméricamente puros.

### Farmacología

Para encontrar compuestos antipsicóticos activos contra los síntomas positivos y que tengan un perfil de seguridad mejorado (poca incidencia de SEP y sin trastornos metabólicos), hemos realizado un examen para detectar compuestos que interaccionen selectivamente con el receptor D2 de la dopamina y que se disocien rápidamente de este receptor. En primer lugar, se examinaron los compuestos para determinar su afinidad D2 en un ensayo de unión utilizando [<sup>3</sup>H]espiperona y membranas celulares con receptores D2L humanos. Los compuestos que presentaron una CI<sub>50</sub> inferior a 10 μM se evaluaron en un ensayo indirecto adaptado a partir de un método publicado por Josee E. Leysen y Walter Gommeren, *Journal of Receptor Research*, 1984, 4(7), 817-845, para evaluar su

velocidad de disociación.

Los compuestos se examinaron adicionalmente en un panel de más de 50 receptores acoplados a proteínas G comunes (CEREP) y se determinó que presentaban un perfil limpio, es decir, que tenían poca afinidad por los receptores evaluados.

Algunos de los compuestos se han evaluado adicionalmente en modelos *in vivo* tales como el “ensayo de antagonismo de agitación inducida por apomorfina en ratas” y se ha determinado que son activos por vía oral y biodisponibles.

Teniendo en cuenta la farmacología mencionada previamente de los compuestos de Fórmula (I), se deduce que son adecuados para ser empleados como medicinas, en particular para ser empleados como antipsicóticos. Más especialmente, los compuestos son adecuados para ser empleados como medicinas en el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicótico inducido por una sustancia, trastorno psicótico no especificado de otro modo; psicosis asociada a la demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado de otro modo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado de otro modo, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por una sustancia, trastorno del estado de ánimo no especificado de otro modo; trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático; deficiencia mental; trastornos generalizados del desarrollo; trastornos de déficit de atención, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de comportamiento problemático; trastorno de personalidad de tipo paranoide, trastorno de personalidad de tipo esquizoide, trastorno de personalidad de tipo esquizotípico; trastornos de tics, síndrome de Tourette; dependencia de sustancias; abuso de sustancias; abstinencia de sustancias; tricotilomanía.

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. Por lo tanto, en el caso de la esquizofrenia, se puede actuar sobre los síntomas cognitivos y negativos.

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

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de Fórmula (I), según se han definido previamente en la presente, para la elaboración de un medicamento, en particular un medicamento antipsicótico, más especialmente una medicina 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 afección médica general, trastorno psicótico inducido por una sustancia, trastorno psicótico no especificado de otro modo; psicosis asociada con la demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado de otro modo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado de otro modo, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por una sustancia, trastorno del estado de ánimo no especificado de otro modo; trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático; deficiencia mental; trastornos generalizados del desarrollo; trastornos de déficit de atención, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de comportamiento problemático; trastorno de personalidad de tipo paranoide, trastorno de personalidad de tipo esquizoide, trastorno de personalidad de tipo esquizotípico; trastornos de tics, síndrome de Tourette; dependencia de sustancias; abuso de sustancias; abstinencia de sustancias; tricotilomanía.

Los expertos en el tratamiento de estas enfermedades podrían determinar la cantidad terapéutica eficaz diaria a partir de los resultados de los ensayos que se presentan posteriormente en la presente. Una cantidad terapéutica eficaz diaria estaría comprendida 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 comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

En cuanto a la administración, los compuestos en cuestión se pueden formular en varias formas farmacéuticas a efectos de administración. Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), una de sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, una de sus formas estereoquímicamente isoméricas, uno de sus *N*-óxidos y uno de sus profármacos, o cualquier subgrupo o

combinación de estos, se pueden formular en varias formas farmacéuticas a efectos de administración. Se pueden citar como composiciones adecuadas todas las composiciones empleadas normalmente para los fármacos de administración por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo, se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, donde el portador puede adoptar una amplia gama de formas, dependiendo de la forma del preparado deseada para la administración. Es deseable que estas composiciones farmacéuticas estén en una forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, al preparar las composiciones en una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico habitual tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares, en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares, en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales con más ventajas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprende normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para fomentar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Las soluciones inyectables que contienen los compuestos de Fórmula (I) se pueden formular en un aceite para obtener una acción prolongada. Los aceites adecuados para estos fines son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres sintéticos de glicerol y ácidos grasos de cadena larga y mezclas de estos y otros aceites. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear agentes de suspensión y portadores líquidos adecuados y similares. También se incluyen preparados en forma sólida, diseñados para convertirlos, poco antes de su uso, en preparados en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no introducen ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración en la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias maneras, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual o como un ungüento. Las sales de adición de ácido o base de los compuestos de Fórmula (I), debido a su mayor solubilidad en agua en comparación con la forma de base o ácido correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

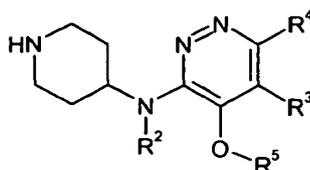
Resulta especialmente beneficioso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas previamente en una forma farmacéutica unitaria para facilitar su administración y obtener uniformidad en la dosis. Una "forma farmacéutica unitaria", según se emplea en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de estas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos recubiertos o ranurados), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de estos.

Debido a que los compuestos de acuerdo con la invención son compuestos potentes que se pueden administrar por vía oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para administración por vía oral son especialmente beneficiosas.

Para fomentar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de Fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas, puede resultar beneficioso emplear  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, p. ej., 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. Los codisolventes, tales como alcoholes, también 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), donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido previamente, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (II)

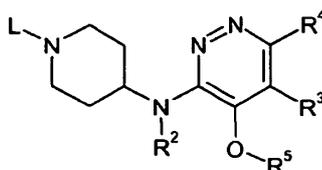


(II)

donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido previamente, con un reactivo de Fórmula  $R^1$ -CHW-R (III-a), donde R y  $R^1$  son como se han definido previamente y W representa un grupo saliente tal como halo, p. ej., cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonilo, p. ej., metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo o metilfenilsulfonilo, en presencia de una base tal como diisopropilamina, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo y en unas condiciones de reacción adecuadas tales como una temperatura adecuada, ya sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo que garantice que la reacción haya finalizado.

- 5
- 10 Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I), donde R,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido previamente, se podrían preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido previamente, mediante una *N*-alquilación reductiva, con un reactivo de Fórmula  $R^1$ -C(=O)-R (III-b), donde R y  $R^1$  son como se han definido previamente, en presencia de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio, un catalizador ácido adecuado tal como ácido acético, en un disolvente inerte a la
- 15 reacción adecuado tal como 1,2-dicloroetano.

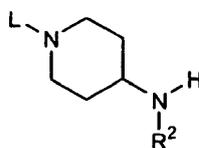
Los compuestos de fórmula (II), donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido previamente, se pueden preparar mediante la desprotección del grupo protector en un intermedio de Fórmula (IV)



(IV)

donde L representa un grupo protector adecuado tal como *tert*-butoxicarbonilo y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido previamente, en condiciones adecuadas tales como la reacción con la forma ácida de la resina de intercambio iónico Amberlyst® 15 en metanol, donde L representa un grupo *tert*-butoxicarbonilo.

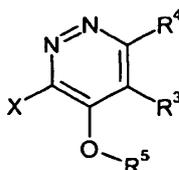
- 20
- 25 Los compuestos de Fórmula (IV), donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido previamente y L representa un grupo protector adecuado, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (V)



(V)

donde  $R^2$  es como se ha definido previamente y L representa un grupo protector adecuado tal como *tert*-butoxicarbonilo, con un compuesto de Fórmula (VI)

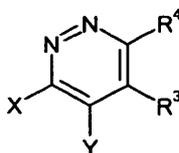
- 30



(VI)

5 donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido previamente y X representa un halógeno, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, un ligando tal como (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, y un catalizador tal como acetato de paladio (II), en un disolvente adecuado tal como tolueno, en unas condiciones de reacción adecuadas tales como una temperatura adecuada, ya sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo que garantice que la reacción haya finalizado.

10 Los compuestos de Fórmula (VI), donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido previamente y X representa un halógeno, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (VII)

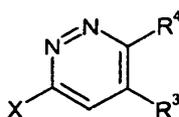


(VII)

15 donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido previamente y X e Y representan un halógeno, con un reactivo de Fórmula R<sup>5</sup>-O-M (VIII), donde R<sup>5</sup> es como se ha definido previamente y M representa un metal tal como sodio, potasio o litio, en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como un alcohol de Fórmula R<sup>5</sup>-OH (IX) para M = sodio o potasio, o tetrahidrofurano para M = litio, a temperaturas habitualmente comprendidas entre -78 °C y temperatura ambiente. Concretamente, un compuesto de Fórmula (VI), donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> y X son cloro y R<sup>5</sup> es metilo, se puede preparar mediante un procedimiento similar al descrito en Eichenberger, K.; Rometsch, R.; Druey, J. *Australian Journal of Chemistry* 1956, 9, 1755-1764.

20

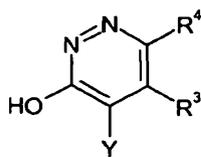
Los compuestos de Fórmula (VII), donde R<sup>3</sup> es como se ha definido previamente, R<sup>4</sup> e Y son cloro y X es un halógeno, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (X)



(X)

25 donde R<sup>3</sup> es como se ha definido previamente, R<sup>4</sup> es cloro y X representa un halógeno, con cloruro de sulfurilo, mediante un procedimiento similar al descrito en Hanna, T. F.; Pettersson, I.; Gardipee, W. T.; Bray, K. C.; Green, S. J.; Slawin, A. M. Z.; Beall, H. D.; Moody, C. J. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2004, 12, 1667-1687.

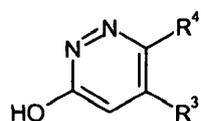
30 Un compuesto de Fórmula (VII), donde R<sup>3</sup> es como se ha definido previamente, R<sup>4</sup> es como se ha definido previamente pero no es cloro y X e Y representan un halógeno, también se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XI)



(XI)

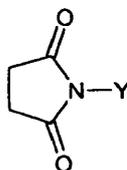
5 donde R<sup>3</sup> es como se ha definido previamente, R<sup>4</sup> es como se ha definido previamente pero no es cloro e Y representa un halógeno, con un reactivo de Fórmula P(=O)-X<sub>3</sub> (XII), donde X es como se ha definido previamente, en unas condiciones de reacción adecuadas tales como una temperatura adecuada, ya sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo que garantice que la reacción haya finalizado.

10 Un compuesto de Fórmula (XI), donde R<sup>3</sup> es como se ha definido previamente, R<sup>4</sup> es como se ha definido previamente pero no es cloro e Y representa un halógeno, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XIII)



(XIII)

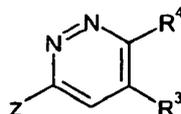
15 donde R<sup>3</sup> es como se ha definido previamente y R<sup>4</sup> es como se ha definido previamente pero no es cloro, con un derivado de tipo succinimida de Fórmula (XIV)



(XIV)

20 donde Y representa un halógeno, en presencia de un ácido tal como ácido acético, un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, en unas condiciones de reacción adecuadas tales como una temperatura adecuada, ya sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo que garantice que la reacción haya finalizado.

25 Un compuesto de Fórmula (XIII), donde R<sup>3</sup> es como se ha definido previamente y R<sup>4</sup> es como se ha definido previamente pero no es cloro, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XV)



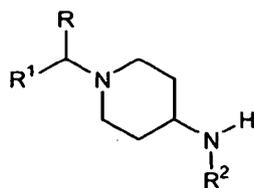
(XV)

30 donde R<sup>3</sup> es como se ha definido previamente, R<sup>4</sup> es como se ha definido previamente pero no es cloro y Z representa un halógeno, con una base tal como hidróxido de sodio, en un disolvente de reacción adecuado tal como agua, en unas condiciones de reacción adecuadas tales como una temperatura adecuada, ya sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo que garantice que la reacción haya finalizado.

35

Un compuesto de Fórmula (XV) se puede preparar mediante un procedimiento similar al descrito en Goodman, A. J.; Standford, S. P.; Tarbit, B. *Tetrahedron* 1999, 55, 15067-15070, cuando R<sup>3</sup> es H, R<sup>4</sup> es trifluorometilo y Z es cloro, mediante un procedimiento similar al descrito en US05/034129, cuando R<sup>3</sup> es H, R<sup>4</sup> es ciano y Z es cloro, o se puede preparar mediante procedimientos conocidos por cualquier experto.

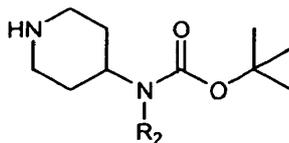
Los compuestos de Fórmula (I), donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido previamente, también se podrían preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (VI), donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido previamente y X representa un halógeno, con un derivado de tipo piperidina de Fórmula (XVI)



(XVI)

donde R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido previamente, en presencia de una base adecuada tal como diisopropiletamina, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, y en unas condiciones de reacción adecuadas tales como una temperatura adecuada, ya sea por calentamiento convencional o con irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo que garantice que la reacción haya finalizado.

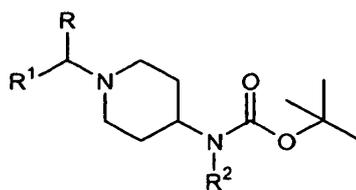
Los compuestos de Fórmula (XVI), donde R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido previamente, se pueden preparar a partir del éster *tert*-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico (XVII)



(XVII)

mediante una *N*-alquilación reductiva con un reactivo de Fórmula R<sup>1</sup>-C(=O)-R (III-b), donde R y R<sup>1</sup> son como se han definido previamente, en presencia de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio, un catalizador ácido adecuado tal como ácido acético, en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como 1,2-dicloroetano, o en presencia de un agente reductor adecuado tal como hidrógeno, un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón y en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como metanol, y a continuación la desprotección del grupo *tert*-butiloxicarbonilo en un intermedio de Fórmula (XVIII) por tratamiento con un ácido tal como el ácido trifluoroacético, para obtener un compuesto de Fórmula (XVI) donde R<sup>2</sup> es como se ha definido previamente.

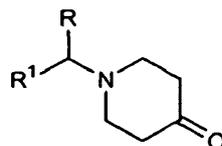
Como alternativa, los compuestos de Fórmula (XVI), donde R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido previamente, también se podrían preparar haciendo reaccionar el éster *tert*-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico (XVII) con un reactivo de Fórmula R<sup>1</sup>-CHY-R (III-a), donde R y R<sup>1</sup> son como se han definido previamente e Y representa un grupo saliente tal como halo, p. ej., cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi, p. ej., metilsulfonyloxi, trifluorometilsulfonyloxi o metilfenilsulfonyloxi, en presencia de una base tal como diisopropiletamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, y a continuación llevando a cabo la desprotección del grupo *tert*-butiloxicarbonilo en un intermedio de Fórmula (XVIII) por tratamiento con un ácido tal como el ácido trifluoroacético, para obtener un compuesto de Fórmula (XVI) donde R<sup>2</sup> es como se ha definido previamente.



(XVIII)

Los compuestos de Fórmula (XVI), donde R<sup>2</sup> ≠ H, se podrían preparar haciendo reaccionar un compuesto de

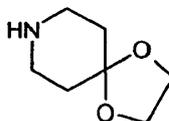
Fórmula (XIX)



(XIX)

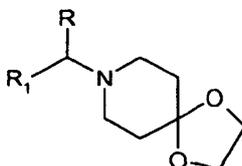
5 donde R y R<sup>1</sup> son como se han definido previamente, con una amina de Fórmula R<sup>2</sup>-NH<sub>2</sub> (XX), en presencia de un agente reductor adecuado tal como hidrógeno, un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón y en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como etanol.

10 Los compuestos de Fórmula (XIX), donde R y R<sup>1</sup> son como se han definido previamente, se pueden preparar haciendo reaccionar 4,4-etilenodioxipiperidina (XXI)



(XXI)

15 con un reactivo de Fórmula R<sup>1</sup>-C(=O)-R (III-b), donde R y R<sup>1</sup> son como se han definido previamente, en presencia de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio, un catalizador ácido adecuado tal como ácido acético, en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como 1,2-dicloroetano, y a continuación llevando a cabo la desprotección de un intermedio de Fórmula (XXII)



(XXII)

20 donde R and R<sup>1</sup> son como se han definido previamente, por tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico.

### Parte experimental

#### 25 Química

Los espectros de <sup>1</sup>H se registraron en espectrómetro Bruker o Bruker AV-500. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm respecto al tetrametilsilano.

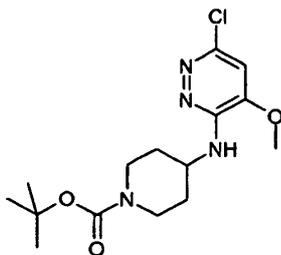
30 Las determinaciones del punto de fusión se realizaron en un aparato Mettler FP62.

El gradiente de HPLC se realizó en un HP 1100 de Agilent Technologies que comprendía una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un compartimento térmico para la columna (que se fijó a 40 °C, excepto para el Método 4, en el que la temperatura se fijó a 60 °C), un detector de haz de diodos (DAD) y una columna según se especifica en los métodos respectivos más adelante. El flujo de la columna se dividió y se dirigió a un detector de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. La adquisición de datos se realizó con un software MassLynx-Openlynx. La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C18 (1.8 μm, 2.1 x 30 mm) de Agilent, con una velocidad de flujo de 1 ml/min, a 60 °C. Las condiciones del gradiente empleadas son: desde un 90% de A (0.5 g/l de solución de acetato de amonio), un 5% de B (acetonitrilo) y un 5% de C (metanol) hasta un 50% de B y un 50% de C en 6.5 minutos, hasta un 100% de B a los 7 minutos y se vuelve a

equilibrar en las condiciones iniciales a los 7.5 minutos hasta los 9.0 minutos. Volumen de inyección: 2  $\mu$ l. Los espectros de masas de alta resolución (de tiempo de vuelo, TOF) se adquirieron solamente en modo de ionización positivo escaneando desde 100 hasta 750 en 0.5 segundos, empleando un tiempo de permanencia de 0.1 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad fue de 2.5 kV y el voltaje del cono fue de 20 V. La sustancia estándar empleada para la calibración de masa conocida fue leucina-encefalina.

### Descripción 1

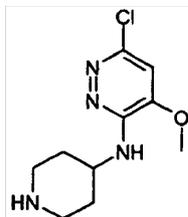
#### Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-ilamino)piperidin-1-carboxílico (D1)



A una solución agitada de 3,6-dicloro-4-metoxipiridazina (0.73 g, 4.08 mmol) (preparada mediante un procedimiento similar al descrito en Eichenberger, K.; Rometsch, R.; Druey, J. *Australian Journal of Chemistry* 1956, 9, 1755-1764), éster *tert*-butílico del ácido 4-aminopiperidin-1-carboxílico (0.98 g, 4.90 mmol) y carbonato de cesio (2.66 g, 8.16 mmol) en tolueno (15 ml) en un tubo sellado con atmósfera de nitrógeno, se añadieron (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0.38 g, 0.61 mmol) y acetato de paladio (II) (0.046 g, 0.20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 18 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se evaporó el filtrado. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice; 3% de amoníaco en metanol (7 M) / diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío, para obtener **D1** (0.44 g, 32%) como un sólido amarillo.  $C_{15}H_{23}ClN_4O_3$  requiere 342; experimental 343 ( $MH^+$ ).

### Descripción 2

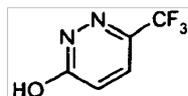
#### (6-Cloro-4-metoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il-amina (D2)



Una mezcla del éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-ilamino)piperidin-1-carboxílico (D1) (0.44 g, 1.27 mmol) y la resina de intercambio iónico Amberlyst® 15 en forma ácida (4.1 mmol/g) (1.55 g, 6.35 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tras este periodo, la mezcla se filtró y a continuación se añadió una solución 7 M de amoníaco en metanol. La mezcla se agitó durante 1 h, se filtró y se evaporó el filtrado al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice; 3% de amoníaco en metanol (7 M) / diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío, para obtener **D2** (0.25 g, 81%) como un sólido blanco.  $C_{10}H_{15}ClN_4O$  requiere 242; experimental 243 ( $MH^+$ ).

### Descripción 3

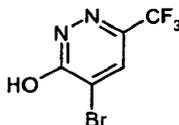
#### 6-Trifluorometilpiridazin-3-ol (D3)



Una mezcla de 6-cloro-3-trifluorometilpiridazina (10 g, 54.9 mmol) (preparada siguiendo el procedimiento descrito en Goodman, A. J.; Stanforth, S. P.; Tarbit B. *Tetrahedron* 1999, 55, 15067-15070) e hidróxido de sodio (8 g, 0.7 mmol) en agua (150 ml) se agitó a reflujo durante 5 h. Tras este periodo, el disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se secó a 60 °C al vacío durante 16 h, para obtener **D3**, mezclado con cloruro de sodio, (16.2 g, > 100%) como un sólido.  $C_5H_3F_3N_2O$  requiere 164; experimental 165 ( $MH^+$ ).

**Descripción 4****4-Bromo-6-trifluorometilpiridazin-3-ol (D4)**

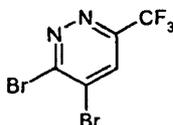
5



10 Una mezcla de 6-trifluorometilpiridazin-3-ol (9.0 g, 54.9 mmol) (D3) y *N*-bromosuccinimida (12.7 g, 71.4 mmol) en una mezcla de ácido acético (15 ml) y acetonitrilo (350 ml) se agitó a 60 °C durante 6 h y a temperatura ambiente durante 16 h más. Tras este periodo, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con una solución al 10% de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente al vacío, para obtener **D4** (12.7 g, 95%) como un sólido amarillo. C<sub>5</sub>H<sub>2</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O requiere 243; experimental 244 (MH<sup>+</sup>).

**Descripción 5**

15

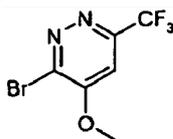
**3,4-Dibromo-6-trifluorometilpiridazina (D5)**

20 Una mezcla de 4-bromo-6-trifluorometilpiridazin-3-ol (D3) (4.0 g, 16.4 mmol) y oxibromuro de fósforo (28.2 g, 98.4 mmol) se agitó a 60 °C durante 4 h. Tras este periodo, la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y agua, se diluyó con diclorometano y se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice; 3% de amoníaco en metanol (7 M) / diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío, para obtener **D5** (2.28 g, 46%) como un sólido. C<sub>5</sub>HBr<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub> requiere 305; experimental 306 (MH<sup>+</sup>).

25

**Descripción 6****3-Bromo-4-metoxi-6-trifluorometilpiridazina (D6)**

30



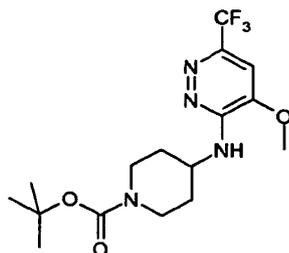
35 A una solución agitada de 3,4-dibromo-6-trifluorometilpiridazina (D5) (1.48 g, 4.85 mmol) en metanol a 0 °C, se añadió una solución al 30 % de metóxido de sodio en metanol (0.8 ml, 4.67 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Tras este periodo, la mezcla de reacción se neutralizó añadiendo ácido acético y se evaporó el disolvente al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice; 3% de amoníaco en metanol (7 M) / diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío, para obtener **D6** (0.79 g, 64%) como un sólido. C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O requiere 257; experimental 258 (MH<sup>+</sup>).

40

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4.09 (s, 3 H) 7.11 (s, 1 H).

**Descripción 7****Éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-metoxi-6-trifluorometilpiridazin-3-ilamino)-piperidin-1-carboxílico (D7)**

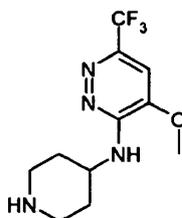
45



5 A una solución agitada de 3-bromo-4-metoxi-6-trifluorometilpiridazina (D6) (0.79 g, 3.07 mmol), éster *tert*-butílico del ácido 4-aminopiperidin-1-carboxílico (0.74 g, 3.69 mmol) y carbonato de cesio (2.0 g, 6.14 mmol) en tolueno (15 ml) en un tubo sellado con atmósfera de nitrógeno, se añadieron (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0.29 g, 0.46 mmol) y acetato de paladio (II) (0.034 g, 0.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 18 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se evaporó el filtrado. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice; 3% de amoniaco en metanol (7 M) / diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío, para obtener **D7** (0.73 g, 63%) como un sólido amarillo. C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> requiere 376; experimental 377 (MH).

### Descripción 8

#### (4-Metoxi-6-trifluorometilpiridazin-3-il)piperidin-4-ilamina (D8)

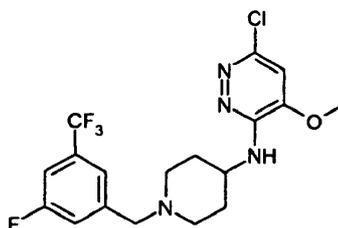


20 Una mezcla del éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-metoxi-6-trifluorometilpiridazin-3-ilamino)piperidin-1-carboxílico (D7) (0.73 g, 1.93 mmol) y la resina de intercambio iónico Amberlyst® 15 en forma ácida (4.1 mmol/g) (2.35 g, 9.65 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tras este periodo, la mezcla se filtró y a continuación se añadió una solución 7 M de amoniaco en metanol. La mezcla se agitó durante 1 h, se filtró y se evaporó el filtrado al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice; 3% de amoniaco en metanol (7 M) / diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío, para obtener **D8** (< 0.49 g, 92%) como un aceite amarillo. C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O requiere 276; experimental 277 (MH<sup>+</sup>).

25

### Ejemplo 1

#### (6-Cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-[1-(3-fluoro-5-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]-amina (E1)



30 Una mezcla de (6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)piperidin-4-ilamina (D2) (0.061 g, 0.25 mmol), bromuro de 3-fluoro-5-trifluorometilbencilo (0.071 g, 0.27 mmol) y diisopropiletilamina (0.096 ml, 0.55 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras este periodo, el disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en una columna corta abierta (gel de sílice; 3% de amoniaco en metanol (7 M) / diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío, y se hizo precipitar el producto crudo en éter dietílico para obtener **E1** (0.056 g, 54%) como un sólido. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O requiere 418; experimental 419 (MH<sup>+</sup>). t<sub>R</sub>: 4.66 min.

40 Punto de fusión: 121.5 °C.

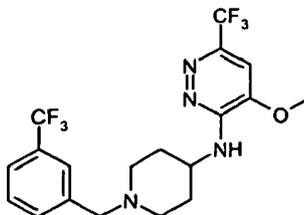
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 - 1.67 (m, 2 H) 1.83 - 1.91 (m, 2 H) 2.06 - 2.15 (m, 2 H) 2.77 - 2.84 (m, 2

H) 3.59 (s, 2 H) 3.85 - 3.97 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 6.33 (d,  $J=7.98$  Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.49 (d,  $J=9.74$  Hz, 1 H) 7.53 - 7.59 (m, 2 H).

#### Ejemplo 4

5

#### (4-Metoxi-6-trifluorometilpiridazin-3-il)-[1-(3-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]amina (E4)



10 Una mezcla de (4-metoxi-6-trifluorometilpiridazin-3-il)piperidin-4-ilamina (D8) (0.10 g, 0.36 mmol), bromuro de 3-trifluorometilbencilo (0.060 ml, 0.29 mmol) y diisopropiletilamina (0.138 ml, 0.79 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras este periodo, el disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en una columna corta abierta (gel de sílice; 3% de amoníaco en metanol (7 M) / diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío. El producto obtenido de este modo se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico para obtener la sal clorhídrica correspondiente **E4** (0.138 g, 88%) como un sólido.  $C_{19}H_{20}F_6N_4O \cdot HCl$  como base libre requiere 434; experimental 435 ( $MH^+$ ).  $t_R$  (Método 1): 4.73 min.

20

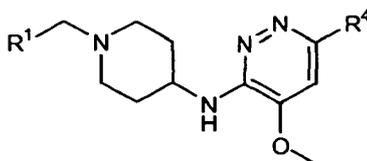
Punto de fusión: 211.3 °C.

$^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.95 - 2.25 (m, 4 H) 3.06 - 3.16 (m, 1.6 H) 3.19 - 3.25 (m, 0.6 H) 3.35 - 3.42 (m, 1.8 H) 3.99 (s, 2.4 H) 4.04 (s, 0.6 H) 4.21 - 4.30 (m, 1 H) 4.41 (d,  $J=5.20$  Hz, 1.6 H) 4.49 (d,  $J=5.78$  Hz, 0.4 H) 6.98 (d,  $J=6.07$  Hz, 0.2 H) 7.29 (s, 0.8 H) 7.33 (s, 0.2 H) 7.43 - 7.49 (m, 0.8 H) 7.72 (t,  $J=7.66$  Hz, 1 H) 7.85 (d,  $J=7.80$  Hz, 1 H) 7.95 - 8.00 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 10.96 (s a, 1 H).

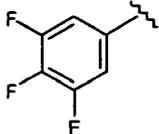
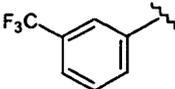
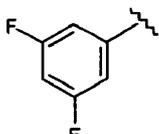
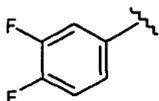
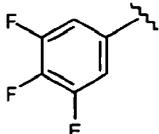
25

Los siguientes ejemplos adicionales (E2 - E3) se prepararon a partir de (D2) y los agentes alquilantes correspondientes, mediante procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo (E1). Los siguientes ejemplos adicionales (E5 - E7) se prepararon a partir de (D8) y los agentes alquilantes correspondientes, mediante procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo (E4). Los Ejemplos (E4) y (E6) se aislaron como las sales de adición de ácido clorhídrico correspondientes.

30



Ej.	$R^1$	$R^4$	Punto de fusión (°C)	Fórmula molecular	PM de la base libre	$MH^+$	$t_R$ (min)
E1		Cl	121.5	$C_{18}H_{19}ClF_4N_4O$	418	419	4.66
E2		Cl	130.5	$C_{17}H_{19}ClF_2N_4O$	368	369	3.74

Ej.		R <sup>4</sup>	Punto de fusión (°C)	Fórmula molecular	PM de la base libre	MH+	t <sub>R</sub> (min)
E3		Cl	150.7	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O	386	387	4.24
E4		CF <sub>3</sub>	211.3	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O·HCl	434	435	4.73
E5		CF <sub>3</sub>	153.9	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>5</sub> N <sub>4</sub> O	402	403	4.52
E6		CF <sub>3</sub>	152.3	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>5</sub> N <sub>4</sub> O·HCl	402	403	4.34
E7		CF <sub>3</sub>	135.6	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O	420	421	4.71

### Farmacología

#### 5 Afinidad de unión *in vitro* para el receptor D2<sub>L</sub> humano

Las membranas congeladas de células CHO transfectadas con el receptor humano D2<sub>L</sub> de la dopamina se descongelaron, se homogeneizaron brevemente empleando una homogeneizadora Ultra-Turrax T25 y se diluyeron en tampón de ensayo Tris-HCl que contenía NaCl, CaCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub> y KCl (50, 120, 2, 1 y 5 mM respectivamente, se ajustó el pH a 7.7 con HCl) hasta obtener una concentración proteica adecuada optimizada para la unión específica y no específica. El radioligando [<sup>3</sup>H]espiperona (NEN, actividad específica de -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 del control que contenía un 10% de DMSO, de Butaclamol (concentración final de 10<sup>-6</sup> mol/l) o del compuesto de interés, se incubó a continuación (30 min, 37 °C) con 400 µl de la solución de membrana preparada. La actividad fijada a la membrana se filtró a través de un recolector Packard Filtermate en placas de filtro único GF/B y se lavó con tampón Tris-HCl enfriado con hielo (50 mM; pH de 7.7; 6 x 0.5 ml). Se dejaron secar los filtros antes de añadir líquido de centelleo y realizar el recuento en un contador de centelleo Topcount. Los porcentajes de unión específica y las curvas de unión competitiva se calcularon empleando el software S-Plus (Insightful). Los compuestos presentaron un valor de pCl<sub>50</sub> > 5.0.

#### 20 Disociación rápida

Los compuestos que presentaron un Cl<sub>50</sub> inferior a 10 µM se evaluaron en un ensayo indirecto adaptado a partir de un método publicado por Josee E. Leysen y Walter Gommeren en *Journal of Receptor Research*, 1984, 4(7), 817-845, para evaluar su velocidad de disociación. Los compuestos con una concentración del cuádruple de su Cl<sub>50</sub> se incubaron en primer lugar durante una hora con membranas celulares con receptor D2<sub>L</sub> humano en un volumen de 2 ml a 25 °C y a continuación se filtraron sobre un filtro de fibra de vidrio con succión empleando un Multividor de 40 pocillos. Inmediatamente después, se dejó de aplicar vacío. Se añadieron 0.4 ml de tampón precalentado (25 °C) que contenía [<sup>3</sup>H]espiperona 1 nM sobre el filtro durante 5 minutos. La incubación se detuvo iniciando el vacío y lavando inmediatamente con 2 x 5 ml de tampón enfriado con hielo. La radiactividad fijada al filtro se midió en un

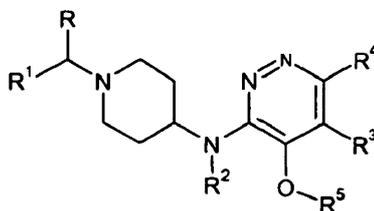
espectrómetro de centelleo de líquidos. El principio del ensayo se basa en la suposición de que, cuanto más rápidamente se disocie un compuesto del receptor D2, más rápidamente se unirá la [<sup>3</sup>H]espiperona al receptor D2. Por ejemplo, cuando los receptores D2 se incuban con una concentración de 1850 nM (4 x Cl<sub>50</sub>) de clozapina, la unión de la [<sup>3</sup>H]espiperona es equivalente a un 60-70% de su capacidad de unión total (medida en ausencia de fármaco) después de 5 min de incubación sobre el filtro. Cuando se incubó con otros antipsicóticos, la unión de la [<sup>3</sup>H]espiperona varió entre un 20 y un 50%. Debido a que se incluyó clozapina en cada operación de filtración, los compuestos evaluados se consideraron antagonistas de D2 de disociación rápida si estos se disociaban tan rápidamente o más rápidamente que la clozapina. Los compuestos presentaron una velocidad de disociación más rápida que la de la clozapina, es decir, > 50%.

5

10

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



(I)

- 5  
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, o una de sus formas estereoisoméricas, donde  
R es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
10 R<sup>1</sup> es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>; tienilo, tienilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo o alquilo C<sub>1-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y/o cicloalqueno C<sub>5-7</sub>;  
R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
15 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo o ciano;  
R<sup>4</sup> es halo, trifluorometilo o ciano; y  
R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, (cicloalquilo C<sub>3-8</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>) o perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub>.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R y R<sup>3</sup> son hidrógeno, R<sup>4</sup> es cloro y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.  
20
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R y R<sup>3</sup> son hidrógeno, R<sup>4</sup> es trifluorometilo y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo.  
25
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo constituido por  
(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-[1-(3-fluoro-5-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]amina,  
(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il]amina,  
(6-cloro-4-metoxipiridazin-3-il)-[1-(3,4,5-trifluorobencil)piperidin-4-il]amina,  
30 (4-metoxi-6-trifluorometilpiridazin-3-il)-[1-(3-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]amina,  
(4-metoxi-6-trifluorometilpiridazin-3-il)-[1-(3,5-difluorobencil)piperidin-4-il]amina,  
(4-metoxi-6-trifluorometilpiridazin-3-il)-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il]amina y  
(4-metoxi-6-trifluorometilpiridazin-3-il)-[1-(3,4,5-trifluorobencil)piperidin-4-il]amina.
6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se define en la reivindicación 1.  
35
7. Un compuesto según se define en la reivindicación 1 para emplearlo como medicina.
- 40 8. Un compuesto según se define en la reivindicación 7 para emplearlo como antipsicótico.
9. Un compuesto según se define en la reivindicación 7 para emplearlo como medicina en el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicótico inducido por una sustancia, trastorno psicótico no especificado de otro modo; psicosis asociada a la demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado de otro modo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado de otro modo, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por una sustancia, trastorno del estado de ánimo no especificado de otro modo; trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático; deficiencia mental; trastornos generalizados del desarrollo; trastornos de déficit de atención, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de comportamiento problemático; trastorno de personalidad de tipo paranoide, trastorno de personalidad de tipo esquizoide, trastorno de personalidad de tipo esquizotípico; trastornos de tics, síndrome de Tourette; dependencia de sustancias; abuso de sustancias; abstinencia de sustancias; tricotilomanía.  
55