

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 283**

51 Int. Cl.:

C07D 237/14 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)

C07D 237/26 (2006.01)

C07D 237/32 (2006.01)

C07D 237/36 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2007 E 07810758 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 2069312**

54 Título: **Derivados de piridizinona**

30 Prioridad:

25.07.2006 US 833164 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.03.2013

73 Titular/es:

**CEPHALON, INC. (100.0%)
41 MOORES ROAD P.O. BOX 4011
FRAZER, PA 19355, US**

72 Inventor/es:

**HUDKINS, ROBERT, L.;
JOSEF, KURT, A.;
TAO, MING;
BECKNELL, NADINE, C.;
HOSTETLER, GREG;
KNUTSEN, LARS, J., S. y
ZULLI, ALLISON, L.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 397 283 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 piridizinona

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de piridazinona, a su uso como inhibidores de H₃, a procedimientos para su preparación, y a composiciones farmacéuticas de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 La histamina es un modulador bien conocido de la actividad neuronal. Se ha informado de al menos cuatro subtipos de receptores de histamina en la bibliografía - H₁, H₂, H₃, H₄. Los receptores de histamina H₃ desempeñan una tarea clave en la neurotransmisión en el sistema nervioso central. El receptor de H₃ se descubrió en 1983 originalmente en neuronas que contenían histamina donde se demostró que funcionaban de forma presináptica, regulando la liberación y síntesis de la amina biogénica histamina (Arrang y col. 1983) ahora un neurotransmisor bien establecido. Los receptores de H₃ se expresan predominantemente en el cerebro, localizados en la corteza cerebral, la amígdala, el hipocampo, el estriado, el tálamo y el hipotálamo. Los receptores de H₃ también están localizados de forma presináptica en los terminales nerviosos histaminérgicos y actúan como autorreceptores inhibidores (Alguacil y Perez-Garcia, 2003; Passani y col., 2004; Leurs y col., 2005; Celanire y col., 2005; Witkin y Nelson, 2004). Cuando estos receptores se activan por histamina, se inhibe la liberación de histamina. Los receptores de H₃ también pueden encontrarse en la periferia (piel, pulmón, sistema cardiovascular, intestino, tracto GI, etc.). Los receptores de H₃ también están implicados en la regulación presináptica de la liberación de acetilcolina, dopamina, GABA, glutamato y serotonina (véase, Repka-Ramirez, 2003; Chazot y Hann, 2001; Leurs y col., 1998). El receptor de H₃ muestra un elevado grado de actividad constitutiva o espontánea (por ejemplo, el receptor es activo en ausencia de estimulación agonista) *in vitro* e *in vivo*, por tanto, los ligandos para el receptor pueden presentar efectos agonistas, antagonistas neutros o agonistas inversos.

25 La localización y función de las neuronas histaminérgicas en el SNC sugiere que compuestos que interactúan con el receptor de H₃ pueden tener utilidad en varias aplicaciones terapéuticas incluyendo narcolepsia o trastornos del sueño/vigilia, hábitos alimenticios, trastornos alimenticios, obesidad, trastornos de cognición, alerta, memoria, estado de ánimo, alteración del estado de ánimo, la atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), enfermedad de Alzheimer/demencia, esquizofrenia, dolor, estrés, migraña, mareo, depresión, trastornos psiquiátricos y epilepsia (Leurs y col., 2005; Witkin y Nelson, 2004, Hancock y Fox 2004; Esbenshade y col. 2006). Un antagonista/agonista inverso de H₃ podría ser importante para trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios tales como asma, inflamación, e infarto de miocardio.

Ohtake y col. (documento US 2006/0178375 A1) desvelaron compuestos que muestran supuestamente actividad antagonista o agonista inverso del receptor de histamina H₃ y puede ser útil para el tratamiento o prevención de la obesidad, la diabetes, secreción hormonal anormal, o trastornos del sueño.

35 Celanire y col. (documento WO 2006/103057 A1 y documento WO 2006/103045) han desvelado compuestos que comprenden un resto de oxazolina o tiazolina, procedimientos para prepararlos, sus composiciones farmacéuticas y sus usos como ligandos de H₃.

Bertrand y col. (documento WO 2006/117609 A2) desvelaron nuevos ligandos del receptor de histamina H₃, procedimientos para su preparación, y sus aplicaciones terapéuticas.

40 Schwartz y col. (documento WO 2006/103546 A2) desvelaron ciertos procedimientos de tratamiento de la enfermedad de Parkinson, apnea del sueño obstructiva, narcolepsia, demencia con cuerpos de Lewy, y/o demencia vascular usando derivados de alquilamina no imidazol que son antagonistas de los receptores de histamina H₃.

Apodaca y col. (documento EP 1 311 482 B1) desvelaron ciertas ariloxipiperidinas no imidazol como ligandos del receptor H₃, su síntesis, y su uso para el tratamiento de trastornos y afecciones mediadas por el receptor de histamina.

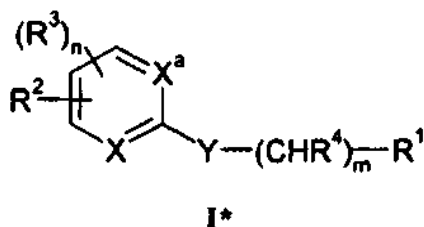
45 Xu y col. desvelaron ciertas fenil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonas 6-sustituidas, su síntesis, y actividad inhibidora de la agregación plaquetaria del conejo inducida por ADP *in vitro*.

50 Por tanto, existe la necesidad de nuevas clases de compuestos que tengan las propiedades beneficiosas. Se ha descubierto que la clase actualmente desvelada de compuestos, mencionada en este documento como derivados de piridazinona sustituidos, es útil como agentes para tratar o prevenir diversas enfermedades o trastornos desvelados en este documento.

Sumario de la invención

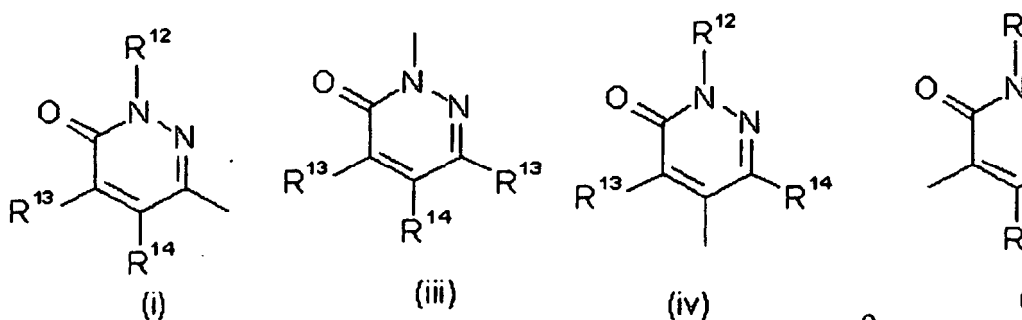
Por consiguiente, la presente invención se refiere, en parte, a nuevos compuestos de piridazinona que pueden ser útiles como inhibidores de H₃, y por tanto pueden ser útiles, *inter alia*, en procedimientos para tratar enfermedades, trastornos, y/o afecciones que pueden estar mediadas o moduladas por la inhibición de H₃, o asociadas de otro

5 modo con el sistema del receptor H₃ incluyendo, por ejemplo, narcolepsia o trastornos del sueño/vigilia, hábitos alimenticios, trastornos alimenticios, obesidad, trastornos de cognición, alerta, memoria, estados de ánimo, alteración del estado de ánimo, la atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), enfermedad de Alzheimer/demencia, esquizofrenia, dolor, estrés, migraña, mareo, depresión, trastornos psiquiátricos, epilepsia, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios (tales como asma), inflamación, e infarto de miocardio. En una forma preferida, los nuevos compuestos de la invención tienen la siguiente fórmula I*:



o una forma estereoisomérica, una mezcla de formas estereoisoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que:

- 10 cada uno de X y X^a es independientemente CH o N;
 Y es S(O)_q, O o NR¹⁵;
 R¹ es un anillo de piperidina o de pirrolidina, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;
 R² es



15 en la que:

R² es para en el grupo Y-(CHR⁴)_m-R¹;

cada R³ es:

- 20 independientemente H, F, Cl, Br, I, OR²¹, NR²³R²⁴, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, C(=O)R²¹, CO₂R²¹ o C(=O)NR²³R²⁴, o cuando R³ es orto para R² y R² es (i) o (iv), entonces R³ y R¹⁴ tomados juntos pueden formar -(CH₂)_s-, -CH₂Z-, -ZCH₂-, -ZCH₂CH₂- o CH₂CH₂Z-; en la que Z es O, S(O)_y, o NR²⁷; o cuando R³ es orto para R² y R² es (iv) o (v), entonces R³ y R¹³ tomados juntos pueden formar -(CH₂)_s-, -CH₂Z-, -ZCH₂-, -ZCH₂CH₂- o CH₂CH₂Z-;

25 cada R⁴ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, o OR²¹, en la que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;

R¹² es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, C(=O)R²⁷ o CO₂R²⁷,

30 en la que el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;

cada uno de R¹³ y R¹⁴ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilalcoxilo C₁-C₆, S(=O)_y-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo;

o R¹³ y R¹⁴, tomados junto con los átomos de carbono a través de los que están conectados forman un anillo condensado fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, piridinilo o cicloalquilo C₃-C₆; y en la que el anillo condensado fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, piridinilo o cicloalquilo está

- opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;
- R¹⁵ es H, alquilo C₁-C₆, C(=O)R²⁵, CO₂R²⁵;
- R²⁰ en cada aparición es independientemente, H, F, Cl, Br, I, OR²¹, OR²², NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₀-C₄, heterocicloalquilalquilo C₀-C₄ de 3 a 7 miembros, fenilo, heteroarilalquilo C₀-C₄ de 5 ó 6 miembros, arilalquilo, (=O), C(=O)R²¹, CO₂R²¹, OC(=O)R²¹, C(=O)NR²³R²⁴, NR²⁷C(=O)R²¹, NR²⁷C(=O)OR²¹, OC(=O)NR²³R²⁴, NR²⁷C(=S)R²¹, o S(O)_qR²¹;
- 5 cada R²¹ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo o arilalquilo;
- 10 cada R²² es independientemente el residuo de un aminoácido después de la retirada del grupo hidroxilo del carboxilo;
- cada R²³ y R²⁴ es seleccionado independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y arilo, o R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con =O;
- 15 R²⁵ es alquilo C₁-C₆, arilo o alquilarilo;
- R²⁶ es H, alquilo C₁-C₆, arilo o alquilarilo;
- R²⁷ es H o alquilo C₁-C₆;
- m es 1, 2, 3, 4 ó 5 cuando R¹ está unido a través de un átomo de nitrógeno, y m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 cuando R¹ se une mediante un átomo de carbono;
- 20 n es 1, 2 ó 3;
- q es 0, 1 ó 2;
- s es 1, 2 ó 3; y
- y es 0, 1 ó 2.

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente invención, preferiblemente en una cantidad terapéuticamente eficaz.

30 En otros aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en narcolepsia o trastornos del sueño/vigilia, hábitos alimenticios, trastornos alimenticios, obesidad, trastornos de cognición, alerta, memoria, estado de ánimo, alteración del estado de ánimo, la atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), enfermedad de Alzheimer/demencia, esquizofrenia, dolor, estrés, migraña, mareo, depresión, trastornos psiquiátricos, epilepsia, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios, inflamación, e infarto de miocardio.

Estos y otros aspectos de la invención llegarán a ser más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas

35 La invención se refiere generalmente a derivados de piridazinona, a procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas y procedimientos de su uso farmacéutico.

Como se ha empleado anteriormente y a lo largo de toda la divulgación, debe entenderse que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados.

40 Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores $\pm 10\%$ de un valor específico. Por ejemplo, la frase "aproximadamente 50" incluye $\pm 10\%$ de 50, o de 45 a 55. La expresión "de aproximadamente 10 a 100" incluye $\pm 10\%$ de 10 y $\pm 10\%$ de 100, o de 9 a 110.

45 Como se usa en el presente documento, un intervalo de valores en la forma "x-y" o "x a y", incluyen los números enteros x, y, y los números enteros entre los mismos. Por ejemplo, las frases "1-6" o "1 a 6" pretenden incluir los números enteros 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Las realizaciones preferidas incluyen cada número entero individual en el intervalo, así como cualquier subcombinación de números enteros. Por ejemplo, los números enteros preferidos para "1-6" pueden incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1 a 5, 2 a 3, 2 a 4, 2 a 5, 2 a 6, etc.

Como se usa en el presente documento "compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a un compuesto que es lo suficientemente fuerte para superar el aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y es

preferentemente capaz de la formulación en un agente terapéutico eficaz: La presente invención se refiere únicamente a compuestos estables.

5 Como se usa en el presente documento, "sustituido" se refiere a uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo indicado que se reemplaza con un grupo seleccionado denominado en el presente documento como un "sustituyente", con la condición de que la valencia del átomo sustituido no se exceda, y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Un grupo sustituido tiene de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, y más preferentemente 1 sustituyente independientemente seleccionado. Los sustituyentes preferidos, pero sin limitación F, Cl, Br, I, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, NHOH, NO₂, CN, CF₃, CF₂CF₃, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo, arilalquilo, =O, C(=O)R, COOH, CO₂R, O-C(=O)R, C(=O)NRR', NRC(=O)R', NRCO₂R', OC(=O)NRR', -NRC(=O)NRR', NRC(=S)NRR' y -SO₂NRR', en el que cada uno de R y R' es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o arilo C₆-C₁₀.

15 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6, siendo más preferidos uno o más de 1 a 3. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetil-butilo, hexilo, octilo, etc. El resto alquilo de los grupos que contienen alquilo, tales como grupos alcoxi, alcoxycarbonilo y alquilaminocarbonilo, tiene el mismo significado que el alquilo que se ha definido anteriormente. Los grupos de alquilo inferior, que se prefieren, son grupos alquilo como se ha definido anteriormente que contienen de 1 a 4 carbonos. Una denominación, tal como "alquilo C₁-C₄", se refiere a un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituido.

25 Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere a cadenas de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 8 átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Una designación "alquenilo C₂-C₈" se refiere a un radical alquenilo que contiene de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, 2,4-pentadienilo, etc. Los grupos alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a cadenas hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 8 átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Una designación "alquinilo C₂-C₈" se refiere a un radical alquinilo que contiene de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen etinilo, propinilo, isopropinilo, 3,5-hexadienilo, etc. Los grupos alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

30 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos alquilo mono- o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono. Ciertas realizaciones contienen de 3 a 6 átomos de carbono, preferentemente 3 ó 4 átomos de carbono, y otras realizaciones contienen 5 ó 6 átomos de carbono. Una designación, tal como "cicloalquilo C₅-C₇" se refiere a un radical cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pinenilo, pinanilo y adamantanilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

40 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo aromático mono- o bicíclico sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 12 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo. Los grupos arilo preferidos incluyen grupos fenilo y naftilo sin sustituir o sustituidos. Se incluyen dentro de la definición de "arilo" sistemas de anillos condensados, que incluyen, por ejemplo, sistemas de anillos en los que un anillo aromático está condensado a un anillo cicloalquilo. Los ejemplos de dichos sistemas de anillos condensados incluyen, por ejemplo, indano, indeno y tetrahidronaftaleno. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

45 Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" se refieren a un grupo carbocíclico sustituido o sin sustituir en el que uno o más átomos de carbono en el anillo se reemplazan por al menos un heteroátomo, tal como -O-, -N-, o -S-. Ciertas realizaciones incluyen anillos de 4 a 9 miembros, preferentemente anillos de 3 a 7 miembros, y otras realizaciones incluyen anillos de 5 ó 6 miembros. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido en los anillos no aromáticos. Los heterociclos pretenden incluir grupos heteroarilo y heterocicloalquilo. Los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos.

55 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que contiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo en el que uno o más átomos de carbono en el anillo se reemplazan por al menos un heteroátomo, tal como -O-, N-, o -S-. Ciertas realizaciones incluyen anillos de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxatiolilo, oxadiazolilo, triazolilo, oxatriazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, picolinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, purinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, tianaftenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y quinoxalinilo. Se incluyen dentro de la definición de "heteroarilo" sistemas de anillos condensados, incluyendo, por ejemplo, sistemas de anillos en los que un anillo aromático está condensado a un

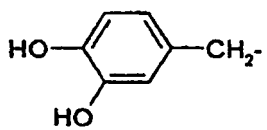
anillo heterocicloalquilo. Los ejemplos de dichos sistemas de anillos condensados incluyen, por ejemplo, ftalamida, anhídrido ftálico, indolina, isoindolina, tetrahidroisoquinolina, cromano, isocromano, cromeno e isocromeno. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos. En ciertas realizaciones preferidas, el heteroarilo es piridinilo, más preferentemente piridina-2-ilo o tienilo.

5 Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno o más átomos de carbono en el anillo se reemplazan por al menos un heteroátomo, tal como -O-, -N-, o -S-. Ciertas realizaciones incluyen anillos de 4 a 9 miembros, preferentemente de 3 a 7, más preferentemente anillos de 3 a 6 miembros, y otras realizaciones incluyen anillos de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazalinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexahidropirimidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranóilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, piranilo, oxazinilo, oxatiazinilo y oxadiazinilo, preferentemente pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo o azapanilo, más preferentemente pirrolidinilo o piperidinilo. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

15 Como se usa en el presente documento, el término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, bromobencilo, fenetilo, benzhidrido, difenilmetilo, trifenil-metilo, difeniletilo, naftilmetilo, etc., preferentemente bencilo. Los grupos arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

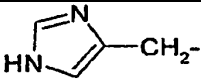
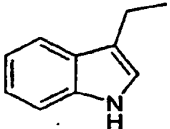
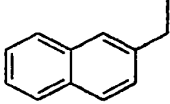
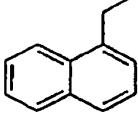
20 Como se usa en el presente documento, el término "aminoácido" se refiere a un grupo que contiene tanto un grupo amino como un grupo carboxilo. Las realizaciones de aminoácidos incluyen α -amino, β -amino, γ -aminoácidos. Los α -aminoácidos tienen una fórmula general $\text{HOOC-CH}(\text{cadena lateral})\text{-NH}_2$. Los aminoácidos pueden estar en sus configuraciones D, L o racémicas. Los aminoácidos incluyen restos de origen natural y sintéticos. Los aminoácidos de origen natural incluyen los 20 α -aminoácidos convencionales que se encuentran en las proteínas, tales como glicina, serina, tirosina, prolina, histidina, glutamina, etc. Los aminoácidos de origen natural también pueden incluir aminoácidos no α (tales como β -alanina, ácido γ -aminobutírico, homocisteína, etc.), aminoácidos raros (tales como 4-hidroxiprolina, 5-hidroxilisina, 3-metilhistidina, etc.) y aminoácidos que no son de proteínas (tales como citrulina, ornitina, canavanina, etc.). Los aminoácidos sintéticos se conocen bien en la técnica, e incluyen análogos de aminoácidos naturales. Véase Lehninger, A. L. Biochemistry, 2ª ed.; Worth Publishers: Nueva York, 1975; 71-77, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia. Los aminoácidos de origen sintético también incluyen α -aminoácidos en los que las cadenas laterales se reemplazan por derivados sintéticos. En ciertas realizaciones, los grupos de sustituyentes para los compuestos de la presente invención incluyen el residuo de un aminoácido después de la retirada del resto hidroxilo del grupo carboxilo del mismo; es decir, grupos de fórmula $\text{-C(=O)CH}(\text{cadena lateral})\text{-NH}_2$. Las cadenas laterales representativas de α -aminoácidos de origen natural y de origen sintético incluidas se muestran a continuación en la Tabla A.

Tabla A

H	HS-CH ₂ -
CH ₃ -	HO ₂ C-CH(NH ₂)-CH ₂ -S-S-CH ₂ -
HO-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -S-CH ₂ -CH ₂ -
HO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -S-CH ₂ -CH ₂ -
	HO-CH ₂ -CH ₂ -
	C ₅ H ₉ -
	C ₆ H ₁₁ -
	C ₆ H ₁₁ -CH ₂ -

35

(continuación)

	CH ₃ -CH(OH)- HO ₂ C-CH ₂ -NHC(=O)-CH ₂ - HO ₂ C-CH ₂ - HO ₂ C-CH ₂ -CH ₂ - NH ₂ C(=O)-CH ₂ - NH ₂ C(=O)-CH ₂ -CH ₂ - (CH ₃) ₂ -CH-
	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ - CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ - H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	H ₂ N-C(=NH)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - H ₂ N-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH ₃ -CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" o "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, preferentemente un ser humano, o un ser humano niño, que padece, o tiene el potencial de padecer una o más enfermedades y afecciones descritas en el presente documento.

- 5 Como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para prevenir o tratar los síntomas de un trastorno particular. Dichos trastornos incluyen, pero sin limitación, los trastornos patológicos y neurológicos asociados con la actividad aberrante de los receptores descritos en el presente documento, en los que el tratamiento o prevención comprende inhibidor, inducir o mejorar la actividad de los mismos poniendo en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para el contacto con tejidos de seres humanos y animales sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

- 15 Como se usa en el presente documento, la expresión "dosis unitaria" se refiere a una sola dosis que es capaz de administrarse a un paciente, y que puede manejarse y empaquetarse fácilmente, quedando como una dosis unitaria física y químicamente estable que comprende el propio compuesto activo, o en forma de una composición farmacéuticamente aceptable, como se describe en lo sucesivo en el presente documento.

- 20 Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados, en los que el precursor se modifica fabricando sales de ácidos o bases de las mismas. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicas de residuos básicos, tales como aminas; sales alcali u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, y similares. Estas sales fisiológicamente aceptables se preparan mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, disolviendo las bases de amina libre con un exceso del ácido en alcohol acuoso, o neutralizando un ácido carboxílico libre con una base de metal alcalino, tal como un hidróxido, o con una amina.

- Los compuestos descritos a lo largo del presente documento, pueden usarse o prepararse de formas alternativas. Por ejemplo, pueden usarse o prepararse muchos compuestos que contienen amino como una sal de adición de ácidos. Con frecuencia, dichas sales mejoran las propiedades de aislamiento y manejo del compuesto. Por ejemplo, dependiendo de los reactivos, las condiciones de reacción y similares, pueden usarse o prepararse los compuestos que se describen en el presente documento, por ejemplo, en sus sales clorhidrato o tosilato. Las formas cristalinas isomórficas, todas las formas quirales y racémicas, N-óxido, hidratos, solvatos, e hidratos de sales de ácidos, también se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

- 40 Ciertos compuestos ácidos o básicos de la presente invención pueden existir en forma de zwitteriones. Todas las formas de los compuestos, incluyendo el ácido libre, la base libre y los zwitteriones, se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Se sabe bien en la técnica que los compuestos que contienen tanto grupos amino

como carboxi con frecuencia existen en equilibrio con sus formas zwitteriónicas. Por lo tanto, cualquiera de los compuestos descritos a lo largo del presente documento que contienen, por ejemplo, tanto grupos amino como carboxi, también incluyen la referencia a sus zwitteriones correspondientes.

5 Como se usa en el presente documento, "profármaco" se refiere a compuestos designados específicamente para maximizar la cantidad de especies activas que alcanza el sitio de reacción deseado, que están típicamente inactivos o mínimamente inactivos para la actividad deseada, pero a través de biotransformación se convierten en metabolitos biológicamente activos.

10 Por consiguiente, los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos descritos en el presente documento en los que un grupo hidroxilo, amino o carboxi está unido a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco a un sujeto mamífero, se escinde para formar un hidroxilo libre, un amino libre o un ácido carboxílico, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, derivados acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina; y ésteres de alquilo, cicloalquilo, arilo y alquilarilo, tales como ésteres metílicos, etílicos, propílicos, isopropílicos, butílicos, isobutílicos, sec-butílicos, terc-butílicos, ciclopropílicos, fenílicos, bencílicos y fenetílicos, y similares.

15 Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos, y pueden aislarse en forma ópticamente activa o racémica. Por lo tanto, se pretenden todas las formas isoméricas de una estructura, incluyendo todas las formas estereogénicas (tales como formas enantioméricas, diastereoméricas y/o mesoformas, ya sean quirales o racémicas), todas las formas aquirales, todas las formas geométricas y/o todas las formas isoméricas conformacionales, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica específica u otra forma isomérica, y/o aquiral. Se sabe bien en la técnica cómo preparar y
20 aislar dichas formas isoméricas de una estructura, incluyendo aquellas que tienen centros estereogénicos incluyendo aquellas formas estereogénicas en las que la estructura está presente en forma ópticamente activa. Por ejemplo, las mezclas de estereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales que incluyen, pero sin limitación, la resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase inversa y quiral, formación de sales preferenciales, recristalización, y similares, o mediante síntesis quiral de materiales de partida quirales, o mediante
25 la síntesis deliberada de centros quirales diana.

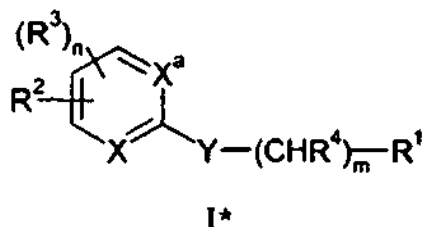
Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

Las expresiones "tratamiento" y "tratar", como se usan en el presente documento, incluyen un tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico), curativo y/o paliativo.

30 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en cualquier fórmula, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada aparición diferente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables únicamente se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

35 Se cree que las fórmulas químicas y nombres usados en el presente documento reflejan correctamente y con precisión los compuestos químicos subyacentes. Sin embargo, la naturaleza y valor de la presente invención no depende de la exactitud teórica de estas fórmulas, en su conjunto o en parte. Por lo tanto, se entenderá que las fórmulas usadas en el presente documento, así como los nombres químicos atribuidos a los compuestos indicados correspondientemente, no pretenden limitar la invención en ningún modo, incluyendo restringirla a cualquier forma tautomérica específica o a cualquier isómero óptico o geométrico específico, excepto cuando dicha estereoquímica se defina claramente.
40

Por consiguiente, la presente invención se refiere, en parte, a nuevos compuestos de piridazona que tienen la siguiente fórmula I*:



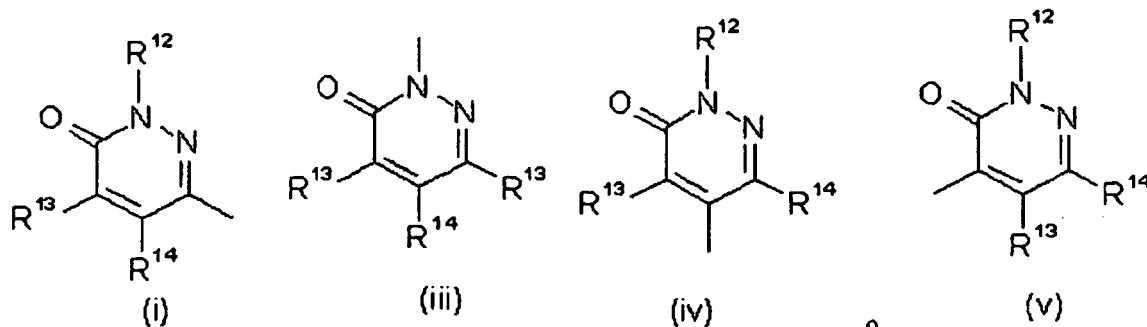
45 o una forma estereoisomérica, una mezcla de formas estereoisoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que:

cada uno de X y X^a es independientemente CH o N;

Y es S(O)_q, O o NR¹⁵;

R¹ es un anillo de piperidina o de pirrolidina, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;

R² es



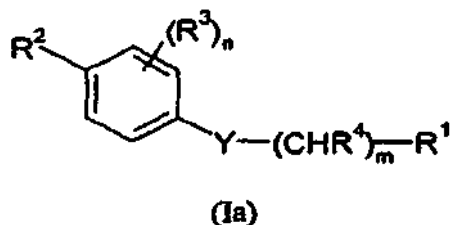
en las que:

R² es para en el grupo Y-(CHR⁴)_m-R¹;

- 5 cada R³ es: independientemente H, F, Cl, Br, I, OR²¹, NR²³R²⁴, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, C(=O)R²¹, CO₂R²¹ o C(=O)NR²³R²⁴; o cuando R³ es orto para R² y R² es (i) o (iv), entonces R³ y R¹⁴ tomados juntos pueden formar -(CH₂)_s-, -CH₂Z-, -ZCH₂-, -ZCH₂CH₂- o CH₂CH₂Z-; en las que Z es O, S(O)_y, o NR²⁷; o cuando R³ es orto para R² y R² es (iv) o (v), entonces R³ y R¹³ tomados juntos pueden formar -(CH₂)_s-, -CH₂Z-, -ZCH₂-, -ZCH₂CH₂- o CH₂CH₂Z-;
- 10 cada R⁴ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, o OR²¹, en las que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;
- R¹² es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, C(=O)R²⁷ o CO₂R²⁷,
- 15 en las que el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;
- cada uno de R¹³ y R¹⁴ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilalcoxilo C₁-C₆, S(=O)_y-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo;
- o R¹³ y R¹⁴,
- 20 tomados junto con los átomos de carbono a través de los que están conectados forman un anillo condensado fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, piridinilo o cicloalquilo C₃-C₆; y en las que el anillo condensado fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, piridinilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;
- R¹⁵ es H, alquilo C₁-C₆, C(=O)R²⁵ CO₂R²⁵;
- R²⁰ en cada aparición es independientemente, H, F, Cl, Br, I, OR²¹, OR²², NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₀-C₄, heterocicloalquilalquilo C₀-C₄ de 3 a 7 miembros, fenilo, heteroarilalquilo C₀-C₄ de 5 ó 6 miembros, arilalquilo, (=O), C(=O)R²¹, CO₂R²¹, OC(=O)R²¹, C(=O)NR²³R²⁴, NR²⁷C(=O)R²¹, NR²⁷C(=O)OR²¹, OC(=O)NR²³R²⁴, NR²⁷C(=S)R²¹ o S(O)_qR²¹;
- 25 cada R²¹ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo o arilalquilo;
- 30 cada R²² es independientemente el residuo de un aminoácido después de la retirada del grupo hidroxilo del carboxilo;
- cada R²³ y R²⁴ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y arilo, o R²³ y R²⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con =O;
- R²⁵ es alquilo C₁-C₆, arilo o alquilarilo;
- 35 R²⁶ es H, alquilo C₁-C₆, arilo o alquilarilo;
- R²⁷ es H o alquilo C₁-C₆;
- m es 1, 2, 3, 4 ó 5 cuando R¹ está unido a través de un átomo de nitrógeno, y m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 cuando R¹ está unido mediante un átomo de carbono;
- n es 1, 2 ó 3;

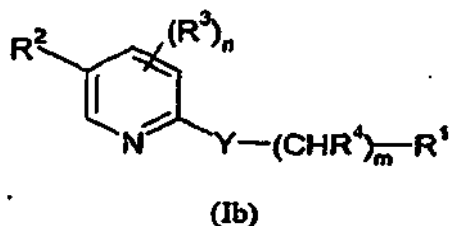
q es 0, 1 ó 2;
 s es 1, 2 ó 3; y
 y es 0, 1 ó 2.

En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (Ia):



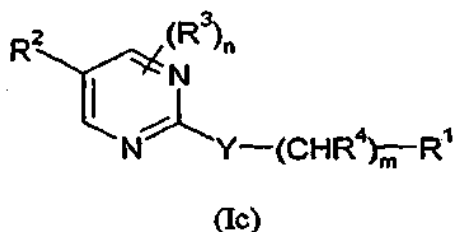
5 en la que cada variable se define en la fórmula I. Los aspectos adicionales de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (Ia) que incorporan las realizaciones que se han descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I, según sea apropiado. Por ejemplo, las realizaciones adicionales incluyen un compuesto de fórmula (Ia) con los restos preferidos de grupos R¹ y R²; o R¹ e Y; o R¹, R² e Y; etc.

10 En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (Ib):



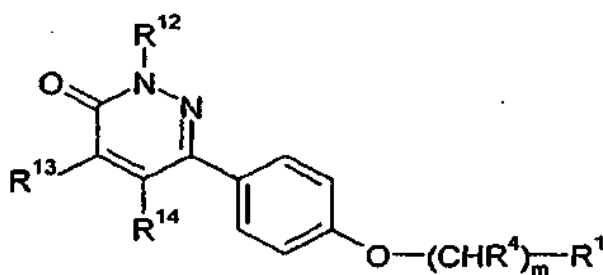
15 en la que cada variable se define en la fórmula I. Los aspectos adicionales de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (Ib) que incorporan las realizaciones que se han descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I, según sea apropiado. Por ejemplo, las realizaciones adicionales incluyen un compuesto de fórmula (Ib) con los restos preferidos de grupos R¹ y R²; o R¹ e Y; o R¹, R² e Y; etc.

En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (Ic):



20 en la que cada variable se define en la fórmula I. Los aspectos adicionales de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (Ic) que incorporan las realizaciones que se han descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I, según sea apropiado. Por ejemplo, las realizaciones adicionales incluyen un compuesto de fórmula (Ic) con los restos preferidos de grupos R¹ y R²; o R¹ e Y; o R¹, R² e Y; etc.

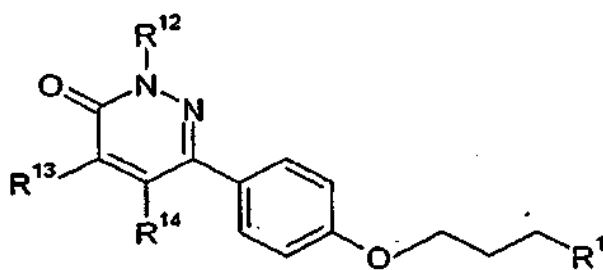
En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (Id):



(Id)

5 en la que cada variable se define en la fórmula I. Los aspectos adicionales de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (Id) que incorporan las realizaciones que se han descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I, según sea apropiado. Por ejemplo, las realizaciones adicionales incluyen un compuesto de fórmula (Id) con los restos preferidos de grupos R¹; o R¹ y m; o R¹, R¹³ y R¹⁴; etc.

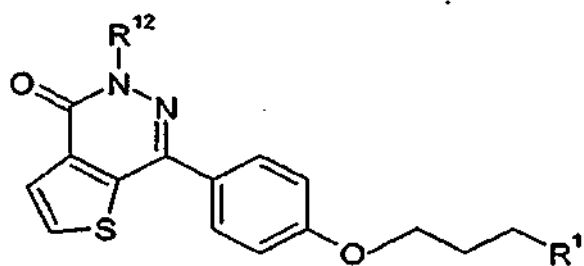
En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (Ie):



(Ie)

10 en la que cada variable se define en la fórmula I. Los aspectos adicionales de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (Ie) que incorporan las realizaciones que se han descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I, según sea apropiado. Por ejemplo, las realizaciones adicionales incluyen un compuesto de fórmula (Ie) con los restos preferidos de grupos R¹; o R¹, R¹³ y R¹⁴; etc.

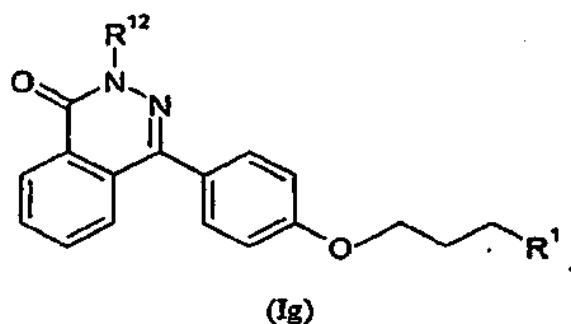
En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (If):



(If)

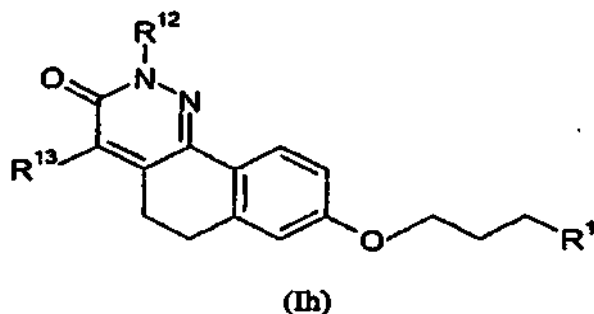
15 en la que cada variable se define en la fórmula I. Los aspectos adicionales de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (If) que incorporan las realizaciones que se han descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I, según sea apropiado. Por ejemplo, las realizaciones adicionales incluyen un compuesto de fórmula (If) con los restos preferidos de grupos R¹; o R¹²; o R¹ y R¹².

En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (Ig):



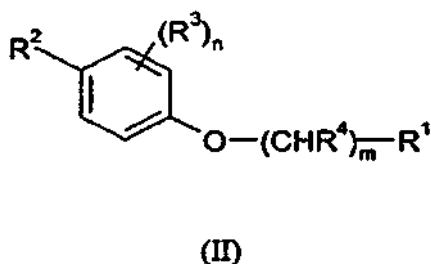
5 en la que cada variable se define en la fórmula I. Los aspectos adicionales de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (Ig) que incorporan las realizaciones que se han descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I, según sea apropiado. Por ejemplo, las realizaciones adicionales incluyen un compuesto de fórmula (Ig) con los restos preferidos de grupos R¹; o R¹²; o R¹ y R¹².

En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (Ih):



10 en la que cada variable se define en la fórmula I. Los aspectos adicionales de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (Ih) que incorporan las realizaciones que se han descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I, según sea apropiado. Por ejemplo, las realizaciones adicionales incluyen un compuesto de fórmula (Ih) con los restos preferidos de grupos R¹; o R¹ y R¹³; o R¹, R²³ y R²⁴.

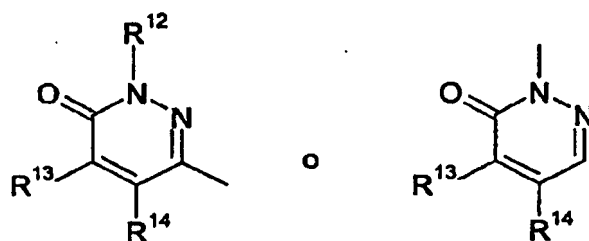
En una realización más de la presente invención, se incluyen compuestos que tienen una estructura de Fórmula II:



15 y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas salinas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R¹ es un anillo de piperidina o de pirrolidina opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;

R² es



R³ es:

en cada aparición es independientemente, H, F, Cl, Br, I, OR²¹, NR²³R²⁴, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, C(=O)R²¹, CO₂R²¹, o C(=O)NR²³R²⁴; o cuando R³ es orto para R², entonces R³ y R¹⁴ pueden combinarse para formar -CH₂CH₂-; o

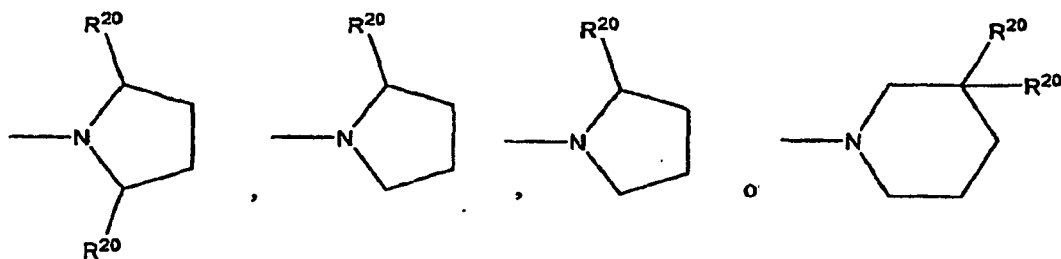
- 5 R⁴ es H o alquilo C₁-C₆, en la que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;
- R¹² es H, alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo, en la que los grupos alquilo, fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R²⁰;
- 10 R¹³ y R¹⁴ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo, o R¹³ y R¹⁴ pueden combinarse para formar un anillo condensado fenilo, tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; en la que los anillos fenilo, tienilo, pirrolilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R²⁰;
- 15 R²⁰ en cada aparición es independientemente, H, F, Cl, Br, I, OR²¹, OR²², NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, arilalquilo, (=O), C(=O)R²¹, CO₂R²¹, OC(=O)R²¹, C(=O)NR²³R²⁴, NR²⁷C(=O)R²¹, NR²⁷C(=O)OR²¹, OC(=O)NR²³R²⁴, NR²⁷C(=S)R²¹ o S(O)_qR²¹;
- R²¹ en cada aparición es independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo o arilalquilo;
- R²² en cada aparición es independientemente el residuo de un aminoácido después de la retirada del grupo hidroxilo del carboxilo;
- 20 cada uno de R²³ y R²⁴ en cada aparición se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y arilo, o R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con =O; R²⁶ es H, alquilo C₁-C₆, arilo o alquilarilo;
- R²⁷ es H o alquilo C₁-C₆;
- 25 m es 3 cuando R¹ está unido a través de un átomo de nitrógeno, y m es 0 ó 1 cuando R¹ está unido mediante un átomo de carbono;
- n es 0 ó 1;
- q es 0, 1 ó 2.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "realizaciones de la presente invención" pretende incluir el alcance completo de compuestos de cualquiera de las fórmulas I, I*, I**, I(a-n) y II, o cualquier combinación o subcombinación de los mismos, a menos que se proporcione específicamente otra cosa.

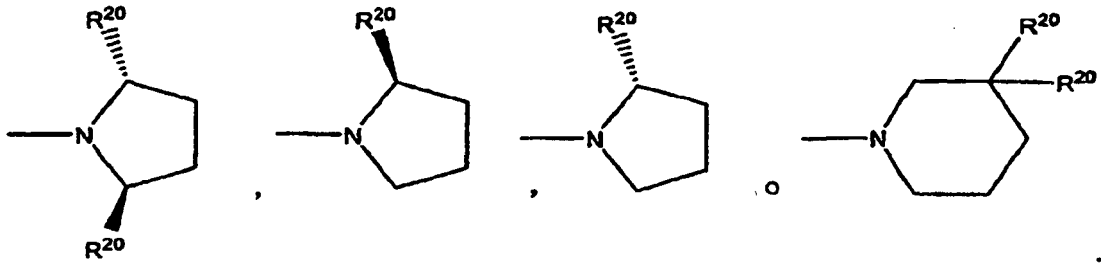
Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que Y es O. En otras realizaciones Y es S(O)_q, o Y es NR¹⁵.

35 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R¹ es un pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R¹ es un piperidinilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones preferidas, R¹ está unido a Y a través de un átomo de nitrógeno del anillo. En otras realizaciones preferidas, R¹ está unido a Y a través de un átomo de carbono en el anillo.

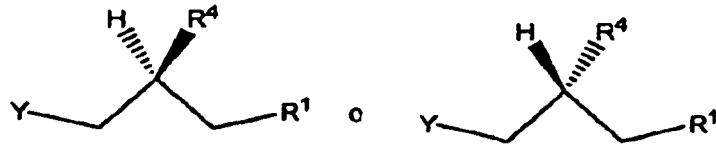
En otras realizaciones preferidas, R¹ es:



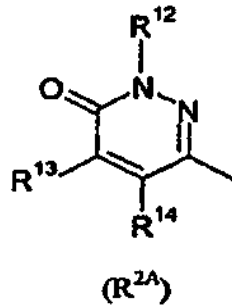
; más preferentemente:



5 En ciertas realizaciones preferidas del resto $Y-(CHR^4)_m-R^1$, uno o más de los centros de carbono [(es decir, el subgrupo " $-(CHR^4)_m-$ "), dicho subgrupo que está presente en el resto $Y-(CHR^4)_m-R^1$ "m" veces] pueden tener el potencial de ser quiral en la naturaleza. Es decir, puede haber 4 grupos diferentes unidos a un centro de carbono en el subgrupo. Cada $-(CHR^4)-$ independientemente puede ser quiral y todas las combinaciones estereoisoméricas están dentro del alcance de la presente invención. En ciertas realizaciones más preferidas, m es 3, más preferentemente el resto $Y-(CHR^4)_m-R^1$ es

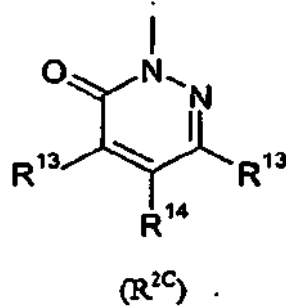


Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R^2 es

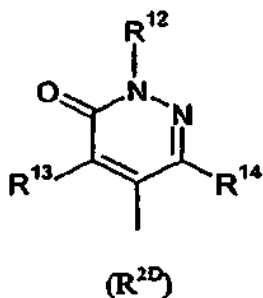


10

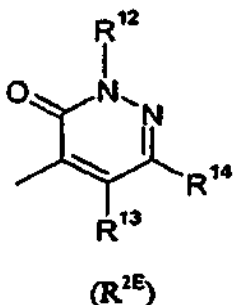
En otras realizaciones, R^2 es



En otras realizaciones, R^2 es

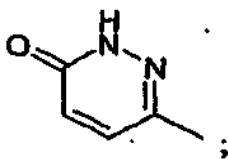


En otras realizaciones, R² es



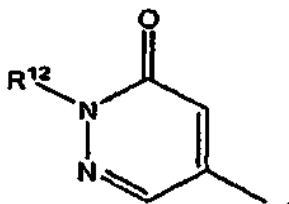
5 En otras realizaciones, el R² puede ser una combinación de R^{2A} a R^{2E}. Por ejemplo, dichas combinaciones incluyen: R^{2A}, R^{2C}, R^{2D}, y R^{2E}; R^{2A}, y R^{2C}; R^{2A}, R^{2D}, y R^{2E}; R^{2A}, R^{2D}, y R^{2E}; R^{2D}, y R^{2E}, etc.

En ciertas realizaciones más preferidas, R² es (iv); o es (i); más preferentemente



o es (iii) y uno de R¹³ es ciclopropilo.

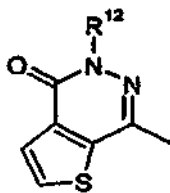
En otras realizaciones adicionales, R² es:



10

En realizaciones de la presente invención, R² es para en el grupo Y-(CHR⁴)-R¹. En ciertas realizaciones junto con cualquiera de los tres grupos R², R¹³ y R¹⁴ son independientemente H, o cada uno es independientemente alquilo C₁-C₆, o cada uno es independientemente arilo, o cada uno es independientemente arilalquilo. En otras realizaciones de R², R¹³ y R¹⁴ pueden combinarse para formar un anillo fenilo condensado, o pueden formar un anillo tienilo condensado, o pueden formar un anillo pirrolilo condensado, o pueden formar un anillo ciclopentilo condensado o pueden formar un anillo ciclohexilo condensado. Un ejemplo de combinación de R¹³ y R¹⁴ para formar un anillo tienilo condensado tiene la siguiente estructura:

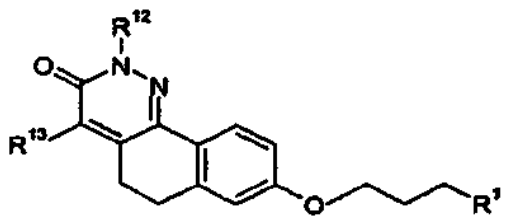
15



20

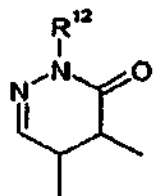
Ciertas realizaciones incluyen aquellos compuestos en los que n es 1. Aún otras realizaciones incluyen aquellos compuestos en los que n es 2.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R^3 en cada aparición es independientemente, H, F, Cl, Br, I, OR^{21} , $NR^{23}R^{14}$, NO_2 , CN, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $C(=O)R^{21}$, CO_2R^{21} , o $C(=O)NR^{23}R^{24}$, preferentemente F, Cl, Br o alquilo C_1-C_6 , más preferentemente F. En otras realizaciones preferidas, cuando R^3 es orto para R^2 , entonces R^3 y R^{14} pueden combinarse para formar $-CH_2CH_2-$. En ciertas realizaciones R^3 en cada aparición es independientemente, H, F, Cl, Br, I, OR^{21} , $NR^{23}R^{24}$, NO_2 , CN, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $C(=O)R^{21}$, CO_2R^{21} , o $C(=O)NR^{23}R^{24}$. En otras realizaciones, R^3 es orto para R^2 , entonces R^3 y R^{14} pueden combinarse para formar $-(CH_2)_5-$. Un ejemplo incluye un compuesto en el que s es 2, que tiene la siguiente estructura:



En ciertas realizaciones de la presente invención, s es 2, o s es 3. En otras realizaciones, R^3 y R^{14} pueden combinarse para formar $-CH_2Z-$ o CH_2CH_2Z- ; en los que Z es O, $S(O)_y$, NR^{27} . En particular, R^3 y R^{14} pueden combinarse para formar $-CH_2Z-$ o pueden combinarse para formar CH_2CH_2Z- . En realizaciones particulares, Z es O y en otras, Z es -S-.

En otras realizaciones de la presente invención, R^3 es orto para X^a y R^2 es orto para R^3 y meta para X^a , entonces R^2 y R^3 se combinan para formar:



Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R^4 es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o alcoxilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, preferentemente H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^4 está opcionalmente sustituido alquilo C_1-C_6 . En realizaciones en las que R^4 es alquilo C_1-C_6 , es preferentemente alquilo C_1-C_3 , más preferentemente metilo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que m es 1,2,3, 4 ó 5 cuando R^1 es unido a un átomo de nitrógeno. En particular, m es 1, o m es 2, o m es 3, o m es 4, o m es 5, o m puede ser cualquier combinación de los anteriores, incluyendo, 1 y 2; 1 y 3; 2 y 3; 1, 2 y 3; etc. Otras realizaciones incluyen aquellos compuestos en los que m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 cuando R^1 está unido mediante un átomo de carbono. En particular, m es 0, o m es 1, o m es 2, o m es 3, o m es 4, o m es 5, o m puede ser cualquier combinación de los anteriores, incluyendo, 0 y 1; 0 y 2; 0, 1 y 2; 1, 2 y 3; etc.

En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, s es 2.

En otras realizaciones preferidas de la presente invención, R^{12} es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo, más preferentemente H o heteroarilo, siendo heteroarilo incluso más preferido. Como alternativa, se prefiere alquilo C_1-C_6 , arilo, arilalquilo o heteroarilo en algunas realizaciones.

En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, cada uno de R^{13} y R^{14} es independientemente H o alquilo C_1-C_6 , más preferentemente en la que al menos uno de es R^{13} y R^{14} , es alquilo C_1-C_6 . Como alternativa, en otra realización preferida, R^{13} es alquilo C_1-C_3 ; o R^{14} es alquilo C_1-C_3 .

En otras realizaciones adicionales preferidas de la presente invención, R^{13} y R^{14} tomados junto con los átomos de carbono a través de que están conectados forman un anillo condensado fenilo, tienilo, oxazolilo, piridinilo o cicloalquilo C_3-C_6 ; y en los que el anillo condensado fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, piridinilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{20} . Más preferentemente, R^{13} y R^{14} tomados junto con los átomos de carbono a través de que se conectan forman un anillo condensado cicloalquilo C_3-C_6 ;

En algunas realizaciones preferidas de la presente invención, R^{14} es heteroarilo.

En algunas realizaciones preferidas de la presente invención, R^{20} es alquilo C_1-C_6 ; en otras es cicloalquilo, más preferentemente ciclobutilo. En otras adicionales, R^{20} es F, Cl, CF_3 , $NR^{23}R^{24}$, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con OR^{26} , cicloalquilalquilo C_0-C_4 o heterocicloalquilalquilo C_0-C_4 , más preferentemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con OR^{26} .

En ciertas realizaciones preferidas diferentes de la presente invención, R^{21} es H o alquilo C_1-C_6 .

En algunas realizaciones preferidas de la presente invención, cada uno de R^{23} y R^{24} es independientemente alquilo C_1-C_6 .

En otras realizaciones adicionales preferidas de la presente invención, R^{26} es H o alquilo C_1-C_6 .

- 5 En algunas realizaciones preferidas de la presente invención, al menos uno de X y X_a es CH, más preferentemente cada uno de X y X_a es CH.

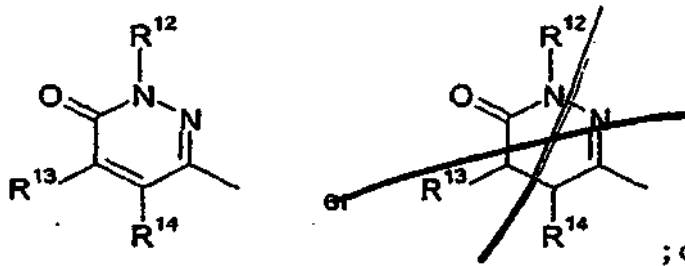
Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos de fórmula I, en la que:

X y X^a son CH;

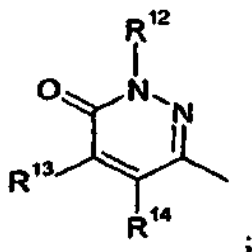
Y es O;

- 10 R^1 pirrolidinilo o piperidilo, en la que los grupos pirrolidinilo y piperidilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R^{20} ;

R^2 es



o R^2 es



- 15 R^3 en cada aparición es independientemente, H, F, Cl, Br, I, OR^{21} , $NR^{23}R^{24}$, NO_2 , CN, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $C(=O)R^{21}$, CO_2R^{21} , o $C(=O)NR^{23}R^{24}$; o cuando R^3 es orto para R^2 , entonces R^3 y R^{14} pueden combinarse para formar $-CH_2CH_2-$; o R^3 en cada aparición es independientemente, H; F; Cl; Br; I; OR^{21} ; $NR^{23}R^{24}$; NO_2 ; CN; CF_3 ; alquilo C_1-C_6 ; $C(=O)R^{21}$; CO_2R^{21} ; o $C(=O)NR^{23}R^{24}$;

- 20 R^4 es H o alquilo C_1-C_6 , en la que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{20} ;

25 R^{10} y R^{11} cada uno de R^{10} y R^{11} , independientemente H o alquilo C_1-C_6 , en la que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{20} ;

R^{12} es H, alquilo C_1-C_6 , fenilo o bencilo, en la que los grupos alquilo, fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R^{20} ;

30 R^{13} y R^{14} son independientemente H, alquilo C_1-C_6 , fenilo o bencilo, o R^{13} y R^{14} pueden combinarse para formar un anillo condensado fenilo, tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; en la que los anillos fenilo, tienilo, pirrolilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R^{20} ; o

R^{13} y R^{14} son independientemente H, alquilo C_1-C_6 , fenilo o bencilo; o R^{13} y R^{14} pueden combinarse para formar un anillo condensado fenilo, tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

35 R^{20} en cada aparición es independientemente, H, F, Cl, Br, I, OR^{21} , OR^{22} , $NR^{23}R^{24}$, $NHOH$, NO_2 , CN, CF_3 , alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con OR^{26} , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, arilalquilo, $(=O)$, $C(=O)R^{21}$, CO_2R^{21} , $OC(=O)R^{21}$, $C(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{27}C(=O)R^{21}$, $NR^{27}C(=O)OR^{21}$, $OC(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{27}C(=S)R^{21}$, o $S(O)_qR^{21}$;

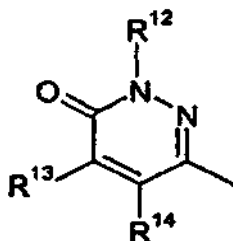
R^{21} en cada aparición es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , arilo o arilalquilo;

R^{22} en cada aparición es independientemente el residuo de un aminoácido después de la retirada

- del grupo hidroxilo del carboxilo;
 cada uno de R^{23} y R^{24} en cada aparición se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 y arilo, o R^{23} y R^{24} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con =O;
- 5 R^{26} es H, alquilo C_1-C_6 , arilo o alquilarilo;
 R^{27} es H o alquilo C_1-C_6 ;
 m es 3 cuando R^1 está unido a través de un átomo de nitrógeno, y m es 0 ó 1 cuando R^1 está unido mediante un átomo de carbono;
- 10 n es 0 ó 1;
 q es 0, 1 ó 2.

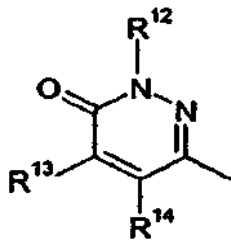
Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos de fórmula I, en la que:

- X es N y X^a es N o CH; o cada uno de X y X^a es N; o X es N y X^o es CH;
- Y es O;
- 15 R^1 es pirrolidinilo o piperidinilo, en la que los grupos pirrolidinilo y piperidilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R^{20} ;
- R^2 es



;

o R^2 es



;

- 20 R^3 en cada aparición es independientemente, H, F, Cl, Br, I, OR^{21} , $NR^{23}R^{24}$, NO_2 , CN, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $C(=O)R^{21}$, CO_2R^{21} , o $C(=O)NR^{23}R^{24}$; o cuando R^3 es orto para R^2 , entonces R^3 y R^{14} pueden combinarse para formar $-CH_2CH_2-$;
- o R^3 en cada aparición es independientemente, H; F; Cl; Br; I; OR^{21} ; $NR^{23}R^{24}$; NO_2 ; CN; CF_3 ; alquilo C_1-C_6 ; $C(=O)R^{21}$; CO_2R^{21} ; o $C(=O)NR^{23}R^{24}$;
- 25 R^4 es H o alquilo C_1-C_6 , en la que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{20} ;
- cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente H o alquilo C_1-C_6 , en la que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{20} ;
- 30 R^{12} es H, alquilo C_1-C_6 , fenilo o bencilo, en la que los grupos alquilo, fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R^{20} ;
- R^{13} y R^{14} son independientemente H, alquilo C_1-C_6 , fenilo o bencilo, o R^{13} y R^{14} pueden combinarse para formar un anillo condensado fenilo, tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; en la que los anillos fenilo, tienilo, pirrolilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R^{20} ; o
- 35 R^{13} y R^{14} son independientemente H, alquilo C_1-C_6 , fenilo o bencilo; o R^{13} y R^{14} pueden combinarse para formar un anillo condensado fenilo, tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
- R^{20} en cada aparición es independientemente, H, F, Cl, Br, I, OR^{21} , OR^{22} , $NR^{23}R^{24}$, NHOH, NO_2 , CN, CF_3 , alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con OR^{26} , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, arilalquilo, (=O), $C(=O)R^{21}$, CO_2R^{21} , $OC(=O)R^{21}$, $C(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{27}C(=O)R^{21}$,
- 40

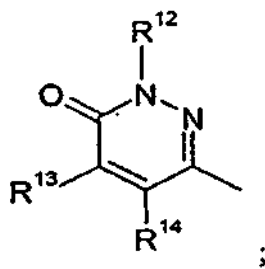
- $NR^{27}C(=O)OR^{21}$, $OC(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{27}C(=S)R^{21}$, o $S(O)_qR^{21}$;
 R^{21} en cada aparición es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , arilo o arilalquilo;
 R^{22} en cada aparición es independientemente el residuo de un aminoácido después de la retirada del grupo hidroxilo del carboxilo;
 5 cada uno de R^{23} y R^{24} en cada aparición se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 y arilo, o R^{23} y R^{24} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con =O; R^{26} es H, alquilo C_1-C_6 , arilo o alquilarilo;
 R^{27} es H o alquilo C_1-C_6 ;
 10 m es 3 cuando R^1 está unido a través de un átomo de nitrógeno, y m es 0 ó 1 cuando R^1 está unido mediante un átomo de carbono;
 n es 0 ó 1;
 q es 0, 1 ó 2.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos de fórmula I, en la que:

- 15 X y X^a son CH;
 Y es O;
 R^1 es pirrolidinilo o piperidilo, en la que los grupos pirrolidinilo y piperidilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{20} ;
 R^2 es para en el grupo $Y-(CHR^4)_m-R^1$;
 20 R^3 en cada aparición es independientemente, H, F, Cl, Br, I, OR^{21} , $NR^{23}R^{24}$, NO_2 , CN, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $C(=O)R^{21}$, CO_2R^{21} o $C(=O)NR^{23}R^{24}$; o cuando R^3 es orto para R^2 , entonces R^3 y R^{14} pueden combinarse para formar $-CH_2CH_2-$;
 m es 3 cuando R^1 está unido a través de un átomo de nitrógeno, y m es 0 ó 1 cuando R^1 está unido mediante un átomo de carbono;
 25 n es 0 ó 1.

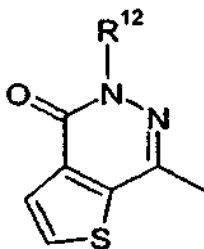
En particular, una primera realización incluye los compuestos en los que:

R^1 está unido por el átomo de nitrógeno;
 R^2 es: ,

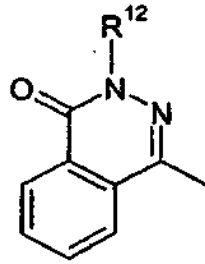


- 30 y R^{13} y R^{14} se combinan para formar un anillo condensado fenilo o tienilo; y m es 3.

En otras realizaciones, R^2 es:



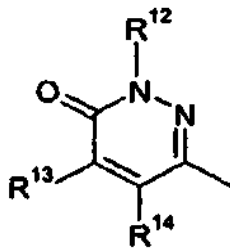
En otras realizaciones, R^2 es:



En una segunda realización particular:

R₁ está unido mediante el átomo de nitrógeno;

R² es:



5

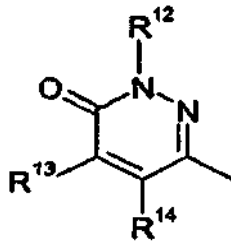
;

R¹³ y R¹⁴ se combinan para formar un anillo condensado ciclopentilo o ciclohexilo; y m es 3.

En una tercera realización particular:

R₁ está unido mediante el átomo de nitrógeno;

R² es:



10

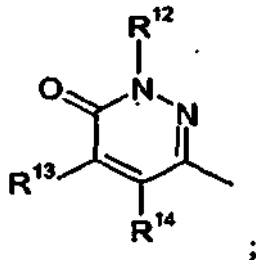
;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo; y m es 3.

En una cuarta realización particular:

R¹ es pirrolidinilo o piperidilo, en la que los grupos pirrolidinilo y piperidilo están unidos por un átomo de carbono del anillo y cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;

15 R² es:



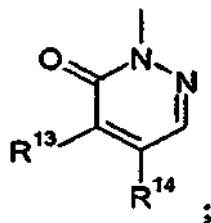
;

R⁴ es H;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo;
m es 0 ó 1.

En una sexta realización particular:

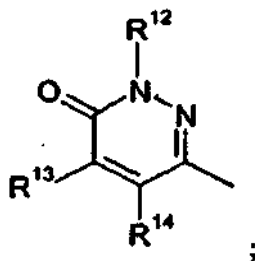
R¹ está unido mediante el átomo de nitrógeno;
R² es:



- 5 R¹³ y R¹⁴ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo; m es 3.

En una séptima realización particular:

R₁ está unido mediante el átomo de nitrógeno;
R² es orto para R³, y R² es:



- 10 R³ y R¹⁴ se combinan para formar -CH₂CH₂-; m es 3.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos de fórmula I, en la que:

X y X^a son CH;

Y es O;

- 15 R¹ es pirrolidinilo o piperidilo, en la que los grupos pirrolidinilo y piperidilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R²⁰;

R² es para en el grupo Y-(CHR⁴)_m-R¹;

R³ en cada aparición es independientemente, H, F, Cl, Br, I, OR²¹, NR²³R²⁴, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, C(=O)R²¹, CO₂R²¹, o C(=O)NR²³R²⁴; o cuando R³ es orto para R², entonces R³ y R¹⁴ pueden combinarse para formar -CH₂CH₂-;

- 20 m es 3 cuando R¹ está unido a través de un átomo de nitrógeno, y m es 0 ó 1 cuando R¹ está unido mediante un átomo de carbono;

n es 1.

- 25 Los aspectos adicionales de la presente invención incluyen compuestos de fórmula II que incorporan las realizaciones que se han descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I, según sea apropiado. Por ejemplo, las realizaciones adicionales incluyen un compuesto de fórmula II con los restos preferidos de grupos R¹; o R¹ y R¹³; o R¹, R²³ y R²⁴, etc.

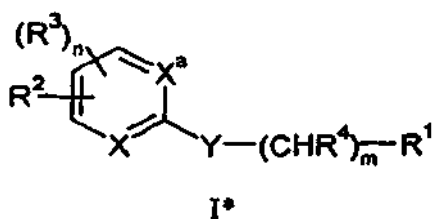
Por ejemplo, en ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula II:

R¹ es pirrolidinilo o piperidilo, en las que los grupos pirrolidinilo y piperidilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R²⁰. Por ejemplo, en otras realizaciones de compuestos de fórmula II:

- 30 R³ en cada aparición es independientemente, H, F, Cl, Br, I, OR²¹, NR²³R²⁴, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, C(=O)R²¹, CO₂R²¹, o C(=O)NR²³R²⁴; o

cuando R³ es orto para R², entonces R³ y R¹⁴ pueden combinarse para formar -CH₂CH₂-.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula I*:



se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- 2-metil-6-{4-[(R)-2-metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[4-(1-ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
- 6-{3,5-difluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
- 6-{3-cloro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
- 6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
- 2-(2-fluoro-etil)-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
- 6-{3-fluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[3-fluoro-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
- 4-metil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
- 4-metil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
- 4-{4-[3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona;
- 2-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzocitrilo;
- 2-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzocitrilo;
- 2-(2-hidroxietil)-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
- 6-{4-[(S)-2-metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
- 4-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2,5,6,7-tetrahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona;
- 6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[3-metoxi-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
- 6-{3-metoxi-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[2-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
- 6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-pirimidin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[6-(1-ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[6-(1-isopropil-piperidin-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[6-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[6-(1-ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[6-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[6-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2-isopropil-2H-piridazin-3-ona;
- 6-{6-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-piridin-3-il}-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[6-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[4-(1-ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[4-((R)-1-ciclohexil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[4-((R)-1-ciclobutil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
- 6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-piridazin-3-ona;
- 4-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2,5,6,7-tetrahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona;
- 6-{3,5-difluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
- 6-{3,5-dibromo-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-3,5-difluoro-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
- 5-metil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
- 5-etil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
- 6-{2-metoxi-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
- 6-{2-fluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-2-fluoro-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-metil-2H-piridazin-3-ona;
- 6-{4-[3-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
- 6-[4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
- 6,[4,(2-hidroxi-3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
- 6-{4-[2-hidroxi-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;

- 6-4-[(S)-2-hidroxi-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
6-4-[(R)-2-hidroxi-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil]-2H-piridazin-3-ona;
6-4-((R)-2-hidroxi-3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5 6-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
2,6-dimetil-5-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
2,6-dimetil-5-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
6-metil-5-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
6-metil-5-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
10 2-metil-5-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
2-metil-5-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
5-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
2-metil-5-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
15 2-(6-metil-piridin-2-il)-5-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
2-(3-metil-piridin-2-il)-5-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
6-metil-5-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
6-metil-5-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-metil-2H-piridazin-3-ona;
5-4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-metil-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
20 5-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-metil-2-tiofen-3-il-2H-piridazin-3-ona;
6-metil-5-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-tiofen-3-il-2H-piridazin-3-ona;
5-4-[3-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
25 5-[6-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona;
2-isopropil-5-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
2-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-6-fenil-2H-piridazin-3-ona;
6-metil-2-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
30 2-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-ftalazin-1-ona;
2-[6-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-6-fenil-2H-piridazin-3-ona;
2-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-6-piridin-3-il-2H-piridazin-3-ona;
8-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-5,6-dihidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ona;
8-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-5,6-dihidro-3H-benzo[f]cinnolin-2-ona;
5-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
35 2-metoximetil-5-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-4-[(S)-2-metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-4-[(R)-2-metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-4-((S)-2-metil-3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-4-((R)-2-metil-3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
40 5-3,5-dibromo-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
2-metoximetil-5-[2-metil-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-[2-metil-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
2-metoximetil-5-[2-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
45 5[2-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-2-metil-fenil]-2-metoximetil-2H-piridazin-3-ona;
4-metoxi-2-metoximetil-5-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-metoxi-2-metoximetil-4-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-metoxi-4-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
6-ciclopropil-2-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona; y
50 5-Isopropil-7-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
o una forma estereoisomérica, una mezcla de formas estereoisoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como alternativa, en ciertas realizaciones preferidas, los compuestos de fórmula I se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- 55 6-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
6-4-[(S)-2-Metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H- piridazin-3-ona; y
6-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;

o una forma estereoisomérica, una mezcla de formas estereoisoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un grupo que consiste en:

- 60 6-4-[(S)-2-metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H- piridazin-3-ona; y

6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;

o una forma estereoisomérica, una mezcla de formas estereoisoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; siendo más preferido el compuesto 6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona, o una forma estereoisomérica, una mezcla de formas estereoisoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una segunda realización, los compuestos de fórmula I se seleccionan entre los Ejemplos 22 a 38, 49 a 50 y 52 a 55. En una tercera realización, los compuestos se seleccionan entre los Ejemplos 12, y 56 a 61. En una cuarta realización, los compuestos se seleccionan entre los Ejemplos 1 a 3, 5 a 7, 9 a 11, 13 a 15, 18, 20, 39 a 48, y 81. En una quinta realización, los compuestos se seleccionan entre los Ejemplos 51, y 62 a 74. En una sexta realización, los compuestos se seleccionan entre los Ejemplos 8, 16 a 17, y 19. En una séptima realización, los compuestos se seleccionan entre los Ejemplos 75 a 78. En una octava realización, los compuestos son los Ejemplos 79 y 80.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se han descrito anteriormente. Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de compuestos de la presente invención obtenidas a partir de la combinación de dichos compuestos con sales de adición de ácidos o bases no tóxicas.

Las sales de adición de ácidos incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, así como ácidos orgánicos, tales como ácido acético, cítrico, propiónico, tartárico, glutámico, salicílico, oxálico, metanosulfónico, para-toluenosulfónico, succínico y benzoico, y ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados.

Las sales de adición de bases incluyen las obtenidas a partir de bases inorgánicas, tales como amonio e hidróxidos alcalinos y de metales alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos, y similares, así como sales obtenidas a partir de aminas orgánicas, tales como aminas alifáticas y aromáticas, diaminas alifáticas, hidroxilaminas, y similares. Dichas bases útiles en la preparación de las sales de esta invención incluyen, por lo tanto, hidróxido de amonio, carbonato potásico, bicarbonato sódico, hidróxido cálcico, metilamina, dietilamina, etilendiamina, ciclohexilamina, etanolamina y similares.

Además de sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen otras sales en la invención. Pueden servir como intermedios en la purificación de los compuestos, en la preparación de otras sales, o en la identificación y caracterización de los compuestos o intermedios.

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención también pueden existir como diversos solvatos, tales como con agua, metanol, etanol, dimetilformamida, acetato de etilo y similares. También pueden prepararse mezclas de dichos solvatos. La fuente de dicho solvato puede ser del disolvente de cristalización, inherente en el disolvente de la preparación o la cristalización, o accidental a dicho disolvente. Dichos solvatos están dentro del alcance de la presente invención.

La presente divulgación también se refiere a los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos desvelados en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "profármaco" pretende incluir cualquier compuesto que se convierta mediante procesos metabólicos dentro del cuerpo de un sujeto en un agente activo que tenga una fórmula dentro del alcance de la presente invención. Ya que se sabe que conocen profármacos para mejorar numerosas cualidades deseables de los productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de profármaco. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados, por ejemplo, en Prodrugs, Sloane, K. B., Ed.; Marcel Dekker: Nueva York, 1992, incorporado por referencia en el presente documento en su totalidad.

Se reconoce que los compuestos de la presente invención pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Como tales, los compuestos de la presente invención incluyen tanto diastereómeros como enantiómeros. Los compuestos se preparan normalmente como racematos y pueden usarse convenientemente tal cual, pero los enantiómeros individuales pueden aislarse o sintetizarse mediante técnicas convencionales si se desea. Dichos racematos y enantiómeros individuales, y mezclas de los mismos, forman parte de la presente invención.

Se sabe bien en la técnica cómo preparar y aislar dichas formas ópticamente activas. Los estereoisómeros específicos pueden prepararse mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos. Los estereoisómeros específicos de materiales de partida o productos que pueden resolverse y recuperarse mediante técnicas conocidas en la técnica, tales como resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase inversa y quiral, recristalización, resolución enzimática, o recristalización fraccional de sales de adición formadas por reactivos usados par este fin. Se describen procedimientos útiles de resolución y recuperación de estereoisómeros específicos en Eliel, E. L.; Wilen, S.H. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley: Nueva York, 1994, y Jacques, J, y col. Enantiomers, Racemates, and Resolutions; Wiley: Nueva York, 1981, cada uno incorporado por referencia en el presente documento en su totalidad.

Se reconoce adicionalmente que los grupos funcionales presentes en los compuestos de Fórmula I pueden contener grupos protectores. Por ejemplo, los sustituyentes de cadena lateral de aminoácidos de los compuestos de Fórmula I pueden estar sustituidos con grupos protectores, tales como grupos benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo. Los grupos protectores se conocen *per se* como grupos químicos funcionales que pueden adjuntarse selectivamente a y eliminarse de las funcionalidades, tales como grupos hidroxilo y grupos carboxilo. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para convertir dicha funcionalidad inerte en condiciones químicas de reacción a las que el compuesto está expuesto. Cualquiera de una diversidad de grupos protectores puede emplearse con la presente invención. Los grupos preferidos para las lactamas protectoras incluyen grupos sililo, tales como grupos t-butildimetilsililo ("TBDMS"), dimetoxibenzhidrido ("DMB"), acilo, bencilo ("Bn") y metoxibencilo. Los grupos preferidos para grupos hidroxilo protectores incluyen TBS, acilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), t-butiloxicarbonilo ("Boc") y metoximetilo. Pueden encontrarse muchos otros grupos protectores convencionales empleados por un experto en la técnica en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª Ed., Wiley & Sons, 1991.

Para propósitos terapéuticos, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que provoque el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente en el cuerpo del sujeto. Los compuestos pueden administrarse por cualquier medio convencional disponible para su uso junto con agentes farmacéuticos, ya sea como agentes terapéuticos individuales o en combinación con otros agentes terapéuticos tales como, por ejemplo, analgésicos. Los compuestos empleados en los procedimientos de la presente invención incluyendo, por ejemplo, los compuestos de Fórmula I, I*, I**, I(a-h), y/o II, pueden administrarse por cualquier medio que provoque el contacto de los agentes activos con el sitio o sitios de acción de los agentes en el cuerpo del paciente. Los compuestos de la presente invención se administran preferiblemente en cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en este documento a un sujeto que lo necesite.

Una cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarla fácilmente el especialista que está atendiendo, como un especialista en la técnica, por el uso de técnicas convencionales. La dosis eficaz variará dependiendo de varios factores, incluyendo el tipo y grado de progreso de la enfermedad o trastorno, el estado de salud global del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del agente activo con excipientes apropiados, y la vía de administración. Típicamente, los compuestos se administran a niveles inferiores de dosificación, con un aumento gradual hasta que se consigue el efecto deseado.

Los intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, con una dosis preferida de aproximadamente 0,01 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal por día. Una dosis diaria preferida para seres humanos adultos incluye aproximadamente 25, 50, 100 y 200 mg, y una dosis equivalente en un niño humano. Los compuestos pueden administrarse en una o más formas monodosis. La monodosis varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg administrados de una a cuatro veces al día, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, dos veces al día. En un procedimiento alternativo para describir una dosis eficaz, una monodosis oral es una que es necesaria para conseguir un nivel en suero sanguíneo de aproximadamente 0,05 a 20 µg/ml en un sujeto, y preferiblemente de aproximadamente 1 a 20 µg/ml.

Aunque los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma del agente químico puro, es preferible presentar el ingrediente activo en forma de una composición farmacéutica.

Hablando en líneas generales, los compuestos terapéuticos de la presente invención pueden administrarse a un paciente solos o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, los compuestos de la invención, se combinan preferiblemente con un vehículo farmacéutico seleccionado en base a la vía elegida de administración y la práctica farmacéutica convencional como se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA, 1980), cuyas divulgaciones se incorporan en este documento como referencia, en sus totalidades. El vehículo o vehículos deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para el destinatario de los mismos. Las proporciones relativas de ingrediente activo y vehículo pueden determinarse, por ejemplo, por la solubilidad y naturaleza química de los compuestos, la vía elegida de administración y la práctica farmacéutica convencional.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas por mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes se seleccionan en base a la vía elegida de administración y la práctica farmacéutica convencional, como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams y Wilkins: Filadelfia, PA, 2000. Las composiciones pueden formularse para controlar y/o retardar la liberación del agente o agentes activos, como en formulaciones de disolución rápida, liberación modificada, o liberación sostenida. Dichas composiciones de liberación controlada, o liberación prolongada pueden utilizar, por ejemplo, polímeros biocompatibles, biodegradables de lactida, copolímeros de lactida/glicolida, copolímeros polioxietileno-polioxipropileno, u otras matrices poliméricas sólidas o semisólidas conocidas en la técnica.

Las composiciones pueden prepararse para su administración por medios orales; medios parenterales, incluyendo vías intravenosa, intramuscular, y subcutánea; medios tópicos o transdérmicos; medios transmucosa, incluyendo vías rectal, vaginal, sublingual y bucal; medios oftálmicos; o medios de inhalación. Preferiblemente, las composiciones se preparan para administración oral, particularmente en forma de comprimidos, cápsulas o jarabes; para administración parenteral, particularmente en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones líquidas; para

administración intranasal, particularmente en forma de polvos, gotas nasales, o aerosoles; o para administración tópica, tales como cremas, pomadas, soluciones, suspensiones aerosoles, polvos y similares.

Para administración oral, los comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas, trociscos y similares pueden contener uno o más de los siguientes: diluyentes o cargas tales como almidón, o celulosa; aglutinantes tales como celulosa microcristalina, gelatinas, o polivinilpirrolidonas; disgregantes tales como almidón o derivados de celulosa; lubricantes tales como talco o estearato de magnesio; emolientes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como aroma a menta o cereza. Las cápsulas pueden contener cualquiera de los excipientes enumerados anteriormente, y pueden contener adicionalmente un vehículo semi-sólido o líquido, tal como un polietilenglicol. Las formas de dosificación oral sólidas pueden tener revestimientos de azúcar, goma laca, o agentes entéricos. Las preparaciones líquidas pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes, elixires, etc. acuosos u oleosos, o pueden presentarse en forma de un producto en polvo para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como tensioactivos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, diluyentes, agentes edulcorantes y aromatizantes, colorantes y conservantes.

Las composiciones también pueden administrarse por vía parenteral. Las formas farmacéuticas aceptables para uso inyectable incluyen, por ejemplo, soluciones o suspensiones acuosas estériles. Los vehículos acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, medios tamponados, y similares. Los disolventes no acuosos incluyen alcoholes y glicoles, tales como etanol, y polietilenglicoles; aceites, tales como aceites vegetales; ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, y similares. Pueden añadirse otros componentes incluyendo tensioactivos; tales como hidroxipropilcelulosa; agentes isotónicos, tales como cloruro sódico; reforzadores de fluidos y nutrientes; reforzadores de electrolitos; agentes que controlan la liberación de los compuestos activos, tales como monoestearato de aluminio, y diversos co-polímeros; agentes antibacterianos, tales como clorobutanol, o fenol; tampones, y similares. Las preparaciones parenterales pueden encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales multidosis. Otros sistemas de suministro parenteral potencialmente útiles para los compuestos activos incluyen partículas copoliméricas de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas implantables de infusión, y liposomas.

Otros modos posibles de administración incluyen formulaciones para inhalación, que incluyen medios tales como polvo seco, aerosol, o gotas. Pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glicocolato y desoxicolato, o soluciones oleosas para administración en forma de gotas nasales, o en forma de un gel a aplicarse por vía intranasal. Las formulaciones para uso tópico están en forma de una pomada, crema, o gel. Típicamente estas formas incluyen un vehículo, tal como vaselina, lanolina, alcohol estearílico, polietilenglicoles, o sus combinaciones, y un agente de emulsión, tal como lauril sulfato sódico, o un agente gelificante, tal como tragacanto. Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica pueden presentarse en forma de parches discretos, como en un depósito o sistema de microdepósito, sistema adhesivo controlado por difusión o un sistema de matriz de tipo dispersión. Las formulaciones para administración bucal incluyen, por ejemplo grageas o pastillas y también pueden incluir una base aromatizada, tal como sacarosa o goma arábiga, y otros excipientes tales como glicocolato. Las formulaciones adecuadas para administración rectal se presentan preferiblemente en forma de supositorios monodosis, con un vehículo de base sólida, tal como manteca de cacao, y pueden incluir un salicilato.

Kits farmacéuticos útiles en, por ejemplo, el tratamiento del dolor, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y/u otros compuestos terapéuticos descritos en este documento, en uno o más recipientes estériles, también pertenecen al ámbito de la presente invención. La esterilización del recipiente puede realizarse usando metodología convencional de esterilización bien conocida para los especialistas en la técnica. Los recipientes estériles de materiales pueden comprender recipientes diferentes, o uno o más recipientes de múltiples partes, como se ejemplifica por el recipiente de dos partes UNIVIAL™ (disponible en Abbott Labs, Chicago, Illinois), según se desee. El compuesto de la invención y/u otro compuesto terapéutico como se describe en este documento pueden estar separados, o combinados en una única forma de dosificación como se ha descrito anteriormente. Dichos kits pueden incluir adicionalmente, si se desea, uno o más de diversos componentes convencionales de kit farmacéutico, tales como por ejemplo, uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, viales adicionales para mezclar los componentes, etc., como será fácilmente evidente para los especialistas en la técnica. También pueden incluirse en el kit instrucciones, en forma de prospectos o etiquetas, que indican las cantidades de los componentes a administrarse, directrices para la administración, y/o directrices para mezclar los componentes.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para unirse a receptores de histamina, más preferiblemente receptores de histamina H₃. Dicha unión puede conseguirse poniendo en contacto el receptor con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, I*, I**, I(a-i), y/o II. Los receptores de histamina pueden estar localizados en el sistema nervioso central o localizados periféricamente al sistema nervioso central o en ambas localizaciones. Preferiblemente, la etapa de contacto se realiza en un medio acuoso, preferiblemente a fuerza iónica, pH, y similares fisiológicamente relevantes.

En este documento se desvelan procedimientos para unir receptores de histamina, más preferiblemente receptores de histamina H₃, que comprenden la etapa de administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de un

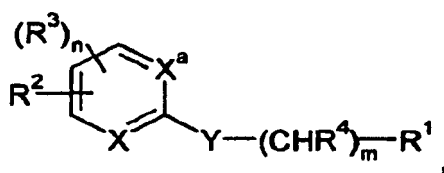
compuesto de la invención.

Los procedimientos pueden comprender la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, I*, I**, I(a-i), y/o II, o cualquier combinación de los mismos.

5 En algunas realizaciones preferidas, los receptores de histamina son receptores de histamina H³. En ciertas realizaciones más preferidas, el compuesto se une selectivamente a receptores de histamina H³ con relación a receptores H₁, H₂ y/o H₄. En ciertas realizaciones preferidas, los receptores de histamina H³ están localizados en el sistema nervioso central. En algunas otras realizaciones preferidas, el compuesto de Fórmula I* muestra actividad hacia los receptores de histamina. En ciertas realizaciones preferidas, la unión agoniza la actividad de los receptores cannabinoides. En otras realizaciones preferidas, la unión antagoniza la actividad de los receptores cannabinoides, más preferiblemente como un antagonista neutro. En otras realizaciones preferidas más, la unión agoniza de forma inversa la actividad de los receptores cannabinoides.

En otras realizaciones preferidas más, los compuestos de Fórmula I* muestran actividad hacia los receptores de histamina *in vivo*. En realizaciones alternativamente preferidas, los compuestos de Fórmula I* muestran actividad hacia los receptores de histamina *in vitro*.

15 En otros ciertos aspectos preferidos de la invención, se proporcionan medicamentos que tratan una enfermedad, trastorno o afección que puede estar afectada, modulada o controlada a través de la unión de histamina, preferiblemente receptores de histamina H₃. Más preferiblemente estas enfermedades, trastornos, y/o afecciones se seleccionan entre el grupo que consiste en narcolepsia o trastornos del sueño/vigilia, hábitos alimenticios, trastornos alimenticios, obesidad, trastornos de cognición, alerta, memoria, estado de ánimo, alteración del estado de ánimo, de la atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), enfermedad de Alzheimer/demencia, esquizofrenia, dolor, estrés, migraña, mareo, depresión, trastornos psiquiátricos, epilepsia, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios, inflamación, e infarto de miocardio. Los medicamentos proporcionados en este documento comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula:



25 como se define en las reivindicaciones.

En ciertas realizaciones preferidas, el trastorno es narcolepsia o trastornos del sueño/vigilia. Como alternativa, el trastorno tratado es trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

30 Como apreciarán los especialistas en la técnica, son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de los anteriores contenidos. Por lo tanto se entiende que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, puede ponerse en práctica la invención de forma diferente a la descrita específicamente en este documento, y el alcance de la invención pretende abarcar todas estas variaciones.

Síntesis

35 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante varios de los procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación los descritos a continuación, o a través de modificaciones de estos procedimientos aplicando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Todos los procesos desvelados junto con la presente invención se contemplan para practicarse a cualquier escala, incluyendo miligramo, gramo, multigramo, kilogramo, multikilogramo o a escala industrial comercial.

40 Las rutas generales para preparar los ejemplos que se muestran en el presente documento se muestran en los Esquemas 1 y 2. Los reactivos y materiales de partida están disponibles en el mercado, o se sintetizan fácilmente por técnicas bien conocidas por un experto en la técnica. Todos los sustituyentes de los Esquemas sintéticos, a menos que se indique otra cosa, son como se han definido anteriormente.

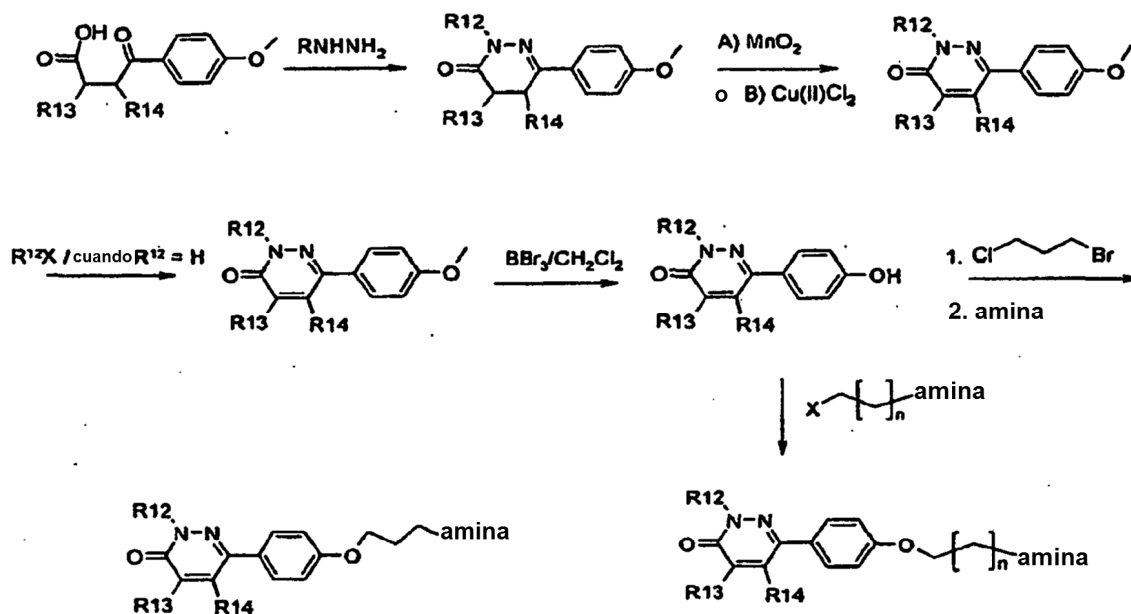
45 La condensación del ácido o éster 4-(4-metoxifenil)-4-oxobutírico, o un derivado del mismo, con hidrazina o un derivado de hidrazina N-sustituido en un disolvente, tal como etanol o 2-propanol proporcionó una ruta a los intermedios 4,5-dihidropiridazinona. Los intermedios ceto-ácido con sustitución en la posición 4 y 5 (Ejemplos con R^{13/13a} y R^{14/14a}) pueden prepararse fácilmente (Heterocycles, 2002, 57, 39; Indian J. Chem, 1977, 16B, 631; Chem Pharm Bull, 1980, 42, 1850; J. Med. Chem. 2003, 46, 2008). Las piridazinonas con R^{13/13a} y R^{14/14a} condensadas con heteroarilo o cicloalquilo se prepararon fácilmente a partir de los anhídridos correspondientes. Las piridazinonas NH (N2) se alquilaron con alquilo o grupos alquilo sustituidos usando un R¹²-haluro, una base, por ejemplo K₂CO₃, Cs₂CO₃ o NaH, en un disolvente inerte, tal como DMF o CH₃CN.

50

En los casos en los que la 4,5-dihidropiridazinona sustituida con R^{13} o R^{14} formó una mezcla de isómeros, los isómeros se separaron mediante procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Los intermedios en los que R^{12} es H pueden convertirse en análogos en los que R^{12} es arilo o heteroarilo mediante reacciones de acoplamiento de paladio o cobre convencionales usando el haluro de arilo o heteroarilo apropiado. La 4,5-dihidropiridazinona puede oxidarse para dar una piridazinona aromática usando MnO_2 , $CuCl_2$, DDQ, óxido de selenio, DMSO/base o 3-nitrobenzenosulfonato sódico en presencia de hidróxido sódico.

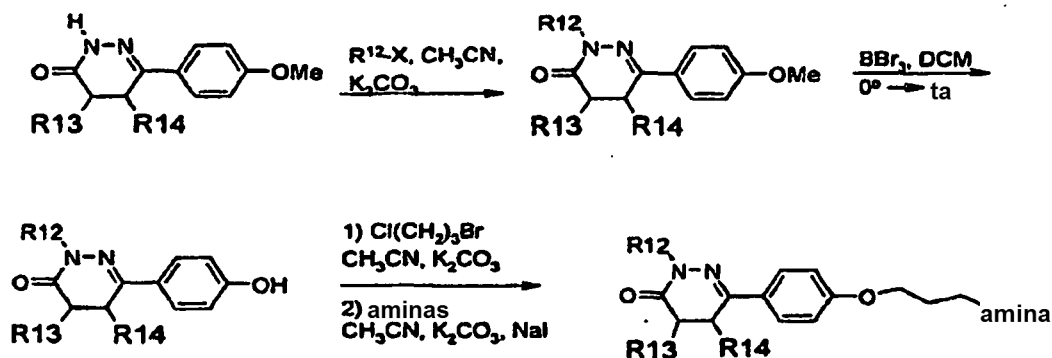
El experto entenderá que algunos de estos ejemplos no entran dentro del alcance de las presentes reivindicaciones y, por lo tanto, se proporcionan únicamente con fines comparativos.

Esquema 1. Síntesis general de N2 H y ejemplos sustituidos



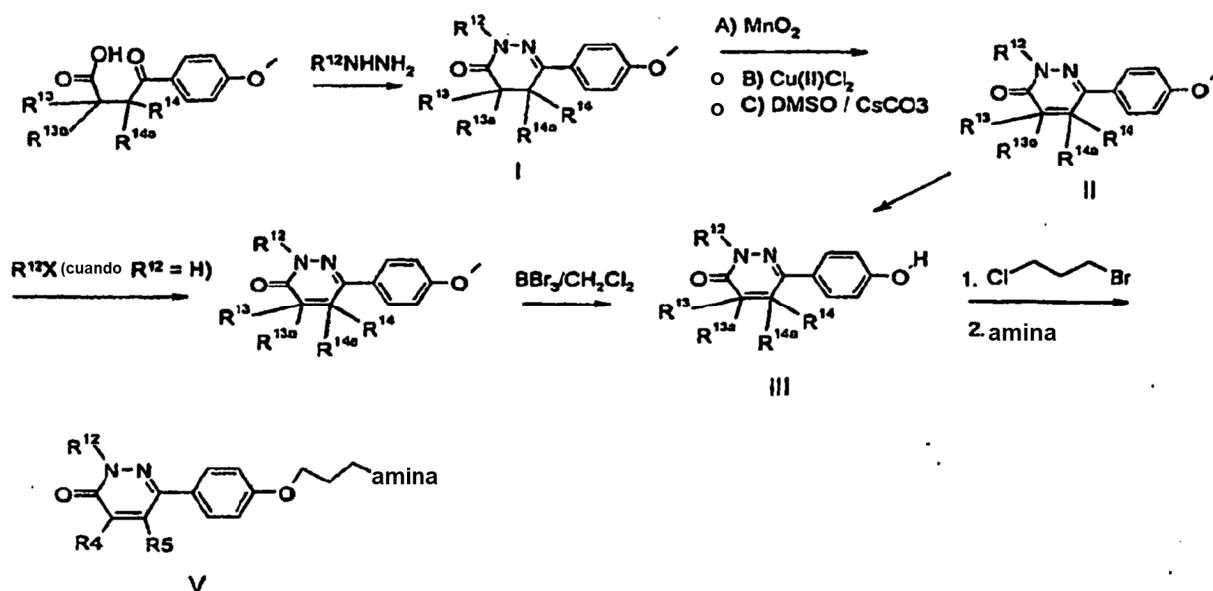
En el Esquema I, pueden obtenerse ejemplos de los compuestos desvelados en el presente documento mediante condensación de un intermedio cetoácido, por ejemplo ácido 4-(4-metoxifenil)-4-oxobutírico (o un derivado éster) con hidrazina o un derivado de hidrazina N-sustituido en un disolvente tal como etanol o 2-propanol para producir un intermedio de dihidropiridazinona. Los intermedios ceto-ácidos no disponibles en el mercado se preparan fácilmente y se describen usando procedimientos bibliográficos. Se describen intermedios ceto-ácidos con grupos R^{13} o R^{14} en las posiciones 4 ó 5 o los grupos condensados arilo o heteroarilo (Heterocycles, 2002, 57, 39; Indian J. Chem, 1977, 16B, 631; Chem Pharm Bull, 1980, 42, 1850; J. Med. Chem. 2003, 46, 2008). La posición N2 puede estar sustituida con alquilo o grupos alquilo sustituidos usando una base, por ejemplo K_2CO_3 , Cs_2CO_3 o NaH en un disolvente inerte, tal como DMF o CH_3CN . En los casos en los que la dihidropiridazinona sustituida con R^{13} o R^{14} forma isómeros, los isómeros individuales pueden separarse usando procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Los grupos R^{13} arilo o heteroarilo pueden introducirse mediante reacciones de acoplamiento con paladio o cobre convencionales usando el haluro arilo o heteroarilo apropiado. Como alternativa, la posición 4,5 puede oxidarse para dar el intermedio de piridazinona usando, por ejemplo, MnO_2 , $CuCl_2$, DDQ u óxido de selenio como agente de oxidación. El nitrógeno N2 puede ser H, o estar sustituido adicionalmente usando los procedimientos que se han descrito previamente.

Esquema 2. Síntesis general de los ejemplos 4,5-dihidro (ejemplos comparativos)

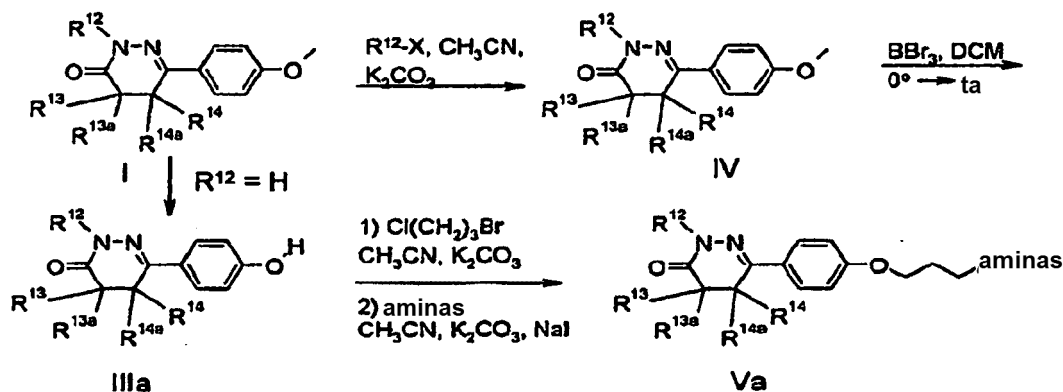


Como se ha descrito en el Esquema 1 y 2, el intermedio piridazinona dihidro piridazinona metoxi se desmetila usando BBr_3 en diclorometano para producir el fenol. La alquilación del fenol con bromocloropropano o un intermedio dibromo-alcano en un disolvente adecuado, tal como DMF, acetona, butanona o CH_3CN con K_2CO_3 produce el intermedio halógeno. La alquilación del intermedio haluro con una amina da los ejemplos de dihidropiridazinona diana de la invención. Pueden usarse otros grupos salientes adecuados, tales como mesilatos, como precursores para dar aminas. Las reacciones de Mitsunobu con amino-éteres cíclicos, tales como 4-hidroxipiperidina, 3-hidroxipirrolidina o alcoholes amino-sustituidos producen los ejemplos correspondientes. Los análogos puenteados con alquilo o el grupo enlazador con heteroátomos pueden prepararse fácilmente, por ejemplo, a partir de metoxi indanonas, tetralonas, benzocicloheptanonas, dihidro-2H-benzo[b]oxepinonas, dihidro-2H-benzo[b]tiepinonas, cromanonas o tiocromanonas.

Como se ha descrito en los Esquemas 3 y 4, la piridazinona o la 4,5-dihidropiridazinona se desmetiló usando BBr_3 en diclorometano para producir los intermedios fenol III y IIIa. La alquilación de los intermedios fenol con 3-bromo-1-cloropropano o un intermedio dibromo en un disolvente adecuado, tal como DMF, acetona, butanona o CH_3CN con K_2CO_3 produjo el intermedio alquilado correspondiente. El desplazamiento del haluro con una amina dio los ejemplos de dihidropiridazinona diana de las estructuras generales V y Va.

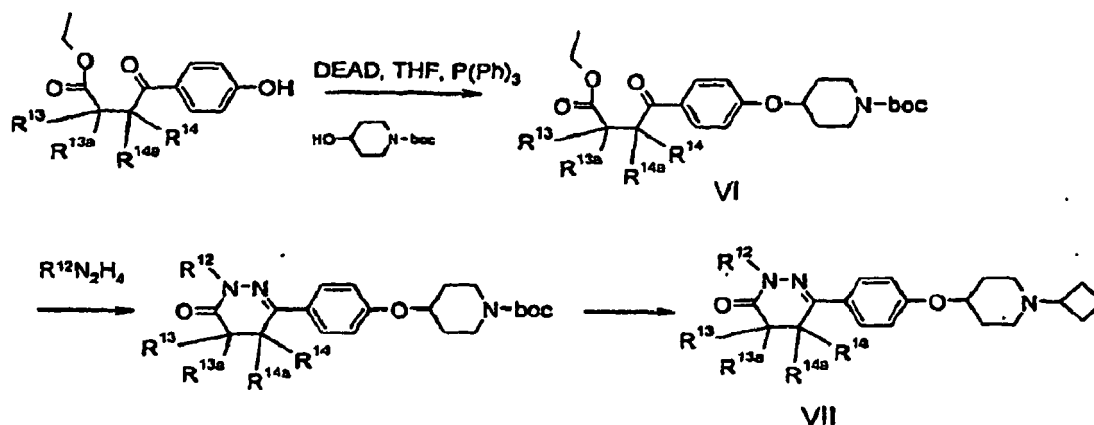
Esquema 3. Síntesis general de R^{12}H y ejemplos sustituidos

Esquema 4. Síntesis general de los ejemplos 4,5-dihidro (ejemplos comparativos)



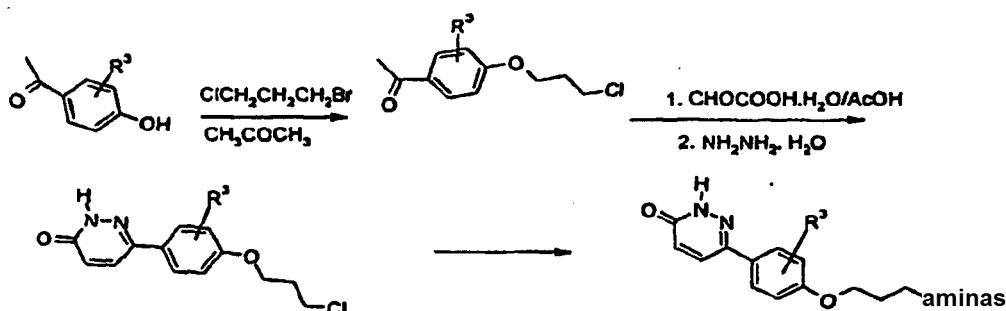
5 Como se ha descrito en el Esquema 5, el intermedio fenol se acopló en condiciones de Mitsunobu con hidroxipiperidinas, pirrolidinas o azepinas para dar los derivados de piperidina o amina cíclica de estructura general VI. Usando las condiciones de reacción que se han descrito previamente se prepararon ejemplos de la estructura general VII.

Esquema 5. Síntesis general de ejemplos 4,5-dihidro (ejemplos comparativos).



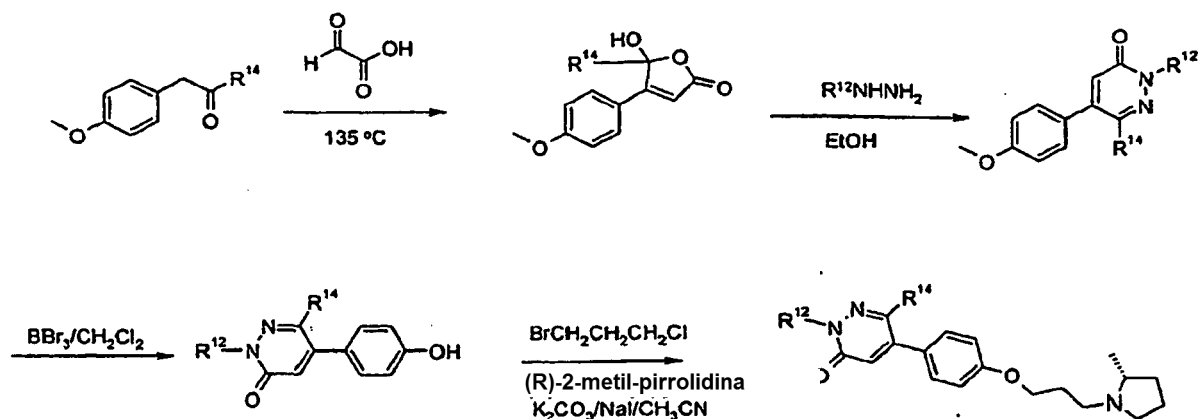
10 El Esquema 6 desvela una ruta de condensación de Aldol para ejemplos en los que R¹² es H. Se condensó 4-hidroxiacetofenona, o un derivado de la misma, con un ceto-ácido, por ejemplo ácido glicólico en ácido acético, y se cicló con hidrazina para dar una piridazinona aromática (J. Med. Chem., 1989, 32, 528).

Esquema 6.



15 Los ejemplos de 5-aryl piridazinona se sintetizaron como se describe en los Esquemas 7 y 8. La condensación de la 4-metoxifenilacetona (R¹⁴ = Me) con ácido glioxílico (Esquema 7) seguida de la ciclación con hidrazina hidrato o derivados N-hidrazina proporcionó 5-(4-metoxi-fenil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona, y ejemplos N-R¹² (Farmaco, 1996, 51, 693-688).

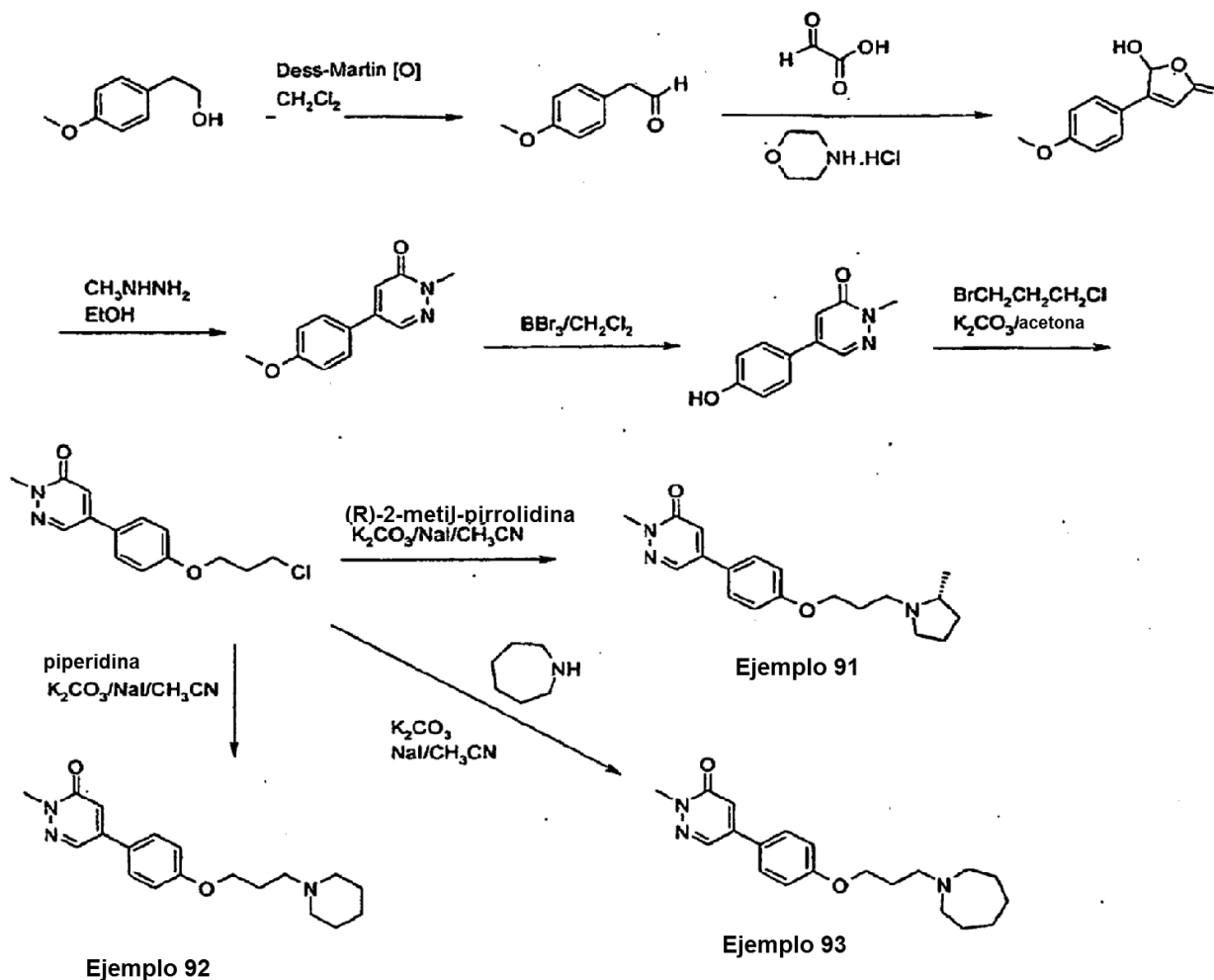
Esquema 7.



Los ejemplos 5-arilo en los que R¹⁴ es H, se prepararon como se describe en el Esquema 8 partiendo de 4-metoxifenilacetaldehído usando las condiciones que se han mostrado en el Esquema 7.

5

Esquema 8. Síntesis de 5-arilo, Ejemplo 91 a 93

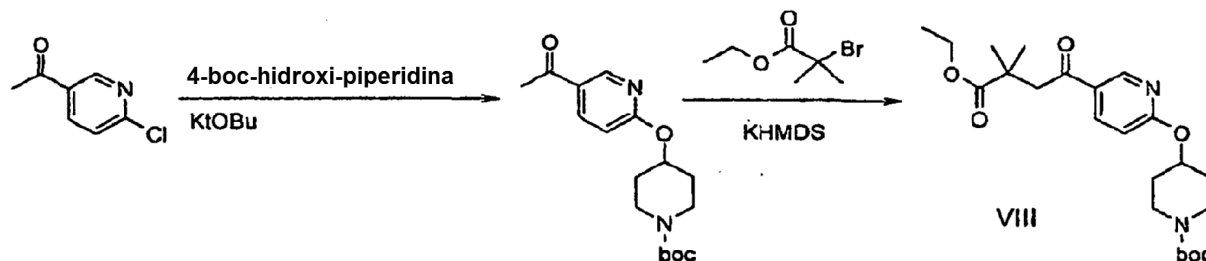


Los ejemplos aza (X = N) en los que cada uno de R¹³ y R^{13a} es metilo se prepararon como se describe en el Esquema 9 mediante la alquilación de 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona con 4-hidroxi-N-Boc-piperidina y una base, tal como NaH, terc-butoxido potásico o KHMDS en DMSO, DMF o THF. Una segunda etapa de alquilación usando bis(trimetilsilil)amida potásica en tolueno y, por ejemplo éster etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico, produjo los

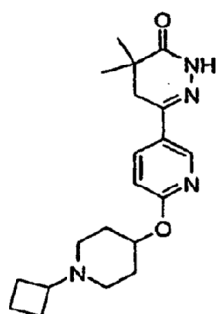
10

intermedios ceto-éster VIII. El Ejemplo 148 se produjo como se muestra en el Esquema 9 usando las condiciones que se han descrito previamente.

Esquema 9.



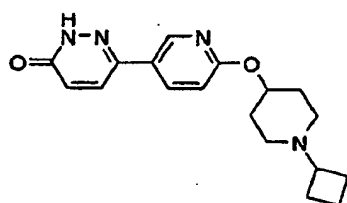
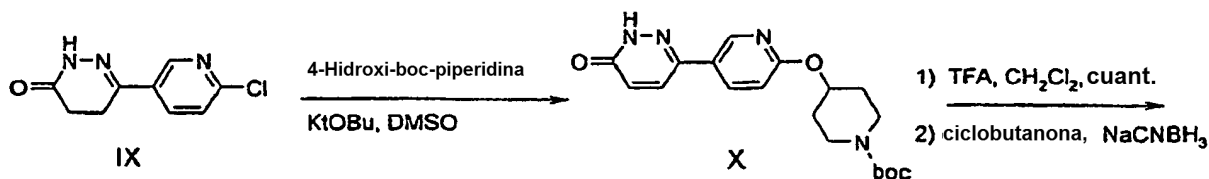
1) hidrazina monohidrato
2) TFA
3) ciclobutanona, NaCNBH₃



Ejemplo 148

- 5 El Esquema 10 muestra la ruta a los ejemplos aza (X = N) en los que R¹² es heteroarilo (por ejemplo, Ejemplo 149 (6-[6-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona). El intermedio 6-(6-cloropiridin-3-il)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona IX, preparado a partir de 4-(4-cloro-3-piridil)-4-oxobutirato de etilo e hidrazina en etanol, se alquiló con 4-hidroxi-boc-piperidina y una base (KHMDS, DMSO) al intermedio X y se convirtió en el ejemplo 141 usando los procedimientos que se han descrito previamente. El tratamiento del Ejemplo 141 con 2-bromopiridina en presencia de yoduro de cobre (I) da el Ejemplo 149. El uso de haluros de arilo o haluros de heteroarilo dio los ejemplos en los que R¹² es arilo o heteroarilo.
- 10

Esquema 10.

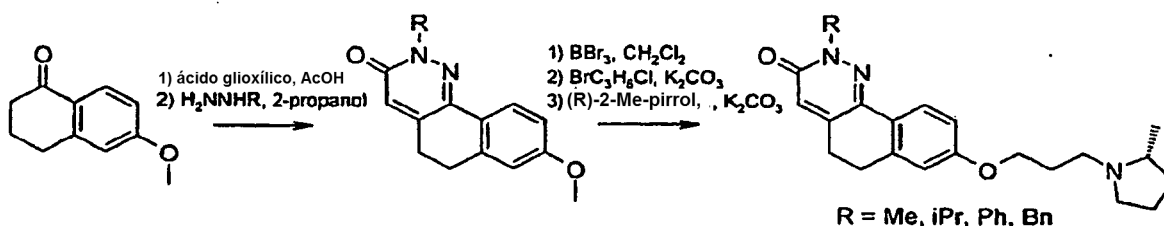


Ejemplo 141

Ejemplo 149

- 15 Los ejemplos puenteados (Esquema 11) se prepararon usando metoxi tetralonas y ácido glicólico en una síntesis de aldol. La formación de fenol y las alquilaciones como se han descrito previamente produjeron los ejemplos N-sustituidos. Como alternativa, el uso de β-tetralonas proporcionó una ruta regioisómeros de piridazona.

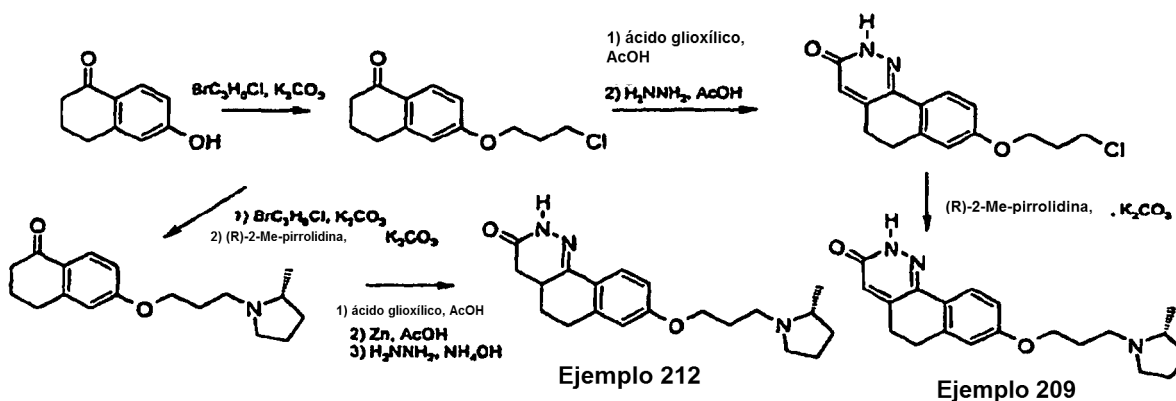
Esquema 11.



El Esquema 12 muestra análogos puenteados en los que R^{12} es H, preparados variando el orden de las reacciones. La adición de polvo de Zn al procedimiento de aldol/cierre del anillo dio una síntesis de un solo paso de la dihidropiridazinona.

5

Esquema 12.



La presente invención se ilustrará a continuación por referencia a los siguientes ejemplos específicos no limitantes. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica pueden ser conscientes de aún otras rutas sintéticas para los compuestos de la invención. Los reactivos e intermedios usados en el presente documento están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos bibliográficos convencionales.

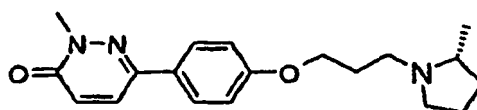
10

Ejemplos

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de las realizaciones ejemplares que se muestran a continuación. Los compuestos mostrados en el presente documento tienen actividad en las dianas descritas en el presente documento a concentraciones que varían de 0,1 nM a 10 μ M. Estos ejemplos se dan para la ilustración de la invención y no pretenden ser limitantes de la misma. El experto entenderá que algunos de estos compuestos ejemplares no están dentro del alcance de las reivindicaciones y, por lo tanto, no todos estos "Ejemplos" representan realizaciones de la invención.

15

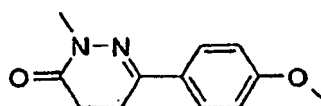
Ejemplo 1.



20

2-Metil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona

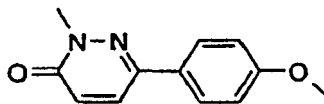
Etapa 1.



6-(4-Metoxi-fenil)-2-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se agitaron a reflujo ácido 4-(4-metoxifenil)-4-oxobutírico (27 g, 132 mmol) y metilhidrazina (7,3 g, 8,5 ml, 159 mmol) en 2-propanol (150 ml) durante 12 h. El disolvente se concentró a aproximadamente 50 ml, se añadió éter (~50 ml) y el producto se recogió por filtración, se lavó una vez con éter y se secó al vacío doméstico. Rendimiento de 27 g (94%, pureza >95%), p.f. 133-135 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,57 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 6,9 (d, 2H), 7,6 (d, 2H). EM m/z = 218 (M + H).

Etapa 2

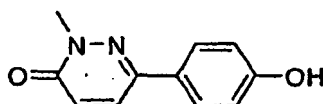


6-(4-Metoxi-fenil)-2-metil-2H-piridazin-3-ona

Procedimiento A: En un matraz de fondo redondo de 1 l, se agitaron a reflujo vigoroso 6-(4-metoxifenil)-2-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (27 g, 124 mmol) y MnO₂ (30 g, 345 mmol) en xileno (250 ml) durante 14 h. La reacción se enfrió a ta y se filtró a través de una capa de celite. El xileno se concentró y el sólido de color amarillo resultante se trituroó con éter/hexano (1:2) y se recogió, produciendo 20 g (75%, pureza de HPLC al 98%) de producto. El lecho de celite/MnO₂ se lavó con 9:1 de CHCl₃:MeOH (2 x ~100 ml), se filtró y se concentró. El residuo se trituroó con éter/hexano (1:2) y se recogió, dando un segundo extracto (4 g, 15%, pureza al 96%) con un rendimiento total de 24 g (90%). p.f. 109-110 °C. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,0-7,05 (d, 2H, d, 1H), 7,82 (d, 2H), 8,01 (d, 1H); EM m/z = 216 (M + H).

Procedimiento B: Una mezcla de 6-(4-metoxifenil)-2-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (3,27 g, 15 mmol) y Cu(II)Cl₂ (3,96 g, 2 equiv., anhidro, Acros) en 45 ml de acetonitrilo anhidro se calentó a reflujo durante 2 h. El análisis por HPLC indicó la finalización de la reacción (ta (producto) = 7,66 min, ta (MP) = 7,88 min). La reacción se enfrió a ta y se vertió en hielo-agua (~100 ml) y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. El sólido de color blanquecino resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y después se cristalizó en EtOH:Et₂O, dando el producto (2,47 g, 76%).

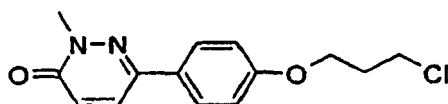
Etapa 3.



6-(4-Hidroxi-fenil)-2-metil-2H-piridazin-3-ona

A 6-(4-metoxifenil)-2-metil-2H-piridazin-3-ona (10 g, 46,3 mmol) en 15 ml de DCM enfriado en un baño de hielo-agua a ~5 °C se le añadieron 93 ml de BBr₃ (sol. 1 M en DCM) durante 5 min. El baño de hielo se retiró y la solución se agitó a ta durante 4 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente una solución saturada de NH₄Cl (100 ml). Después de que se completara la adición, el DCM se retiró a presión reducida, se añadió un exceso de agua, y el producto se recogió, se lavó una vez con MeOH (-20 ml) y se secó, dando 9,2 g (98%): P.f. 242-245 °C. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 3,8 (s, 3H), 6,85 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 9,8 (s, 1H); EM m/z = 203 (M + H).

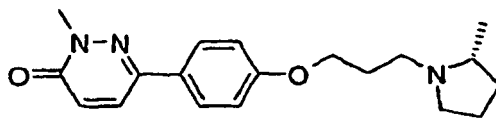
Etapa 4.



6-[4-(3-Cloro-propoxi)-fenil]-2- metil-2H-piridazin-3-ona

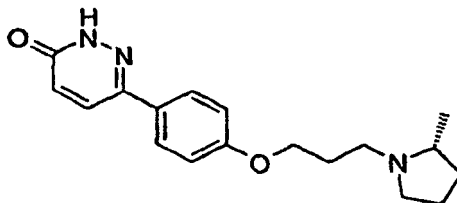
El fenol de la etapa 3 (500 mg, 2,3 mmol), 3-bromo-1-cloropropano (720 mg, 4,6 mmol) y K₂CO₃ (950 mg) en CH₃CN (25 ml) se agitaron a la temperatura de reflujo durante 20 h. La reacción se filtró y se concentró. El aceite resultante se disolvió en Et₂O, se lavó con agua, una solución de NaCl, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto se trituroó con Et₂O-hexanos, produciendo 580 mg (91%) p.f. 186-187 °C. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,2 (t,2H), 3,7 (s, 3H), 3,8 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,8 (d, 2H), 8,0 (d, 1H). EM m/z = 279 (M + H).

Etapa 5. Ejemplo 1

**2-Metil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona**

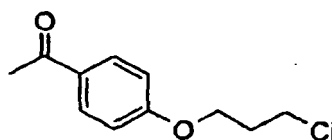
- 5 Se calentaron 6-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona (1,5 g, 5,4 mmol), K_2CO_3 (2,2 g 16,2 mmol), NaI (805 mg, 5,4 mmol), R-metilpirrolidina HCl (1,3 g, 10,8 mmol) en CH_3CN (30 ml) en una atmósfera de N_2 a 90 °C durante 2 días. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 2 N (1 x), una solución de NaCl (1 x), se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ISCO (columna de 80 g de gel de sílice, 95:5 de DCM:MeOH). Las fracciones se combinaron y se concentraron, produciendo 850 mg (48%) de base libre. El HCl se preparó añadiendo una solución 1 N de HCl-éter al basado en éter. El producto se recogió, y se recrystalizó en CH_3CN -éter. p.f. 183-185 °C. RMN 1H ($DMSO-d_6$) δ 1,38 (d, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,92-1,3,1 (m, 3H), 3,4 (m, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 7,0-7,17 (m, 3H), 7,8 (d, 2H), 8,0 (d, 1H), 10,1 (s, 1H). EM m/z = 328 (M + H).
- 10

Ejemplo 11



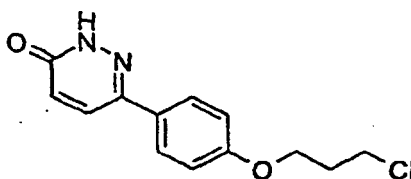
- 15 **6-[4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona**

Etapa 1.

**1-[4-(3-Cloro-propoxi)-fenil]-etanona**

- 20 Una mezcla de 1-(4-hidroxifenil)etanona (20,4 g, 150 mmol), K_2CO_3 (62,1 g, 3,0 equiv.) y 3-bromo-1-cloropropano (29,6 ml, 2,0 equiv.) en CH_3COCH_3 (200 ml) se calentó a 65 °C durante una noche. La mezcla se filtró, se lavó con acetona y se concentró a sequedad. El producto en bruto se disolvió en 150 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con $NaHCO_3$ saturado, una solución de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración a sequedad al vacío proporcionó un producto (31,5 g, rendimiento del 99%): EM m/z 213 (M + H).
- 25

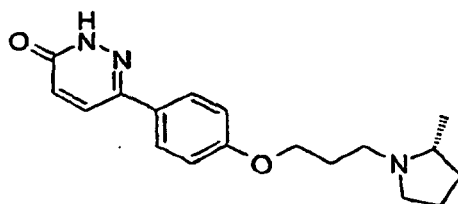
Etapa 2.

**6-[4-(3-Cloro-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona**

Una mezcla del producto de la etapa 1 (4,6 g, 1,0 equiv.) y ácido glioxálico monohidrato (4,6 g, 1,0 equiv.) se agitó en 15 ml de ácido acético a 100 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó, al residuo se le añadieron 25 ml de agua y

se enfrió a 0 °C mientras se añadió NH₄OH acuoso conc. a pH 8. A esta mezcla se le añadió hidrazina hidrato (4,76 ml, 2 equiv.) y se calentó a 100 °C durante 1 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua. El material en bruto se disolvió en CH₂Cl₂/MeOH y se purificó por cromatografía en columna con CH₂Cl₂ a MeOH al 10% en CH₂Cl₂; P.f. 191-3 °C; EM m/z 265 (M H).

5 Etapa 3.

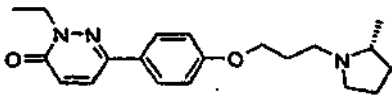
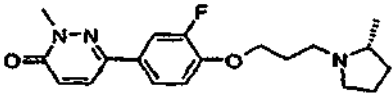
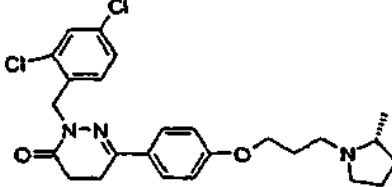
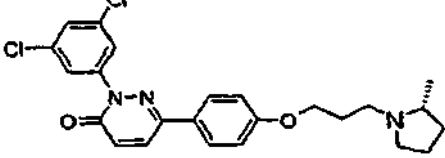
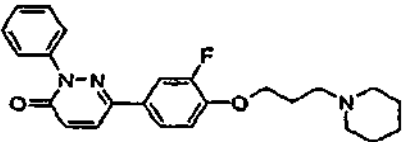
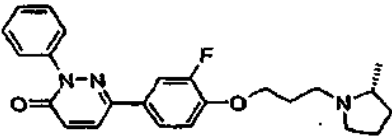
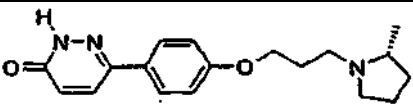
**6-[4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona**

Una mezcla del producto de la etapa 2 (5,5 g, 21 mmol), K₂CO₃ (3,5 equiv., 10,1 g), 100 mg de NaI y clorhidrato de R-2-metil-pirrolidina (2 equiv., 5,1 g) en 250 ml de acetonitrilo se calentó a 80 °C durante 2 días. Después, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en 200 ml de CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía graduada ISCO con CH₂Cl₂ al 100% a MeOH al 5:CH₂Cl₂ al 95%:0,5 ml de 2-aminopropano y después a MeOH al 10%:CH₂Cl₂ al 90%:0,5 ml de 2-aminopropano, dando el producto. El producto se disolvió en 15 ml de MeOH y después se añadieron 30 ml de HCl 0,5 N en EtOH. La evaporación del disolvente y la cristalización en MeOH:Et₂O proporcionaron el ejemplo 11 en forma de la sal HCl (2,65 g, 41%): P.f. 240-2 °C; EM m/z 314 (M + H).

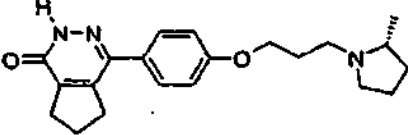
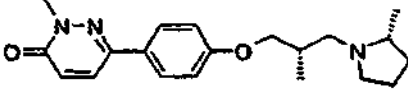
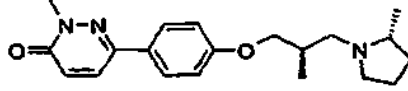
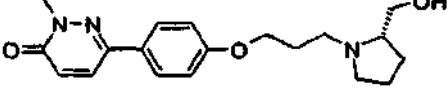
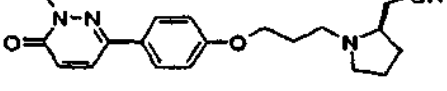
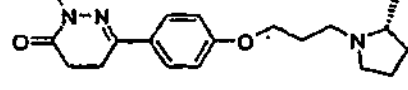
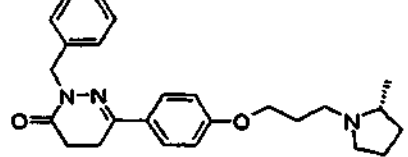
Los siguientes ejemplos se prepararon en forma de sales HCl, a menos que se aprecie el uso de los procedimientos para el 1 y el ejemplo 11. Los ejemplos 4,5-dihidro se prepararon usando el procedimiento para la etapa 3 en el producto de la etapa 1.

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
2	<p>2-Metil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	200-201	328 (M + H)
3	<p>2-Isopropil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	118-122	356 (M+H)
4	<p>2-Isopropil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	76-77	358 (M + H)
5	<p>2-Isopropil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	60-64 (tartrato)	356 (M + H)

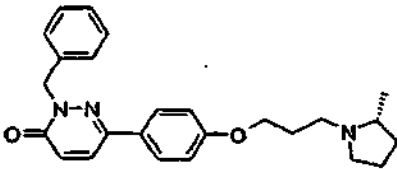
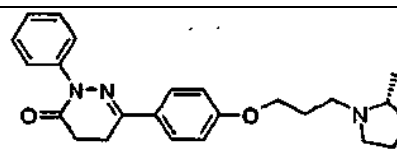
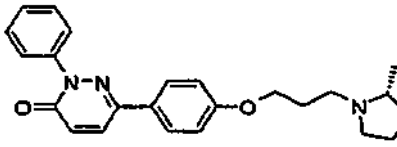
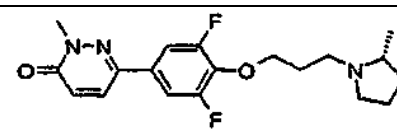
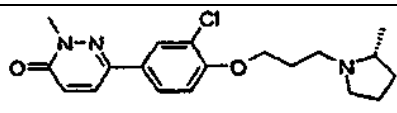
(continuación)

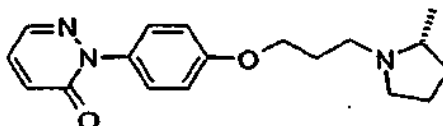
Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
6	 <p>2-Etil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	58-62 (tartrato)	342 (M + H)
7	 <p>6-[3-Fluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona</p>	140-142	346 (M + H)
8	 <p>2-(2,4-Dicloro-bencil)-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	140-146	375 (M + H)
9	 <p>2-(3,5-Dicloro-fenil)-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	214-222	450 (M + H)
10	 <p>6-[3-Fluoro-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2-fenil-2H-piridazin-3-ona</p>	230-232	408 (M + H)
81	 <p>6-[3-Fluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-fenil-2H-piridazin-3-ona</p>	190-191	408 (M + H)
11	 <p>6-[4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	240-2	314(M + H)

(continuación)

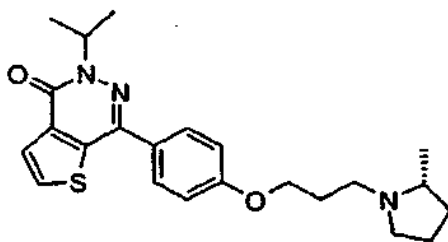
Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
12	 <p data-bbox="375 539 1082 600">4-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2,5,6,7-tetrahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona</p>	147	354 (M + H)
13	 <p data-bbox="352 757 1104 817">2-Metil-6-{4-[(S)-2-metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	188-190	342 (M + H)
82	 <p data-bbox="352 976 1104 1037">2-Metil-6-{4-[(R)-2-metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	76-78	342 (M+H)
14	 <p data-bbox="316 1193 1136 1254">6-{4-[3-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-metil-2H-piridazin-3-ona</p>	169	344 (M + H)
15	 <p data-bbox="316 1411 1136 1471">6-{4-[3-((R)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-metil-2H-piridazin-3-ona</p>	166-7	344 (M + H)
16	 <p data-bbox="352 1628 1104 1688">2-Metil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	145-147	330 (M + H)
17	 <p data-bbox="343 1899 1114 1960">2-Bencil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	56-58	406 (M + H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
18	 <p>2-Bencil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	228-230	404 (M + H)
19	 <p>6-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-fenil-2H-piridazin-3-ona</p>	213-215	392 (M + H)
20	 <p>6-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-fenil-2H-piridazin-3-ona</p>	82-86	390 (M + H)
84	 <p>6-{3,5-Difluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-metil-2H-piridazin-3-ona</p>	175-178 base	364 (M + H)
85	 <p>6-{3-Cloro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-metil-2H-piridazin-3-ona</p>	178 dec.	362 (M+H)

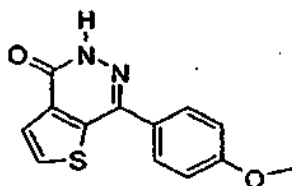
Ejemplo 21.**2-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona**

- 5 Una mezcla de R-1-[3-(4-bromo-fenoxi)-propil]-2-metil-pirrolidina (560 mg, 1,87 mmol), 2H-piridazin-3-ona (180 mg, 1,87 mmol), K₂CO₃ (775 mg, 5,61 mmol), polvo de cobre (120 mg, 1,87 mmol) en piridina (75 ml) se agitó a la temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en fluorosilo para la elución y purificación por cromatografía ISCO sobre gel de sílice (95:5:1/DCM, MeOH, isopropil amina). Las fracciones que contienen el producto puro se recogieron y se concentraron. El sólido se recristalizó en Et₂O-hexanos, dando 210 mg del Ejemplo 21 en forma de un sólido de color blanco; P.f. 106-107 °C. La sal HCl se preparó disolviendo la base en MeOH y añadiendo Et₂O 1 N-HCl: P.f. 175-177 °C (MeOH-Et₂O); EM m/z 314 (M + H).



5-Isopropil-7-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona

Etapa 1.

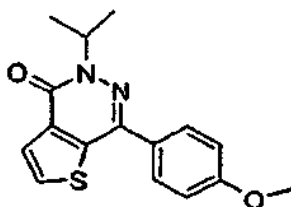


5

7-(4-Metoxi-fenil)-5 H-tieno-[2,3-d]piridazin-4-ona

A una solución de ácido 3-tiofenocarboxílico (10 g, 78 mmol) en 250 ml de THF a 0 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota LDA 2,0 M (2,2 equiv., 86 ml). Después de 10 min a 0 °C, se añadió p-anisaldehído (10,6 ml, 1,12 equiv.) y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se agitó durante ~14 h, después de lo cual se añadieron 100 ml de hielo-agua, y el disolvente se evaporó. La solución acuosa se lavó con EtOAc (2 x 40 ml), y después se añadió gota a gota KMnO₄ (2 equiv., 12,4 g) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. El sólido se recogió y se lavó con agua caliente. La fase acuosa se acidificó a pH ~3 y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). El EtOAc combinado se secó y se evaporó. El sólido en bruto se disolvió en 50 ml de EtOH, y se añadió gota a gota NH₂NH₂·H₂O (1,5 equiv., 1,5 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 h, y el sólido resultante se recogió y se lavó con EtOH, dando 3,6 g (36%): EM m/z 259 (M + H).

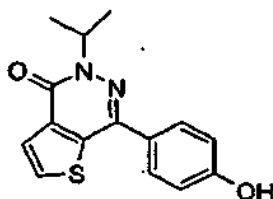
15 Etapa 2.



5-Isopropil-7-(4-metoxi-fenil)-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona

A una solución del producto de la etapa 1 en 10 ml de DMF se le añadieron Cs₂CO₃ (2 equiv. 1,95 g) y 2-yodopropano (1,2 equiv., 360 µl). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h, después se filtró a través de celite y se lavó con MeOH:CH₂Cl₂ (95:5). El filtrado se concentró y se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida (MeOH: CH₂Cl₂, 97:3), proporcionando 585 mg (65%) del producto: P.f. 124-6 °C; EM m/z 301 (M + H).

Etapa 3.

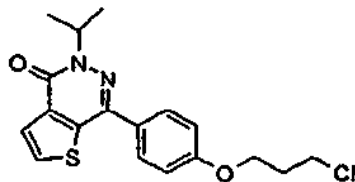


7-(4-Hidroxi-fenil)-5-isopropil-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona

Una solución del producto de la etapa 2 (1,0 g, 3,3 mmol) en 25 ml de CH₂Cl₂ se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota BBr₃ (1 M en DCM, 16,7 ml). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a ta durante 1 h. Después, la

mezcla de reacción se vertió en 50 ml de una solución saturada enfriada con hielo de NH_4Cl con agitación. El sólido resultante se recogió, se lavó con agua (3 x 15 ml) y Et_2O (2 x 15 ml), dando el producto de la etapa 3 (868 mg, 92%): P.f. 256-257 °C; EM m/z 287 (M + H).

Etapa 4.



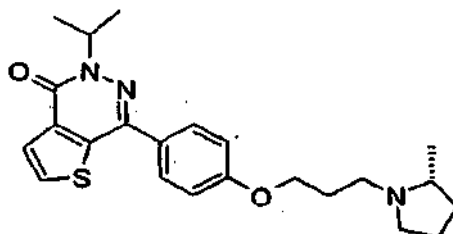
5

7-[4-(3-Cloro-propoxi)-fenil]-5-isopropil-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona

Una solución del producto de la etapa 3 (858 mg, 3 mmol), K_2CO_3 (1,24 g, 3,0 equiv.) y 3-bromo-1-cloropropano (0,3 ml, 1,05 equiv.) en acetona:DMF (25 ml:3 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. Después, la mezcla se filtró, se lavó con acetona y se concentró a sequedad, proporcionando el producto de la etapa 4 (1,17 mg, rendimiento del 98%): P.f. 92-4 °C; EM m/z 363 (M + H).

10

Etapa 5.



5-Isopropil-7-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona

Una mezcla del producto de la etapa 4 (109 mg, 0,3 mmol), K_2CO_3 (3,5 equiv., 145 mg), 50 mg de NaI y clorhidrato de R-2-metilpirrolidina (1,2 equiv., 44 mg) en 10 ml de acetonitrilo se calentó a 80 °C durante 2 días. Después, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en 20 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 , una solución saturada de NaCl, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa o cromatografía graduada ISCO sobre gel de sílice (MeOH: CH_2Cl_2 :2-aminopropano; 5:95:0,5), dando el producto. El producto se disolvió en 5 ml de MeOH, y se añadieron 0,5 ml de HCl 1 N en EtOH. La evaporación del disolvente y la cristalización en MeOH: Et_2O proporcionaron la sal HCl del ejemplo 22 (5-isopropil-7-(4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-il)propoxi]fenil)-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona) (52 mg, 42%): P.f. 123-4 °C; EM m/z 412 (M + H).

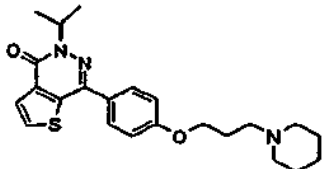
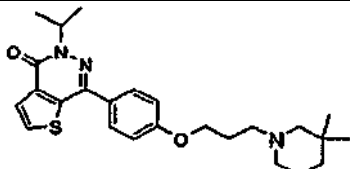
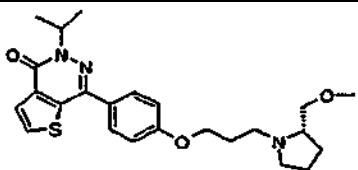
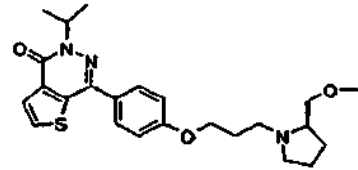
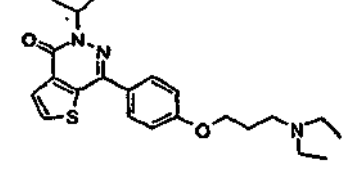
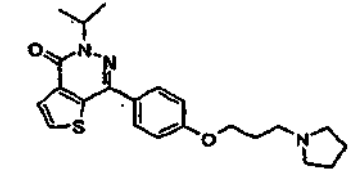
15

20

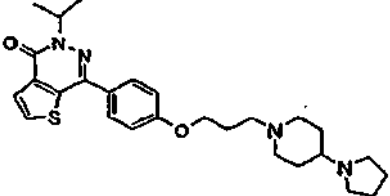
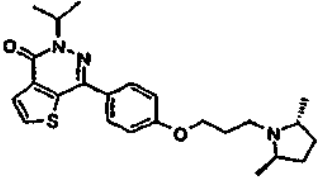
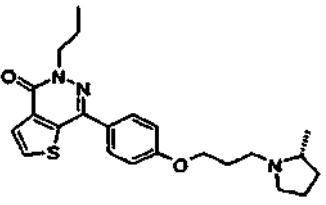
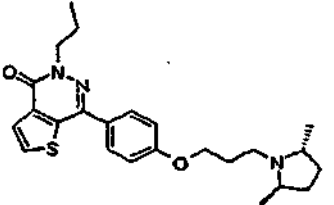
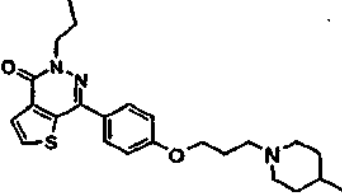
Los siguientes ejemplos se prepararon en forma de sales HCl usando los procedimientos del ejemplo 22.

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
23	<p>7-[4-[3-(2,5-Dimetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5-isopropil-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	158-159	426 (M + H)

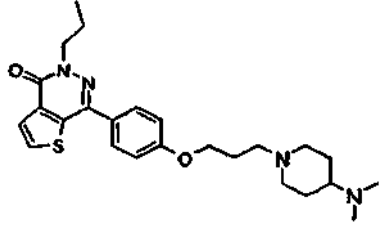
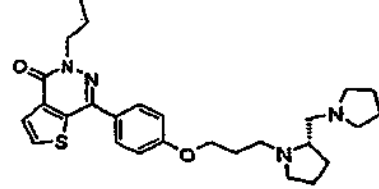
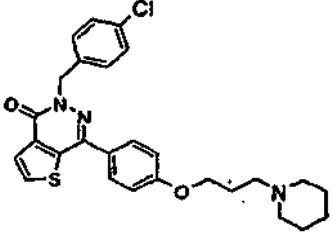
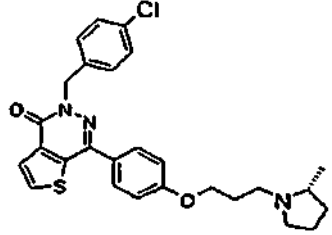
(continuación)

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
24	 <p data-bbox="347 638 1165 672">5-Isopropil-7-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	195-196	412 (M + H)
25	 <p data-bbox="311 896 1204 952">7-[4-[3-(3,3-Dimetil-piperidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5-isopropil-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	100-102	440 (M + H)
26	 <p data-bbox="335 1176 1181 1232">5-Isopropil-7-[4-[3-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	83 dec.	442 (M + H)
27	 <p data-bbox="335 1456 1181 1512">5-Isopropil-7-[4-[3-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	9-96	442 (M + H)
28	 <p data-bbox="351 1736 1165 1769">7-[4-[3-Dietilamino-propoxi]-fenil]-5-isopropil-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	188-190	400 (M + H)
29	 <p data-bbox="343 1982 1173 2016">5-Isopropil-7-[4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	144	398 (M + H)

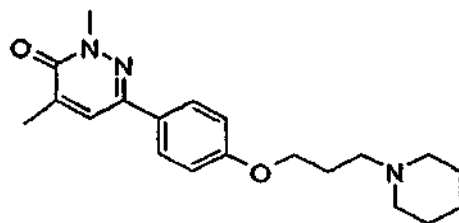
(continuación)

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
30	 <p data-bbox="347 622 1165 683">5-Isopropil-7-{4-[3-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-propoxi]-fenil}-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	283 dec.	481 (M + H)
31	 <p data-bbox="322 913 1190 974">7-{4-[3-((2R,5R)-2,5-Dimetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-isopropil-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	106 dec.	426 (M + H)
32	 <p data-bbox="316 1227 1197 1288">7-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-propil-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	151- 153	412 (M + H)
33	 <p data-bbox="338 1545 1174 1606">7-{4-[3-((2R,5R)-2,5-Dimetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-propil-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	84 dec.	426 (M + H)
34	 <p data-bbox="316 1854 1197 1881">7-{4-[3-(4-Metil-piperidin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-propil-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	168- 170	426 (M + H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
35	 <p data-bbox="359 651 1150 707">7-{4-[3-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-propil-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	207-209	455 (M + H)
36	 <p data-bbox="320 943 1190 999">5-Propil-7-{4-[3-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	123 dec.	481 (M + H)
37	 <p data-bbox="312 1283 1198 1317">5-(4-Cloro-bencil)-7-{4-[3-piperidin-1-il-propoxi]-fenil}-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	227-229	494 (M + H)
38	 <p data-bbox="331 1597 1179 1653">5-(4-Cloro-bencil)-7-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	223-224	494 (M + H)

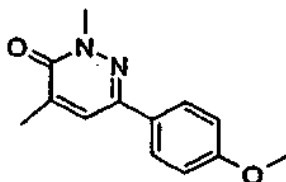
Ejemplo 39



2,4-Dimetil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona

Etapa 1. Una solución de ácido 2-metoxi-4-oxo-4-(4'-metoxifenil)butírico (2,22 g, 10 mmol) e hidrazina hidrato (1,5 equiv., 688 μ l) en 20 ml de EtOH se agitó a 80 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el sólido se recogió y se lavó con EtOH frío, dando 6-(4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (2,05 g, 94%); P.f. 203-6 °C.

- 5 Etapa 2. Una mezcla del producto de la etapa 1 (6-(4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona; 1,96 g, 9 mmol) y Cu(II)Cl₂ (2,48 g, 2 equiv.) en acetonitrilo (15 ml) se calentó a 70 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con hielo-agua (~100 ml), el sólido resultante se recogió y se cristalizó en isopropanol, dando 1,42 g (73%) de 6-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2H-piridazin-3-ona; P.f. 265-7 °C; EM m/z 217 (M + H).



6-(4-Metoxi-fenil)-2,4-dimetil-2H-piridazin-3-ona

- 10 Etapa 3. El producto de la etapa 2 (6-(4-metoxi-fenil)-2,4-dimetil-2H-piridazin-3-ona) se preparó como se ha descrito para el ejemplo 22 etapa 2 usando 6-(4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona, MeI y Cs₂CO₃.

Ejemplo 39.

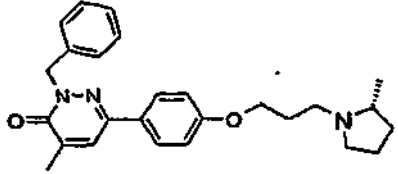
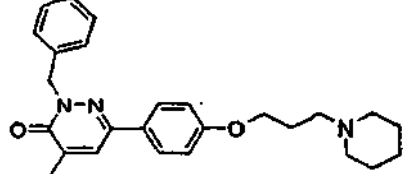
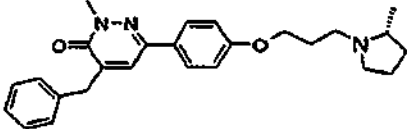
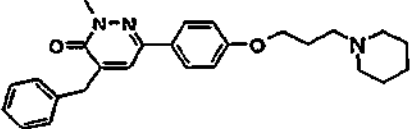
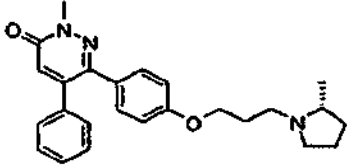
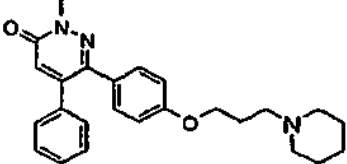
- 15 Se preparó 6-(4-(3-cloropropoxi)-fenil)-2,4-dimetil-2H-piridazin-3-ona a partir del producto de la etapa 3 y 3-bromo-1-cloropropano usando el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 22 etapa 4. El Ejemplo 39 (2,4-dimetil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona) se preparó usando 6-(4-(3-cloropropoxi)-fenil)-2,4-dimetil-2H-piridazin-3-ona y piperidina mediante los procedimientos que se han descrito para el ejemplo 22 etapa 5. Se preparó la sal clorhidrato; P.f. 222-3 °C; EM m/z 342 (M + H).

Los siguientes ejemplos en forma de sales HCl se prepararon usando los procedimientos que se han descrito para el ejemplo 1 y el ejemplo 22.

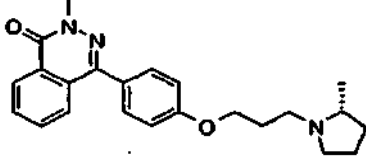
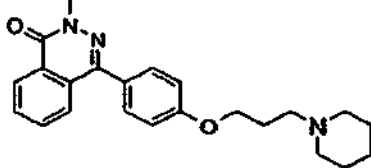
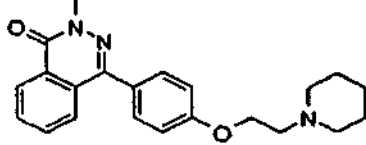
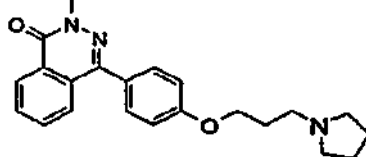
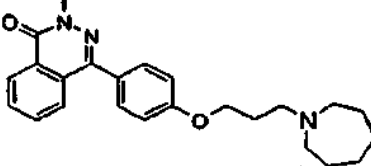
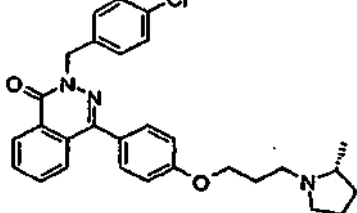
Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
40	<p>2,4-Dimetil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	175-176	342 (M + H)
41	<p>2-Isopropil-4-metil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	54-155	370 (M + H)
42	<p>2-Isopropil-4-metil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	197-198	370 (M + H)

20

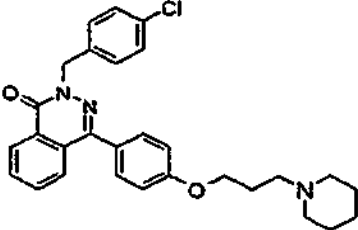
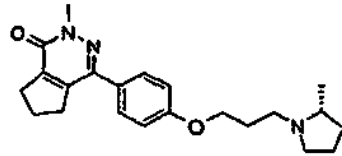
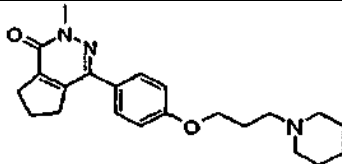
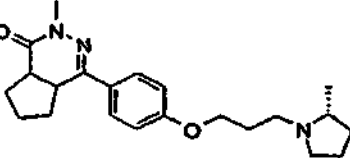
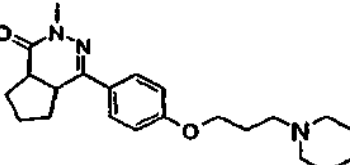
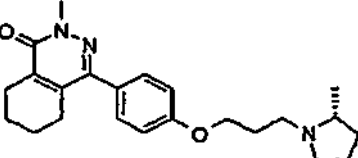
(continuación)

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
43	 <p>2-Bencil-4-metil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	190-192	418 (M + H)
44	 <p>2-Bencil-4-metil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	232-233	418 (M + H)
45	 <p>4-Bencil-2-metil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	232-233	418 (M + H)
46	 <p>4-Bencil-2-metil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	186-187	418 (M + H)
47	 <p>2-Metil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-fenil-2H-piridazin-3-ona</p>	207-209	404 (M + H)
48	 <p>2-Metil-5-fenil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	212-214	404 (M + H)

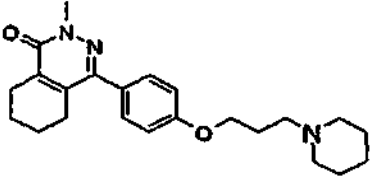
(continuación)

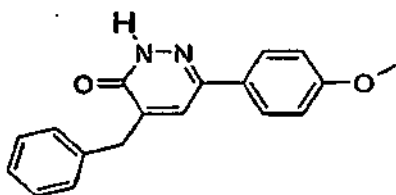
Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
49	 <p data-bbox="368 595 1150 622">2-Metil-4-(4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona</p>	216- 217	378 (M+H)
50	 <p data-bbox="437 853 1078 880">2-Metil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona</p>	241- 242	378 (M + H)
51	 <p data-bbox="451 1093 1062 1120">2-Metil-4-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona</p>	253- 254	364 (M + H)
52	 <p data-bbox="437 1348 1078 1375">2-Metil-4-[4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona</p>	201- 203	364 (M + H)
53	 <p data-bbox="437 1610 1078 1637">4-{4-(3-Azepan-1-il-propoxi)-fenilo}-2-metil-2H-ftalazin-1-ona</p>	238- 240	392 (M + H)
54	 <p data-bbox="309 1912 1206 1939">2-(4-Cloro-bencil)-4-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-ftalazin-1-ona</p>	217- 218	489 (M + H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
55	 <p data-bbox="379 651 1134 680">2-(4-Cloro-bencil)-4-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona</p>	216-217	489 (M + H)
56	 <p data-bbox="363 887 1150 943">2-Metil-4-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2,5,6,7-tetrahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona</p>	212-214	368 (M + H)
57	 <p data-bbox="320 1155 1198 1211">2-Metil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2,5,6,7-tetrahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona</p>	214-216	368 (M + H)
58	 <p data-bbox="328 1424 1190 1480">2-Metil-4-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2,4a, 5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona</p>	<50	370 (M + H)
59	 <p data-bbox="395 1704 1118 1760">2-Metil-4-{4-[3-piperidin-1-il-propoxi]-fenil}-2,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona</p>	<50	370 (M + H)
60	 <p data-bbox="347 1984 1166 2040">2-Metil-4-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-5,6,7,8-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona</p>	156-158	382 (M + H)

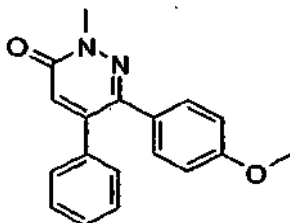
(continuación)

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
61	 <p data-bbox="331 600 1187 631">4-{4-[3-(Butil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona</p>	196-198	382 (M + H)



4-Bencil-6-(4-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona

- 5 Se calentó 6-(4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (1,65 g, 7,5 mmol) en 15 ml de EtOH a 80 °C según se añadieron gota a gota 20 ml del 4% de una solución de KOH/EtOH. Después de 5 min, se añadió benzaldehído (1,0 equiv. 0,76 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a ta., se vertió en hielo-H₂O (75 ml) y el sólido resultante se recogió y se cristalizó en EtOH, dando 1,67 g (76%) del intermedio 4-bencil-6-(4-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona: EM m/z 293 (M+H). Este intermedio se usó para preparar los ejemplos 45 y el ejemplo 46.



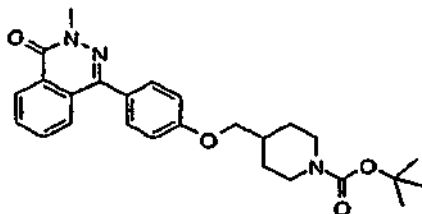
- 10 **6-(4-Metoxi-fenil)-2-metil-5-fenil-2H-piridazin-3-ona**

- 15 Etapa 1. A una suspensión de NaH (12,8 mmol), 512 mg) en DMSO (23 ml) se le añadió gota a gota 4'-metoxi-2-fenilacetofenona (12,8 mmol, 2,89 g) en 10 ml de tolueno en una atmósfera de argón. Después de 30 minutos de agitación, se añadió bromoacetato de etilo (1,4 ml, 1 equiv.) en 10 ml de tolueno y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 2 N (4 ml), y después 60 ml de agua. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío durante una noche, proporcionando 4,0 g (99%) de éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-3-fenil-butírico.

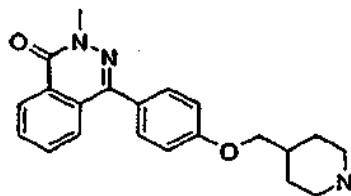
- 20 Etapa 2. Una solución de éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-3-fenil-butírico (5,0 g, 16 mmol) en EtOH:H₂O (60 ml 1:1) se agitó según se añadió gota a gota NaOH 10 N (16 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Después, la fase acuosa se acidificó con HCl 3 N a pH ~2-3 y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Los extractos de CH₂Cl₂ se secaron sobre MgSO₄, y el aceite se cristalizó en Et₂O/MeOH, dando 4,5 g (99%) de ácido 4-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-3-fenil-butírico: p.f. 157-9 °C; EM m/z 283 (M - H).

- 25 Etapa 3. Una solución de ácido 4-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-3-fenil-butírico (1,5 g, 5,28 mmol) e hidrazina hidrato (1,5 equiv., 363 µl) en 20 ml de EtOH se agitó a 80 °C durante una noche. El disolvente se redujo, y el sólido se filtró y después se lavó con EtOH frío, dando 6-(4-metoxi-fenil)-5-fenil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (1,46 g, 99%): p.f. 176-7 °C; EM m/z 281 (M + H).

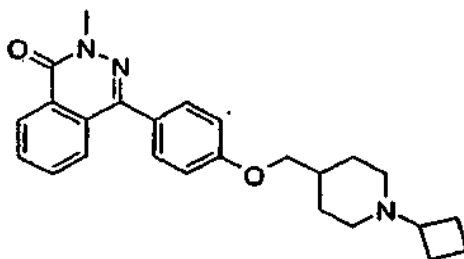
Los Ejemplos 47 y 48 se prepararon a partir de la 6-(4-metoxi-fenil)-5-fenil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona como se ha descrito en el Ejemplo 39.

Ejemplo 62.**éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-il)-fenoximetil]-piperidin-1-carboxílico**

5 Una suspensión de 4-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-2H-ftalazin-1-ona (252 mg, 1,0 mmol) y de éster t-butílico del ácido 4-bromometil)piperidin-1-carboxílico (786 mg, 3 equiv.) en 1 ml de NaOH 4 N y 8 ml de DMSO se agitó a ta durante 24 h. La reacción se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), y los extractos combinados se lavaron con una solución de NaHCO₃, una solución de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. El producto se purificó por cromatografía graduada ISCO (CH₂Cl₂ al 100% a 95:5 de CH₂Cl₂:MeOH), proporcionando 198 mg (50%) de éster t-butílico del ácido 4-(4-(1(3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-il)-fenoximetil)-piperidin-1-carboxílico: P.f. 167-9 °C; EM m/z 450 (M + H).

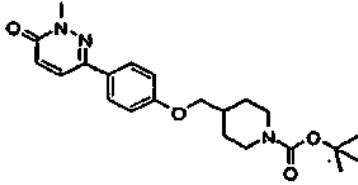
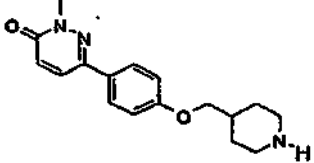
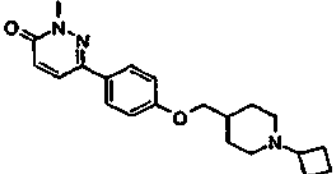
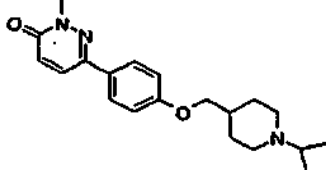
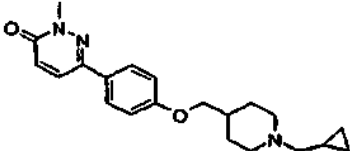
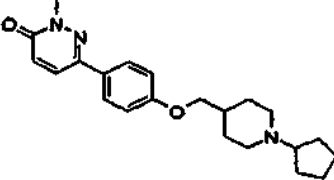
Ejemplo 63.**2-Metil-4-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona**

15 Una solución del ejemplo 62 (éster terc-butílico del ácido 4-(4-(1(3,-metil-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-il)-fenoximetil)-piperidin-1-carboxílico) (180 mg, 0,4 mmol) y HCl 4 N (2 ml) en dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó, y el producto se trituró con Et₂O, dando 117 mg (84%) del ejemplo 63 (2-metil-4-(4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil)-2H-ftalazin-1-ona) HCl: P.f. 207-9 °C; EM m/z 350 (M+H).

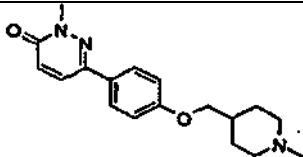
Ejemplo 64.**4-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-2H-ftalazin-1-ona**

20 Una solución del ejemplo 63 (2-metil-4-(4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil)-2H-ftalazin-1-ona) (90 mg, 0,23 mg) y NaCNBH₃ en DMF:MeOH:AcOH (3:6 ml:0,25 ml) se agitó en una atmósfera de N₂ según se añadió ciclobutanona (81,7 mg, 5 equiv.). La reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 h, se interrumpió con 3 ml de agua, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), se lavó con NaHCO₃, una solución de NaCl, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 5%:CH₂Cl₂ al 95%:0,5 ml de isopropil amina. Las fracciones se recogieron, se concentraron, y el producto se disolvió en 5 ml de MeOH, y se añadieron 0,5 ml de HCl 1 N en EtOH. El disolvente se evaporó, y el producto de HCl se cristalizó en MeOH-Et₂O, dando el ejemplo 64 (4-(4-(1-ciclobutil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil)-2-metil-2H-ftalazin-1-ona HCl) (53 mg, 57%): P.f. 256-7 °C; EM m/z 404 (M + H).

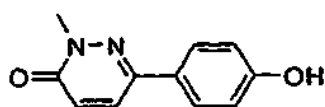
30 Los siguientes ejemplos en forma de sales HCl se prepararon a partir de 6-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-2H-piridazin-3-ona usando los procedimientos para los ejemplos 62-64. El Ejemplo 65 es la base.

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
65	 <p data-bbox="347 600 1182 663">Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenoximetil]-piperidin-1-carboxílico</p>	164-166	400 (M + H)
66	 <p data-bbox="432 878 1098 907">2-Metil-6-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	249-251	300 (M + H)
67	 <p data-bbox="363 1137 1166 1167">6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona</p>	250-252	354 (M + H)
68	 <p data-bbox="368 1391 1161 1420">6-[4-(1-Isopropil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona</p>	187-189	342 (M + H)
69	 <p data-bbox="331 1630 1198 1659">6-[4-(1-Ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona</p>	230-231	354 (M + H)
70	 <p data-bbox="357 1899 1173 1928">6-[4-(1-Ciclopentil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona</p>	250-251	368 (M + H)

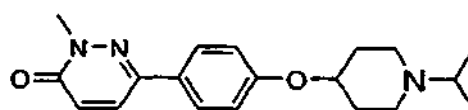
(continuación)

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
71	 <p>2-Metil-6-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	257-258	314 (M + H)

Ejemplo 72.



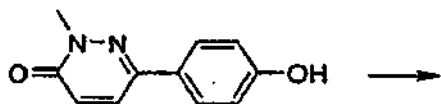
6-(4-Hidroxi-fenil)-2-metil-2H-piridazin-3-ona



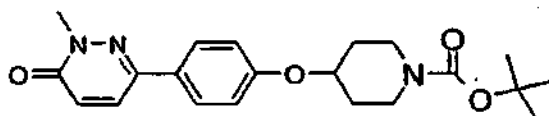
6-[4-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona

- 5 A una mezcla de 6-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-2H-piridazin-3-ona (500 mg, 2,6 mmol), trifenilfosfina (1,35 g, 5,2 mmol), 4-hidroxi-N-iPr-piperidina (745 mg, 10,4 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota DEAD (1,1 g, 6,5 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche y después se concentró. El producto se purificó por cromatografía ISCO sobre gel de sílice (95:5, DCM:MeOH). La sal HCl se preparó mediante la adición de Et₂O 1 M:HCl a una solución en metanol de la base. p.f. 108-110 °C. EM m/z 328 (M + H).

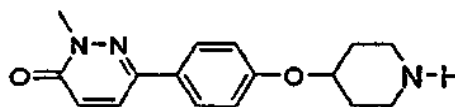
10 Ejemplo 73.



6-(4-Hidroxi-fenil)-2-metil-2H-piridazin-3-ona



éster terc-butílico del ácido 4-[4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico

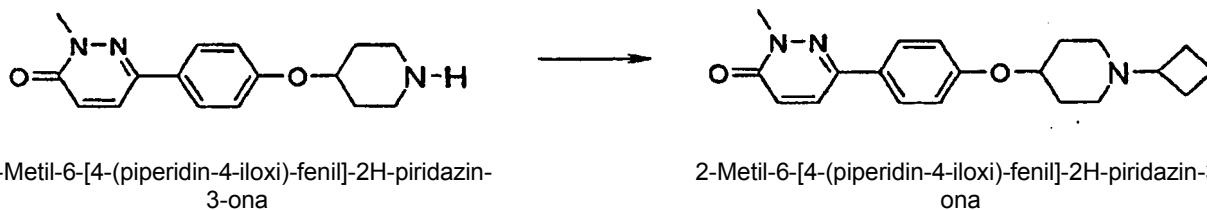


2-Metil-6-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona

- 15 A una solución de 6-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-2H-piridazin-3-ona (1,0 mg, 4,6 mmol), trifenilfosfina (1,44 g, 5,5 mmol), 4-hidroxi-N-BOC-piperidina (1,1 mg, 5,5 mmol), en THF (40 ml) se le añadió gota a gota DEAD (0,96 g, 5,5 mmol) en un lote de hielo. El lote se retiró y la reacción se agitó a ta durante 2 días. La reacción se concentró a presión reducida, se añadió Et₂O (40 ml), se agitó durante 2 h, y los sólidos se retiraron por filtración. La solución se concentró y el producto se purificó por cromatografía ISCO sobre gel de sílice (95:5, DCM:MeOH). El éster t-butílico del ácido 4-[4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico resultante se disolvió en dioxano (5 ml) según se añadió HCl 4 N en dioxano (4 ml) y se agitó 2 h. La solución se concentró y se añadió Na₂CO₃ 2 N a pH 9. A la solución acuosa se le añadió cloruro sódico sólido aún saturado, después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La sal HCl se preparó mediante la adición de una solución 1 M de HCl:Et₂O a
- 20

una solución en metanol de la base. P.f. >210 °C. EM m/z 386 (M + H).

Ejemplo 74.



5 A una solución del ejemplo 73 (0,25 g, 0,9 mmol) y ciclobutanona en MeOH (10 ml) se le añadió HOAc (0,5 ml) y después cianoborohidruro sódico (560 mg, 62,8 mmol). La reacción se agitó durante 4 h y después se concentró. Se añadió una solución de Na₂CO₃, se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Al residuo en CH₃CN (3 ml) se le añadió una solución 1 N de HCl/Et₂O y se concentró. El Ejemplo 74 se recristalizó en CH₃CN-Et₂O, dando 180 mg de un sólido de color blanco. P.f. 250-252 °C. EM m/z 340 (M + H).

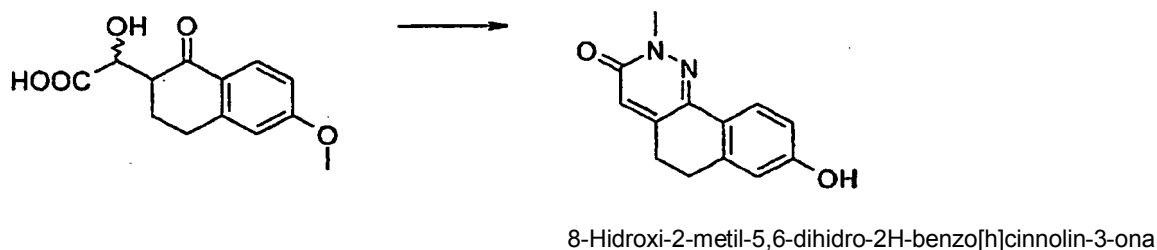
Ejemplo 75.

10 Etapa 1.



15 Una mezcla de 6-metoxi-1-tetralona (20 g, 114 mmol) y ácido glicólico monohidrato (10,5 g, 114 mmol) se calentó a 120 °C en una fusión durante 5 min. Después de una ligera refrigeración, se añadió cuidadosamente EtOAc (100 ml). El sólido que precipitó se recogió, proporcionando 8,5 g (30%) de ácido hidroxil-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-acético; P.f. 212-214 °C, EM m/z 251 (M + H).

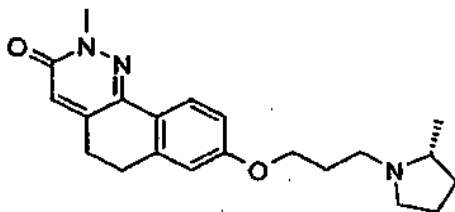
Etapa 2.



20 Una solución del producto de la etapa 1 (700 mg, 2,8 mmol) y N-metilhidrazina (0,3 ml) en 2-propanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el sólido se trituroó con metanol (2 ml), se recogió y después se suspendió en cloruro de metileno (2 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente gota a gota BBr₃ (10 ml de una solución 1 M en DCM, 10 mmol) y el baño de hielo se retiró. Después de 3 h a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada de NH₄Cl (10 ml). El DCM se retiró al vacío, la suspensión resultante se neutralizó cuidadosamente con una solución saturada de NaHCO₃ y se lavó con agua. Los sólidos se recogieron, proporcionando 8-hidroxi-2-metil-5,6-dihidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ona (175 mg, 27%) en forma de un sólido de color blanco; m p >300 °C EM m/z 229 (M + H).

25

Etapa 3.



2-Metil-8-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-5,6-dihidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ona

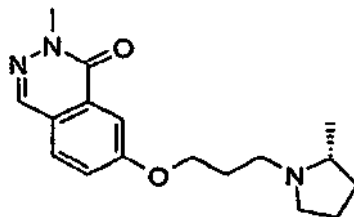
5 A una suspensión del producto de la etapa 2 (166 mg, 0,7 mmol), 1-bromo-3-cloropropano (126 mg, 0,9 mmol) y K_2CO_3 (110 mg, 0,8 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó durante 18 h a 100 °C. El disolvente se retiró al vacío y los sólidos se repartieron entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con EtOAc (2 x 10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos como eluyente proporcionó 196 mg del intermedio 3-cloropropiléter (88%) en forma de un sólido de color blanco.

10 El intermedio de cloro se suspendió (196 mg, 0,6 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y se añadieron tartrato de R-2-metil-pirrolidina (227 mg, 0,9 mmol), KI (20 mg, 0,1 mmol) y K_2CO_3 (355 mg, 2,4 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a 100 °C, y el disolvente se retiró al vacío. Los sólidos se repartieron entre CH_2Cl_2 (10 ml) y agua (10 ml). La fase de agua se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice usando $CH_2Cl_2/MeOH$ (95:5) como eluyente dio el producto en forma de un aceite. La sal HCl se preparó a partir de EtOH y HCl 1 M en Et_2O , dando 130 mg (52%) del ejemplo 75 en

15 forma de un sólido de color blanco; P.f. 192-194 °C; EM m/z 354 (M + H).

Los siguientes ejemplos se prepararon en forma de sales HCl usando los procedimientos que se han descrito para el ejemplo 75.

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
76	<p>8-(3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi)-2-fenil-5,6-dihidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ona</p>	140-142	416 (M + H)
77	<p>2-Bencil-8-(3-piperidin-1-il-propoxi)-5,6-dihidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ona</p>	206-208	438 (M + H)
78	<p>2-Isopropil-8-(3-piperidin-1-il-propoxi)-5,6-dihidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ona</p>	250-252	354 (M + H)

Ejemplo 79**2-Metil-7-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-2H-ftalazin-1-ona**

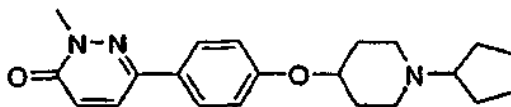
5 Etapa 1. Una solución de ácido 2-formil-5-metoxi-benzoico (1,0 g, 6,10 mmol) y metil hidrazina (0,481 ml, 1,5 equiv.) en etanol (15 ml) se agitó a 85 °C durante 1,5 días. El disolvente se retiró y el sólido se recogió y se lavó con EtOH frío, dando 7-metil-2-metil-2H-ftalazin-1-ona (780 mg); EM m/z 191 (M + H).

Etapa 2-3. Se preparó 7-(3-cloro-propoxi)-2-metil-2H-ftalazin-1-ona a partir de 7-metil-2-metil-2H-ftalazin-1-ona usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 Etapa 3, y la Etapa 4.

10 La sal clorhidrato del ejemplo 79 (2-metil-7-(3-(R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi)-2H-ftalazin-1-ona se preparó usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 22 Etapa 5: P.f. 252-3 °C; EM m/z 302 (M + H).

Los siguientes ejemplos se prepararon en forma de sales HCl usando los procedimientos del ejemplo 79.

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
79	 2-Metil-7-[3-((R)-2-metil)-pirrolidin-1-il)-propoxi]-2H-ftalazin-1-ona	252-253	302 (M + H)
80	 2-Metil-7-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-ftalazin-1-ona	251-252	302 (M + H)

Ejemplo 83.

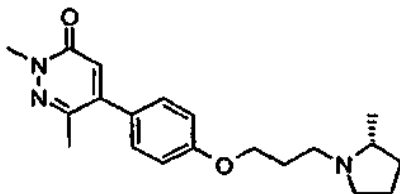
15

6-[4-(1-Ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona

Este compuesto se preparó usando el mismo procedimiento que en el ejemplo 74 usando el ejemplo 73 y ciclopentanona en MeOH (10 ml)/HOAc (0,5 ml) seguido de cianoborohidruro sódico sólido. La reacción se agitó durante 4 h y después se concentró. Se añadió una solución de Na₂CO₃, se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El Ejemplo 83 se recrystalizó en CH₃CN-Et₂O, dando un sólido de color blanco. P.f. 129-132 °C. EM m/z 354 (M + H).

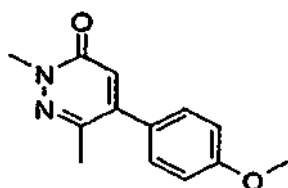
20

Ejemplo 86.



2,6-Dimetil-5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona

Etapa 1.



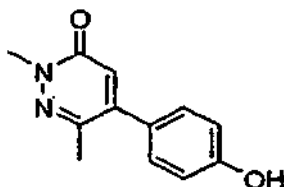
5

5-(4-Metoxi-fenil)-2,6-dimetil-2H-piridazin-3-ona

Una mezcla de 1-(4-metoxifenil)propan-2-ona (16,4 g, 100 mmol) y ácido glioxálico hidrato (9,20 g, 100 mmol) se calentaron a 135 °C durante una noche, después el agua se retiró por destilación a 120 °C durante 2 h. El residuo se recogió en 40 ml de etanol con agitación según se añadió gota a gota metilhidrazina (10,5 ml, 200 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante una noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en 200 ml de cloruro de metileno, se lavó con una solución al 5% de NaHCO₃ (2 x 20 ml), una solución saturada de NaCl, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2% en CH₂Cl₂), dando 5-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-2H-piridazin-3-ona (4,2 g) EM m/z 231 (M + H).

10

Etapa 2.



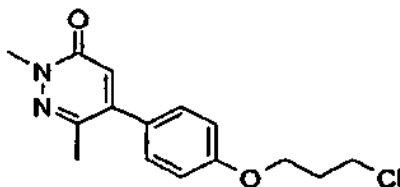
15

5-(4-Hidroxi-fenil)-2,6-dimetil-2H-piridazin-3-ona

Una solución del producto de la etapa 1 (3,2 g, 14 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota BBr₃ (6,6 ml, 5,0 equiv.). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a ta durante 1 h, después de lo cual la mezcla de reacción se vertió en 50 ml de una solución saturada enfriada con hielo de NH₄Cl con agitación. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua (3 x 15 ml) y después con Et₂O (2 x 15 ml), dando el producto de la etapa 2 (0,66 g, 22%): EM m/z 217 (M + H).

20

Etapa 3.

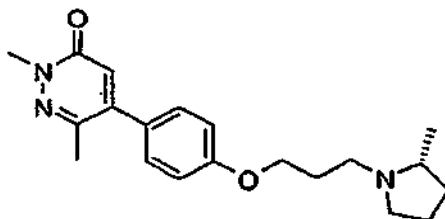


5-[4-(3-Cloro-propoxi)-fenil]-2,6-dimetil-2H-piridazin-3-ona

Una solución del producto de la etapa 2 (710 mg, 3,29 mmol), K₂CO₃ (1,36 g, 3,0 equiv.) y 3-bromo-1-cloropropano (0,39 ml, 1,2 equiv.) en CH₃COCH₃ (30 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. Después, la mezcla se filtró, se lavó con acetona y se concentró a sequedad, proporcionando el producto de la etapa 3 (950 mg, 98%): EM m/z 293 (M + H).

25

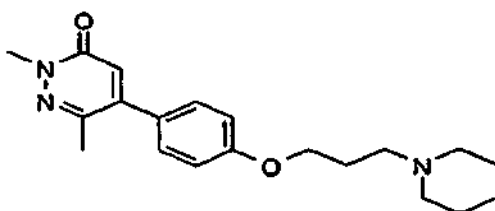
Etapa 4.



2,6-Dimetil-5-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona

- 5 Una mezcla del producto de la etapa 3 (481 mg, 1,65 mmol), K_2CO_3 (3,5 equiv., 795 mg), 50 mg de NaI y clorhidrato de R-2-metilpirrolidina (2,0 equiv., 773 mg) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 80 °C durante 2 días. Después, la reacción se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en 30 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con $NaHCO_3$ saturado, una solución saturada de NaCl, se secó con Na_2SO_4 y después se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH al 10%: CH_2Cl_2 al 90%:0,5 ml de 2-aminopropano), dando el producto. El producto se disolvió en 10 ml de MeOH y se añadieron 2,5 ml de HCl 1 N en EtOH. Los disolventes se evaporaron y el producto se cristalizó en MeOH:Et₂O, dando el ejemplo 86 en forma de la sal HCl (231 mg, 41%): P.f. 176-8 °C; EM m/z 342 (M + H).

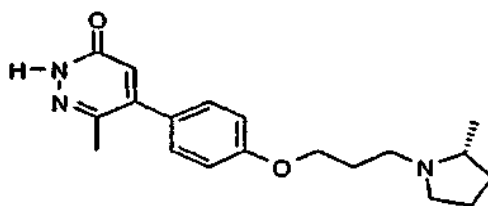
Ejemplo 87



2,6-Dimetil-5-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona

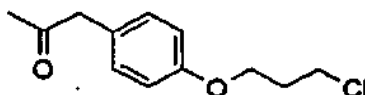
- 15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento para el ejemplo 86 usando el producto de la etapa 3 y piperidina, dando la sal clorhidrato; P.f. 210-211 °C; EM m/z 342 (M + H).

Ejemplo 88



6-Metil-5-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona

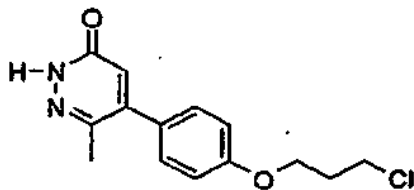
- 20 Etapa 1.



1-[4-(3-Cloro-propoxi)-fenil]-propan-2-ona

- 25 Una solución de 4-hidroxifenilacetona (4,5 g, 30 mmol) y carbonato potásico (4,14 g, 3,0 equiv.) en 50 ml de acetona se agitó en una atmósfera de N_2 según se añadió gota a gota 1-bromo-3-cloro-propano. La reacción se calentó a 80 °C durante una noche. Después, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con acetona y se concentró, proporcionando 1-[4-(3-cloro-propoxi)fenil]propan-2-ona (6,3 g, rendimiento del 93%): EM m/z 227 (M + H).

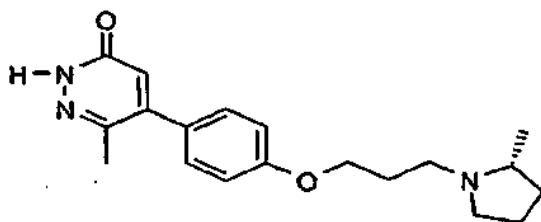
Etapa 2.



5-[4-(3-Cloropropoxi)fenil]-6-metil-2H-piridazin-3-ona

5 Se preparó 5-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-6-metil-2H-piridazin-3-ona a partir del producto de la etapa 1 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 86 etapa 1.

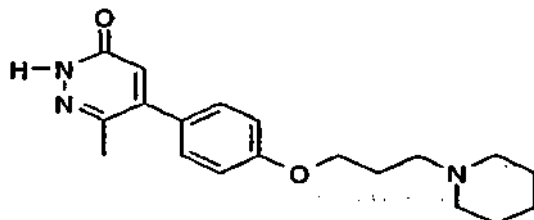
Etapa 3.



6-Metil-5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona

10 Se preparó la sal clorhidrato 6-metil-5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-(1-piridazin-3-ona) a partir de 5-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-6-metil-2H-piridazin-3-ona y clorhidrato de R-2-metilpirrolidina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 86 Etapa 4; P.f. 115 °C (desc.), EM m/z 329 (M + H).

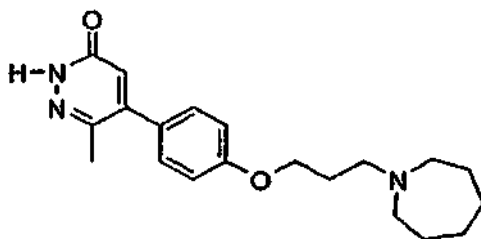
Ejemplo 89



6-Metil-5-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona

15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento para el ejemplo 88 usando el producto de la etapa 2 y piperidina, dando la sal clorhidrato. P.f. dec 123 (desc.) °C; EM m/z 328 (M + H).

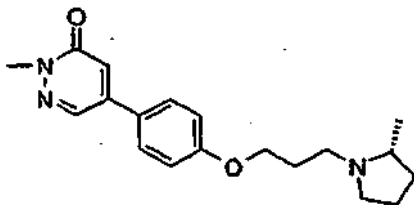
Ejemplo 90



5-[4-(3-Azepan-1-il-propoxi)-fenil]-6-metil-2H-piridazin-3-ona

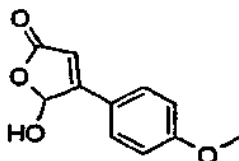
20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento para el ejemplo 88, dando la sal clorhidrato P.f. 204-6 °C; EM m/z 342 (M + H).

Ejemplo 91



2-Metil-5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona

Etapa 1.

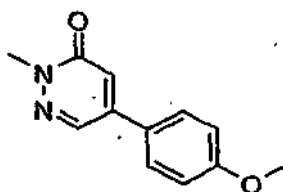


5-Hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-5H-furan-2-ona

Una solución de 4-metoxifenilo etanol (15,0 g, 98,2 mmol) en 150 ml de cloruro de metileno se agitó a 0 °C mientras se añadió en pequeñas porciones peryodinano de Dess-Martin (50 g, 1,2 equiv.). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (100 ml), se lavó con tiosulfato sódico al 10%, una solución saturada de NaHCO₃, agua, una solución saturada de NaCl, y se secó sobre Na₂SO₄. El producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 100% a EtOAC al 20%/hexanos), proporcionando 5,3 g (34%) de 4-metoxifenilo acetaldehído.

Una suspensión de ácido glioxálico hidrato (2,45 g, 26,6 mmol) y clorhidrato de morfolina (3,28 g, 26,35 mmol) en dioxano (25 ml) se agitó según se añadió agua (2 ml). Después, se añadieron la solución homogénea y 4-metoxifenilo acetaldehído (3,8 g, 25,3 mmol), y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 h. El disolvente se evaporó y se formó un sólido después de la adición de 20 ml de agua. El sólido se recogió y se lavó con agua, dando 5,1 g (98%) del producto: EM m/z 189 (M-17 + H).

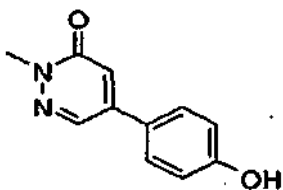
Etapa 2.



5-(4-Metoxi-fenil)-2-metil-2H-piridazin-3-ona

Una suspensión de 5-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-SH-furan-2-ona (2,06 g, 10 mmol) en 30 ml de etanol se agitó según se añadió gota a gota metilhidrazina (0,78 ml, 1,5 equiv.). La reacción se calentó a reflujo a 85 °C durante 2 h, después el disolvente se redujo a presión reducida, dando un sólido, que se recogió y se lavó con EtOH frío, dando 1,0 g (46%) de 5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-2H-piridazin-3-ona: EM m/z 217 (M + H).

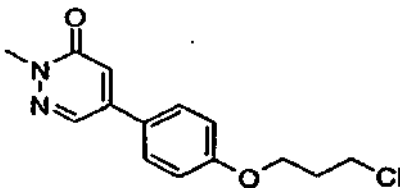
Etapa 3.



5-(4-Hidroxi-fenil)-2-metil-2H-piridazin-3-ona

Se preparó 5-(4-hidroxifenil)-2-metil-2H-piridazin-3-ona a partir de 5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-2H-piridazin-3-ona con BBr₃ usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 86 Etapa 2; P.f. 296-8 °C; EM m/z 203 (M + H).

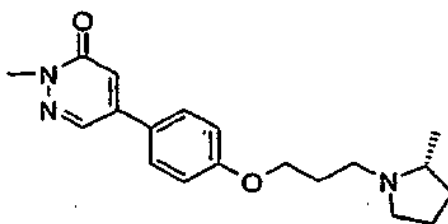
Etapa 4.



5-[4-(3-Cloro-propoxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona

- 5 Se preparó 5-[4-(3-cloro-propoxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona a partir de 5-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-2H-piridazin-3-ona con 1-bromo-3-cloro-propano usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 86 Etapa 3; P.f. 90-91 °C; EM m/z 279 (M + H).

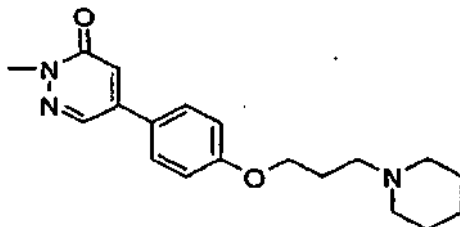
Etapa 5.



2-Metil-5-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona

- 10 Este compuesto se preparó como la sal clorhidrato a partir de 5-[4-(3-cloropropoxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona y R-2-metilpirrolidina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 86 Etapa 4; P.f. 222-3 °C; EM m/z 328 (M + H).

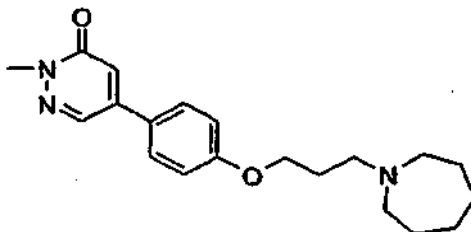
Ejemplo 92



2-Metil-5-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona

- 15 Este compuesto se preparó como la sal clorhidrato usando 5-[4-(3-cloropropoxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona y piperidina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 Etapa 5; P.f. 253-4 °C; EM m/z 328 (M + H).

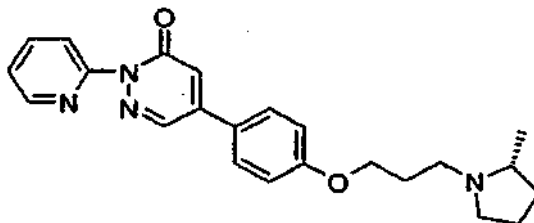
Ejemplo 93



5-[4-(3-Azepan-1-il-propoxi)-fenilo]-2-metil-2H-piridazin-3-ona

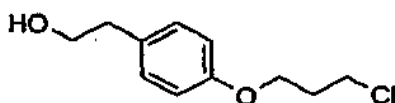
- 20 Este compuesto se preparó como la sal clorhidrato usando 5-[4-(3-cloropropoxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona y azepina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 Etapa 5; P.f. 247-8 °C; EM m/z 342 (M + H).

Ejemplo 94



5-[4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona

Etapa 1.



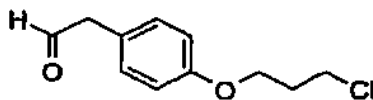
5

2-[4-(3-Cloro-propoxi)-fenil]-etanol

Una mezcla de 2-(4-hidroxifenil)etanol (13,82 g, 100,0 mmol) y carbonato potásico (34,0 g, 250,0 mmol) en 125,0 ml de acetona se agitó según se añadió gota a gota 1-bromo-3-cloropropano (24,0 g, 150,0 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante una noche, y después se filtró a través de celite, se lavó con acetona y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (250 ml) y se lavó con Na₂CO₃ 2 N, agua y una solución saturada de NaCl. Después del secado sobre Na₂SO₄, la solución se concentró, dando 21 g (98%): P.f. 49-50 °C; EM m/z 197 (M - H).

10

Etapa 2.

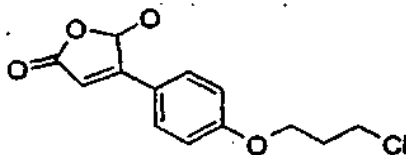


[4-(3-Cloro-propoxi)-fenil]-acetaldehído

Una solución de peryodinato de Dess-Martin (20,4 g, 48,0 mmol) en 200 ml de cloruro de metileno se agitó según se añadió gota a gota 2-[4-(3-cloropropoxi)etanol (8,59 g, 40,0 mmol) en 60,0 ml de cloruro de metileno mediante un embudo de adición. La reacción se agitó a ta durante 1 h, se diluyó con éter (400 ml) y se vertió en 200 ml de una solución 1,3 M de NaOH. La fase de éter se separó, se lavó con una solución 1,3 M de NaOH (100 ml), agua hasta un pH 7, y se secó sobre Na₂SO₄. El producto se purificó usando gel de sílice cromatografía ultrarrápida con Et₂O al 20% en hexano, dando 6,75 g (79,3%) de [4-(3-cloropropoxi)fenil]acetaldehído: EM m/z 213 (M + H).

20

Etapa 3.

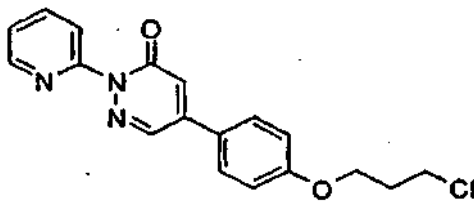


4-[4-(3-Cloro-propoxi)-fenil]-5-hidroxi-5H-furan-2-ona

Una suspensión de ácido glioxálico hidrato (3,04 g, 33,1 mmol) y clorhidrato de morfolina (4,09 g, 33,1 mmol) en dioxano (48 ml) se agitó según se añadieron 4,5 ml de agua. Después, a la solución homogénea se le añadió [4-(3-cloropropoxi)fenil]acetaldehído (6,70 g, 31,5 mmol) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 h. El disolvente se evaporó y se añadieron 50 ml de agua. El sólido se recogió y se lavó con agua, dando 8,3 g (98%): EM m/z 251 (M -17 + H).

25

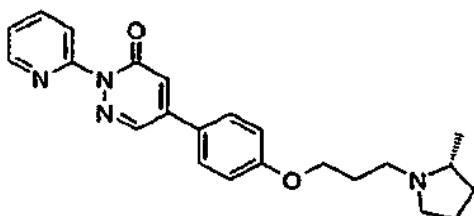
Etapa 4.



5-[4-(3-Cloro-propoxi)-fenil]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona

5 Una solución del producto de la etapa 3 (8,0 g, 29,8 mmol) y 2-hidrazinopiridina (9,75 g, 3,0 mmol) en 80 ml de ácido acético se agitó a 110 °C durante 24 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó con cromatografía ISCO Combiflash con MeOH al 2% en cloruro de metileno. El producto se cristalizó en EtOH y éter, dando 5,88 g (58%) de 5-[4-(3-cloropropoxi)-fenil]-5-hidroxi-5H-furan-2-ona: P.f. 219-220 °C; EM m/z 391 (M + H).

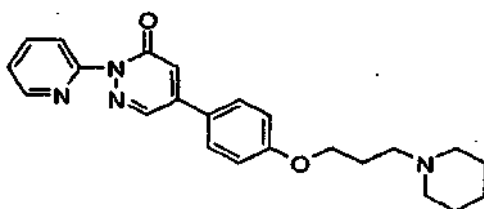
Etapa 5.



5-[4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona

10 Una mezcla del producto de la etapa 4, sal del ácido R-2-metil-pirrolidina bencenosulfónico (12,0 g, 51,0 mmol), carbonato potásico (8,2 g, 59,0 mmol) y yoduro sódico (50 mg, 0,334 mmol) en 150,0 ml de acetonitrilo se calentó a 80 °C durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con cloruro de metileno (2 x 20 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en 100 ml de cloruro de metileno, se lavó con NaHCO₃ saturado, una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía graduada ISCO sobre gel de sílice con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ con el 0,5% de iPrNH₂, dando el producto. El producto se disolvió en MeOH, se añadieron 40,0 ml de HCl 1 N en EtOH y se concentró a sequedad. La cristalización usando MeOH y CH₃CN proporcionó la sal HCl (5,45 g, 75%) P.f. 219-220 °C; EM m/z 391 (M + H).

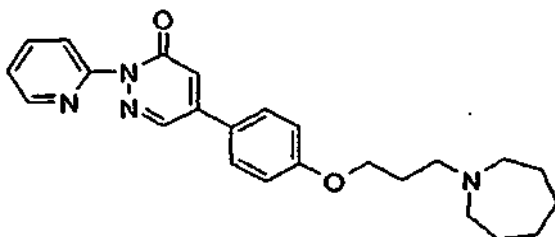
Ejemplo 95



5-[4-(3-Piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona

20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento para el ejemplo 94, dando la sal HCl; P.f. 266-8 °C; EM m/z 391 (M + H).

Ejemplo 96

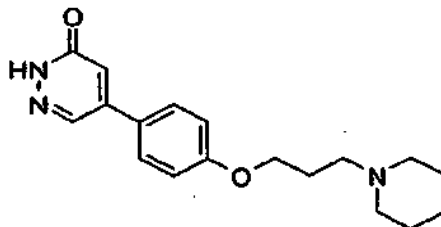


5-[4-(3-Azepan-1-il-propoxi)-fenil]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona

25

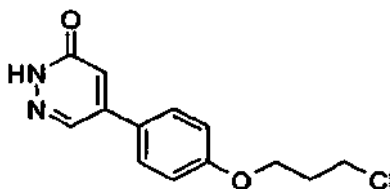
Este compuesto se preparó usando el procedimiento para el ejemplo 94, dando la sal HCl; P.f. 230-2 °C; EM m/z 405 (M + H).

Ejemplo 97



5 2-Metil-5-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona

Etapa 1.



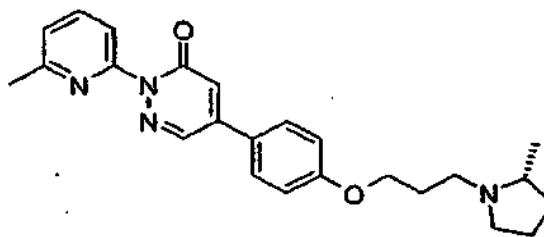
5-[4-(3-Cloro-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona

10 Una solución del producto del ejemplo 94 etapa 3 (2,0 g, 7,45 mmol) e hidrazina hidrato (0,59 g, 1,5 equiv.) en 20 ml de EtOH se agitó a 85 °C durante 2 h. El disolvente se redujo, y el sólido se recogió y se lavó con EtOH frío, dando 1,2 g (61%) de 5-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-2H-piridazin-3-ona: P.f. 197-9 °C; EM m/z 265 (M + H).

Etapa 2.

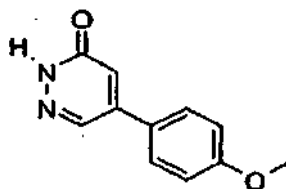
Este compuesto se preparó a partir del producto de la etapa 1 (5,8 g, 17,0 mmol) y piperidina usando el procedimiento para el ejemplo 88. Se preparó la sal clorhidrato del producto; P.f. 249-250 °C; EM m/z 314 (M + H).

15 Ejemplo 98



2-(6-Metil-piridin-2-il)-5-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona

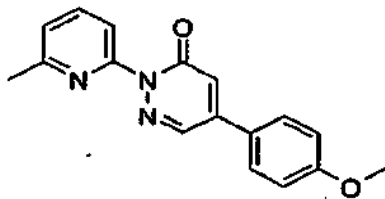
Etapa 1.



20 5-(4-Metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona

Una suspensión de 5-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-5H-furan-2-ona (2,00 g, 9,7 mmol) en 15 ml de etanol se agitó según se añadió gota a gota hidrazina hidrato (0,97 g, 2,0 equiv.). La reacción se agitó a 85 °C durante una noche, y después el disolvente se redujo. El sólido se recogió y se lavó con EtOH frío, dando 1,7 g (87%) de 5-(4-metoxifenil)-2H-piridazin-3-ona: EM m/z 203 (M + H).

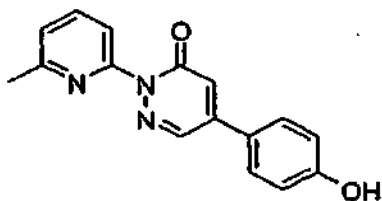
Etapa 2.



5-(4-Metoxi-fenil)-2-(6-metil-piridin-2-il)-2H-piridazin-3-ona

- 5 Una mezcla del producto de la etapa 1 (1,34 g, 6,62 mmol), yoduro de cobre (I) (0,4 g, 2,0 mmol) y carbonato potásico (1,4 g, 9,9 mmol) en DMF (15 ml) se agitó y se desgasificó con N₂ durante 3 min. Después, se añadió gota a gota 2-bromo-6-metilpiridina. Después de la agitación a 120 °C durante una noche, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con 50 ml de CH₂Cl₂, una solución al 15% de NH₄OH (3 x 15 ml), agua, una solución saturada de NaCl, y se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se purificó por cromatografía graduada ISCO (MeOH al 5% en CH₂Cl₂), dando 5-(4-metoxifenil)-2-(6-metilpiridin-2-il)-2H-piridazin-3-ona (0,30 g, 15%): P.f. 167-8 °C; EM m/z 294 (M + H).

10 Etapa 3.



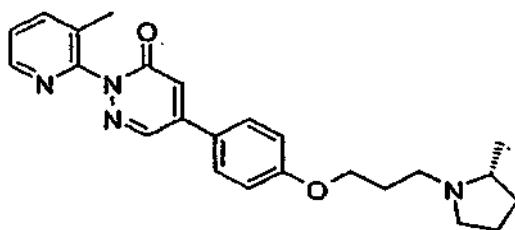
5-(4-Hidroxi-fenil)-2-(6-metil-piridin-2-il)-2H-piridazin-3-ona

Este compuesto se preparó usando el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 91 etapa 3; EM m/z = 280 (M + H).

15 Etapa 4

El Ejemplo 98 se preparó a partir del producto de la etapa 3 usando los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 91 Etapa 4 y la Etapa 5; P.f. 118-120 °C; EM m/z 405 (M + H).

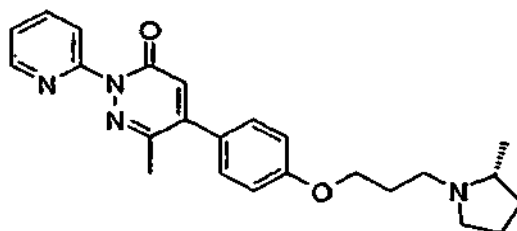
Ejemplo 99



20 **2-(3-Metil-piridin-2-il)-5-[4-[3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona**

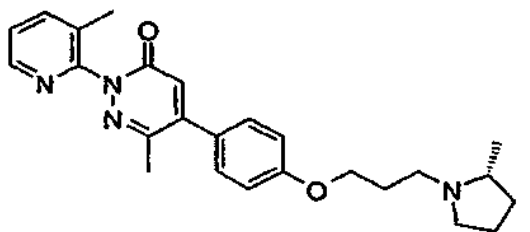
El Ejemplo 99 se preparó como la sal clorhidrato usando los procedimientos que se han descrito para el Ejemplo 98; P.f. 98-100 °C; EM m/z 405 (M + H).

Ejemplo 100



6-Metil-5-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona

El Ejemplo 100 se preparó como la sal clorhidrato usando los procedimientos que se han descrito para el Ejemplo 98; P.f. 155-7 °C; EM m/z 405 (M + H).

Ejemplo 101

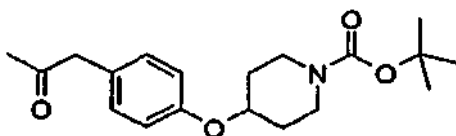
5

6-Metil-2-(3-metil-piridin-2-il)-5-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona

El Ejemplo 101 se preparó como la sal clorhidrato usando los procedimientos que se han descrito para el Ejemplo 98; P.f. 106 °C (desc.); EM m/z 419(M + H).

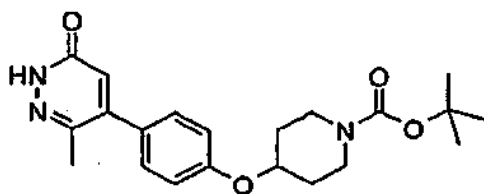
Ejemplo 102

10 Etapa 1.

**éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-oxo-propil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico**

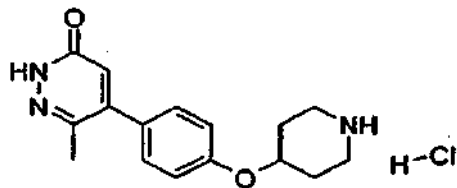
Una solución de trifetilfosfina (18,5 g, 70,6 mmol) y DEAD al 40% en tolueno (12,3 g, 70,6 mmol) en 125,0 ml de tetrahidrofurano se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂ según se añadió gota a gota una solución de 1-(4-hidroxifenil)propan-2-ona (6,54 g, 43,6 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico (10,7 g, 53,2 mmol) en 125,0 ml de tetrahidrofurano mediante un embudo de adición. Después de la agitación a ta durante una noche, el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en hexano/EtOAc, y el sólido formado se filtró. La solución de hexano/EtOAc se concentró y se purificó por cromatografía graduada ISCO (hexano-EtOAc al 20% en hexano), dando éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-oxo-propil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (8,52 g, 59%).

20 Etapa 2.

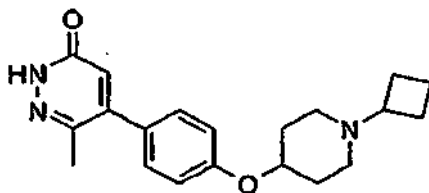
**éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico**

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-oxo-propil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (7,01 g, 21,03 mmol) y ácido glioxálico hidrato (1,9 g, 21 mmol) se calentó a 100 °C durante 5 h. El aceite espeso de color oscuro resultante se agitó en 30 ml de EtOH según se añadió hidrazina hidrato (2,1 g, 42 mmol). Después de la agitación a 90 °C durante 5 h, la reacción se enfrió a ta, y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 10% en CH₂Cl₂) seguido de trituración con éter, dando éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (3,25 g, 46%): P.f. 184-6 °C; EM m/z 386(M+H).

25

Ejemplo 102**6-Metil-5-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona; clorhidrato**

5 Una solución del producto de la etapa 2 (éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico) (7,6 g, 20 mmol) en 30 ml de dioxano y 3,0 ml de agua se enfrió a 0 °C según se añadieron gota a gota 24 ml de HCl 4 M en dioxano. Después de agitar a 50 °C durante 1 h, el disolvente se evaporó. El sólido de color blanco se trituró con éter, dando 6-metil-5-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona HCl (6,2 g, 92%): P.f. 225-7 °C; EM m/z 286 (M + H).

Ejemplo 103

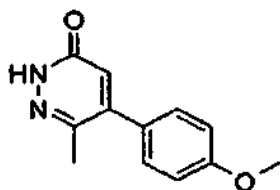
10

5-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-metil-2H-piridazin-3-ona

15 Una solución del ejemplo 102 (5,4 g, 18,9 mmol), cianoborohidruro sódico (2,4 g, 38 mmol) y ciclobutanona (6,6 g, 95 mmol) en 40,0 ml de DMF, 80,0 ml de MeOH y 5,0 ml de ácido acético se agitó a 60 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a ta, se interrumpió con hielo-agua, y el disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 30 ml), agua (2 x 20 ml), una solución de NaCl (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía Combiflash (CH₂Cl₂ a MeOH al 10% en CH₂Cl₂ con el 0,5% de iPrNH₂), dando la base libre del producto. Después, el producto se disolvió en MeOH y se filtró. Después, se añadieron 30 ml de HCl 1 N y la solución se evaporó. La sal clorhidrato se cristalizó en MeOH y Et₂O, dando el ejemplo 103 HCl (6,03 g, 90%): P.f. 296-7 °C; EM m/z 340 (M + H).

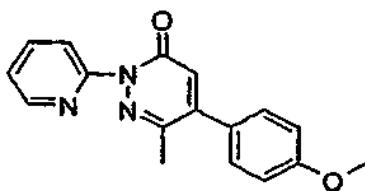
Ejemplo 104

Etapa 1.

**5-(4-Metoxi-fenil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona**

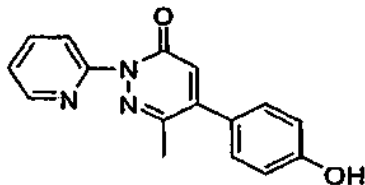
25 Se preparó 5-(4-metoxifenil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona se preparó a partir de 1-(4-metoxi-fenil)propan-2-ona y ácido glicoxálico e hidrazina hidrato usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 86 Etapa 1; P.f. 255-256 °C; EM m/z 203 (M + H).

Etapa 2.

**5-(4-Metoxi-fenil)-6-metil-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona**

Se preparó 5-(4-metoxi-fenil)-6-metil-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona a partir de 5-(4-metoxi-fenil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona y 2-bromopiridina en presencia de yoduro de cobre usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 98 Etapa 2; P.f. 156-7 °C; EM m/z 294 (M + H).

Etapa 3.

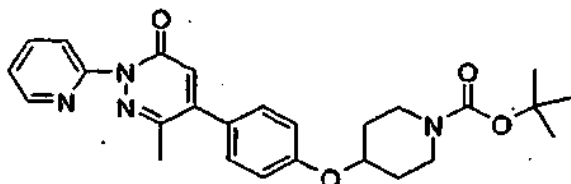


5

5-(4-Hidroxi-fenil)-6-metil-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona

Se preparó 5-(4-hidroxi-fenil)-6-metil-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona a partir de 5-(4-Metoxi-fenil)-6-metil-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona y BBr₃ en CH₂Cl₂ usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 Etapa 3; P.f. 252-4 °C; EM m/z 280 (M + H).

10 Etapa 4.

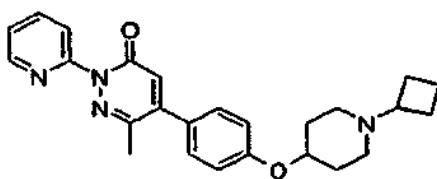


éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-metil-6-oxo-1-piridin-2-il-1,6-dihidro-piridazin-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico

15 Una mezcla de 5-(4-hidroxifenil)-6-metil-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona (97,7 g, 28 mmol), éster t-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico (15 g, 55 mmol) y carbonato de cesio (18 g, 55 mmol) en 75 ml de DMF se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de celite y se concentró. El producto en bruto se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂, se lavó con NaCO₃ 2 N, agua, una solución de NaCl, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5% en CH₂Cl₂) y se trituró con EtOAc y hexano, dando éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-metil-6-oxo-1-piridin-2-il-1,6-dihidropiridazin-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (6,7 g, 72%): EM m/z 463 (M + H).

20

Ejemplo 104

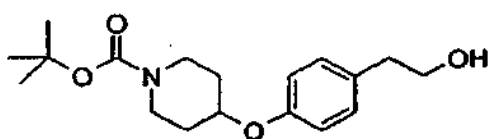


5-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-metil-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona

25 Este compuesto se preparó usando el producto de la etapa 4 y los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 103 Etapa 3 y la Etapa 4; sal HCl p.f. 285-6 °C; MZ m/z 417 (M + H).

Ejemplo 105

Etapa 1.

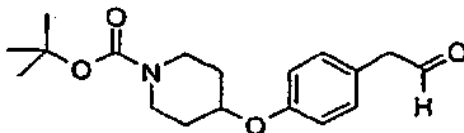


éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico

30

- Una mezcla de 2-(4-hidroxifenil)etanol (4,15 g, 30 mmol), éster t-butilico del ácido 4-metanosulfonilo-piperidin-1-carboxílico (10,51 g, 37,6 mmol) y carbonato de cesio (19,6 g, 60 mmol) en 100 ml de DMF se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de celite y se concentró. El producto en bruto se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂, se lavó con Na₂CO₃ 2 N, agua, una solución de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 60% en hexanos), dando éster 4-[4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (8,2 g, 59%): EM m/z 222 (M-Boc+H).

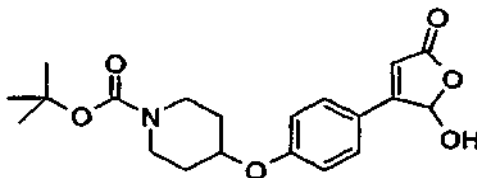
Etapa 2.



éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-oxo-etil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico

- 10 Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]piperidin-1-carboxílico (8,10 g, 25,2 mmol) en 90 ml de CH₂Cl₂ se enfrió a 0 °C según se añadió en porciones peryodinano de Dess-Martin (11,2 g, 26,5 mmol). Después de la agitación a ta durante una noche, la reacción se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ saturado (5 x 100 ml), agua y se secó sobre Na₂SO₄. La cromatografía ultrarrápida con Et₂O al 60% en hexano dio 2,83 g (35%) de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-oxo-etil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico: EM m/z 220 (M-Boc+H).

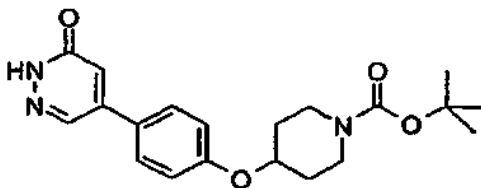
- 15 Etapa 3.



éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3 -il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico

- Se preparó éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-hidro-5-oxo-2,5-dihidro-furan-3-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico a partir de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-oxo-etil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico y ácido glicoxálico hidrato usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 94 Etapa 3; EM m/z 275 (M-Boc+H).

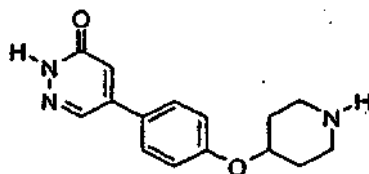
- Etapa 4.



éster terc-butílico del ácido 4-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico

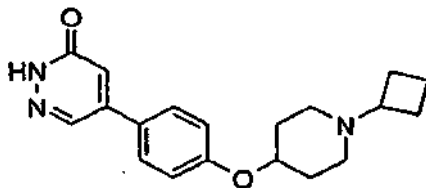
- 25 Una solución del producto de la etapa 3 (1,0 g, 2,7 mmol) e hidrazina hidrato (0,27 g, 5,3 mmol) en 12 ml de MeOH se agitó a 80 °C durante una noche. Después de la refrigeración a ta, el disolvente se redujo, y el sólido se filtró y se lavó con EtOH frío, dando 0,63 g (57%) de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-il)-fenoxi]piperidin-1-carboxílico: P.f. 222-3 °C; EM m/z 372 (M + H).

Ejemplo 105

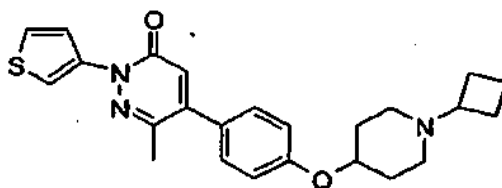


- 30 **5-[4-(Piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona**

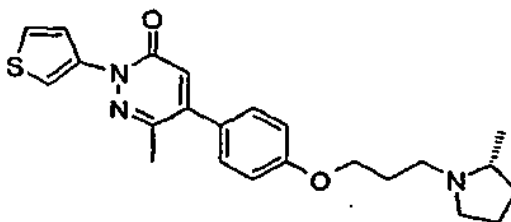
Este compuesto se preparó usando el procedimiento para el ejemplo 102; P.f. °C; EM m/z 272 (M + H).

Ejemplo 106**5-(4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona**

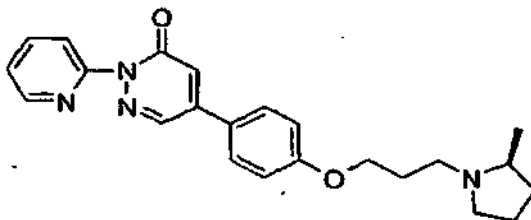
5 Este compuesto se preparó en forma de la sal HCl usando el procedimiento para el ejemplo 103; P.f. 296-8 °C; EM m/z 326 (M + H).

Ejemplo 107**5-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-metil-2-tiofen-3-il-2H-piridazin-3-ona**

10 Este compuesto se preparó en forma de la sal HCl usando el procedimiento para el ejemplo 104; P.f. 277-9 °C; EM m/z 422 (M + H).

Ejemplo 108**6-Metil-5-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-tiofen-3-il-2H-piridazin-3-ona**

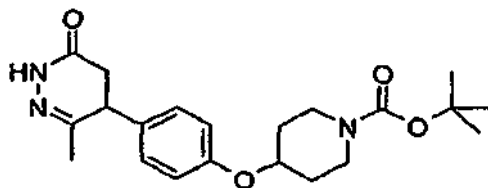
15 Este compuesto se preparó en forma de la sal HCl usando el procedimiento para el ejemplo 98; P.f. 212-3 °C; EM m/z 410 (M + H).

Ejemplo 109**5-[4-[3-((S)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona**

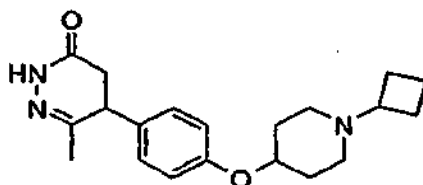
20 El Ejemplo 109 se preparó usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 94 con la excepción de que se usó S-2-metilpirrolidina HCl; P.f. 218-220 °C; EM m/z 391 (M + H).

Ejemplo 110.

Etapa 1.

**éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico**

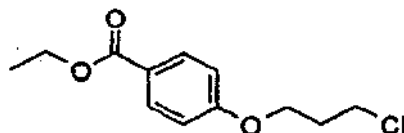
- 5 A una solución del intermedio del Ejemplo 102 etapa 1 (1,0 g, 3,0 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota KHMDS (0,5 M en tolueno, 9,0 ml). Después de 30 min a -78 °C, se añadió gota a gota bromoacetato de etilo (0,75 g, 4,5 mmol). Después de 1 h a -78 °C, la reacción se interrumpió con HCl 1 N (4,0 ml), se diluyó con 20 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase de EtOAc se lavó con NaHCO₃ al 5%, una solución de NaCl, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Al sólido en bruto en 10 ml de EtOH se le añadió hidrazina hidrato (0,22 g, 0,45 mmol) y después la reacción se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta, el disolvente se redujo, y el sólido se filtró y se lavó con EtOH frío, dando 0,65 g (56%) de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico: P.f. 165-7 °C; EM m/z 288 (M-Boc + H).

**5-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi-fenil]-6-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

El Ejemplo 110 se preparó a partir del producto de la etapa 1 usando los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 102 y el Ejemplo 103; P.f. 178-9 °C; EM m/z 342 (M + H).

Ejemplo 111

Etapa 1.

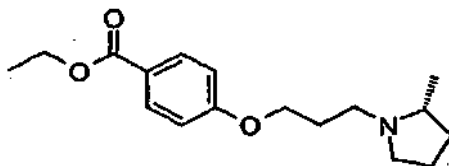


20

Éster etílico del ácido 4-(3-cloro-propoxi)-benzoico

Una suspensión de éster etílico del ácido 4-hidroxibenzoico (5,0 g, 30 mmol), 1-bromo-3-cloropropano (7,1 g, 45 mmol) y carbonato potásico (14 g, 100 mmol) en 50 ml de acetona usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 88 Etapa 1 dio el producto en forma de un aceite transparente.

25 Etapa 2.



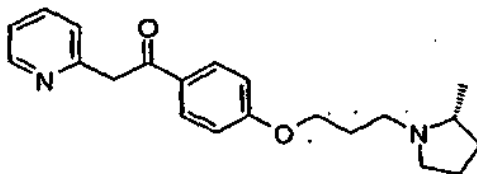
30

éster etílico del ácido 4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-benzoico

Una mezcla del producto de la etapa 1 (6,5 g, 27 mmol), ácido R-2-metilpirrolidina benceno sulfónico (16 g, 67 mmol), carbonato potásico (11 g, 80 mmol) y yoduro sódico (50 mg, 0,3 mmol) en 100 ml de acetonitrilo se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con CH₂Cl₂, se combinó y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ saturado, agua, NaCl saturado y después se secó

sobre Na₂SO₄, dando 7,5 g (96%) de éster etílico del ácido 4-[3-R-2-metilpirrolidin-1-il-propoxi]benzoico; EM m/z 292 (M + H).

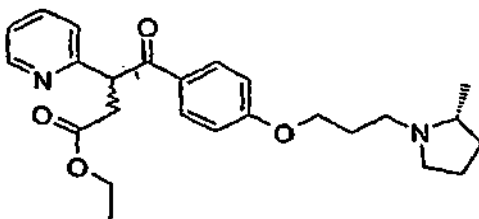
Etapa 3.



5 **1-[4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-piridin-2-il-etanona**

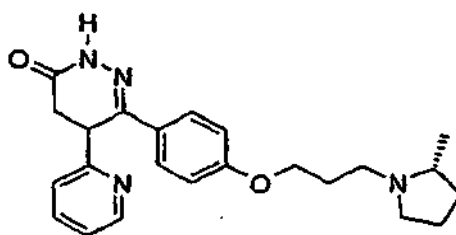
Una solución del producto de la etapa 2 (4,0 g, 14 mmol) y 2-metilpiridina (2,6 g, 27 mmol) en 60 ml de THF se enfrió a 0 °C y después se añadió gota a gota LiHMDS (1,0 M, 27 mmol). Después de la adición, la reacción se agitó a 45 °C durante una noche. La reacción se interrumpió con hielo-agua, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), se combinó, se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y después se secó sobre Na₂SO₄. La cromatografía ultrarrápida usando MeOH al 10% en CH₂Cl₂ dio el producto (3,7 g, 78%); P.f. 40-42 °C; EM m/z 339 (M + H).

Etapa 4.



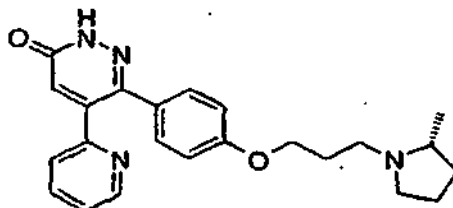
éster etílico del ácido 4-[4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4-oxo-3-piridin-2-il-butírico

Una mezcla de hidruro sódico (0,092 g, 3,8 mmol) en 10 ml de DMSO se agitó en una atmósfera de N₂ según se añadió gota a gota el producto de la etapa 3 (1,0 g, 3,8 mmol) en 5,0 ml de DMSO. Después de la reacción se agitó durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de bromoacetato de etilo (0,64 g, 8,83 mmol) en 6,0 ml de tolueno, y la reacción se agitó a ta durante 1 h. Después, la reacción se interrumpió con una solución de NH₄Cl y el disolvente se evaporó. El residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml), se combinó, se lavó con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado y después se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando MeOH al 10% en CH₂Cl₂, dando el producto (0,65 g, 52%).



6-[4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5-piridin-2-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

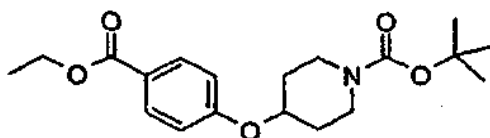
Una solución del intermedio éster (éster etílico del ácido 4-[4-[3-R-2-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-4-oxo-3-piridin-2-il-butírico) (9,2 g, 22 mmol) e hidrazina hidrato (2,2 g, 43 mmol) en 150 ml de EtOH se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La cromatografía ultrarrápida usando MeOH al 15% en CH₂Cl₂ con el 0,5% de iPrNH₂ seguido de tratamiento del producto con HCl 1 N en EtOH dio clorhidrato de 6-[4-[3-R-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5-piridin-2-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (6,1 g, 71%); P.f. 133 °C (desc.); EM m/z 393 (M + H).

Ejemplo 112.**6-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona**

- 5 A una mezcla del ejemplo 111 (0,39 g, 1,0 mmol) en 4,0 ml de agua se le añadieron 3-nitrobenzenosulfonato sódico (0,18 g, 0,78 mmol) y NaOH (0,12 g, 3,0 mmol). La reacción se calentó a 100 °C según se añadieron 2,5 ml de EtOH para hacer a la reacción homogénea. Después de 2 h a 100 °C, la reacción se enfrió a ta. Se añadió HCl 2 N para ajustar el pH a -6, después la reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml), la cual se lavó con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, y después se secó sobre Na₂SO₄. El producto se purificó por TLC preparativa usando MeOH al 10% en CH₂Cl₂ y el 0,5% de iPrNH₂, dando el producto. La sal clorhidrato se preparó mediante el tratamiento de la base libre con HCl 1 N en EtOH (0,14 g, 35%); P.f. 234 °C (desc.); EM m/z 391 (M + H).

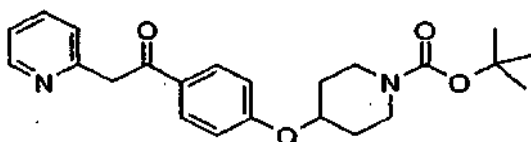
Ejemplo 113

Etapa 1.

**éster terc-butílico del ácido 4-(4-etoxicarbonil-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico**

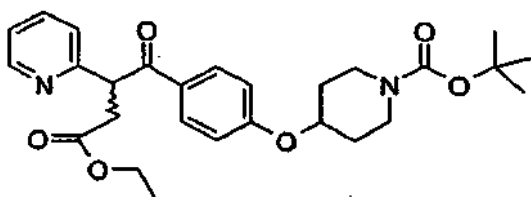
- 15 Se preparó éster terc-butílico del ácido 4-(4-etoxicarbonilfenoxi)piperidin-1-carboxílico a partir de éster etílico del ácido 4-hidroxibenzoico y éster terc-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 103 etapa 1; P.f. 76-78 °C; EM m/z 350 (M + H).

Etapa 2.

**éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-piridin-2-il-acetil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico**

- 20 Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-etoxicarbonilfenoxi)piperidin-1-carboxílico (3,5 g, 10 mmol) y 2-metilpiridina (1,9 g, 2,0 mmol) en 50 ml de THF se agitó a 0 °C según se añadió gota a gota LiHMDS (1,0 M, 22 ml). La reacción se agitó a 45 °C durante una noche, después se inactivó con hielo-agua y el disolvente se evaporó. El residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml), y las fases combinadas de CH₂Cl₂ se lavaron con NaHCO₃ saturado, una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, dando el producto; P.f. 138-140 °C; EM m/z 397 (M + H).

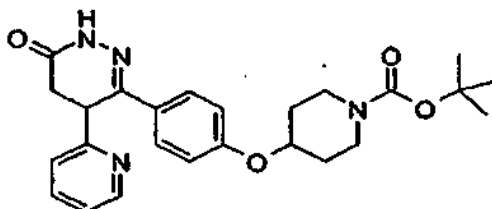
Etapa 3.

**éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-etoxicarbonil-2-piridin-2-il-propionil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico**

- 30 Una mezcla de hidruro sódico (0,21 g, 8,8 mmol) en 10 ml de DMSO se agitó en una atmósfera de N₂ según se añadió gota a gota éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-piridin-2-il-acetil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (3,50 g, 8,83

5 mmol) en 15 ml de DMSO. Después de 30 min, se añadió gota a gota una solución de bromoacetato de etilo (1,47 g, 8,83 mmol) en 8,0 ml de tolueno. La reacción se agitó a ta durante 2 h, después se interrumpió con una solución saturada de NH_4Cl , y el disolvente se evaporó. El residuo se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml), se combinó, se lavó con NaHCO_3 saturado, una solución saturada de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 . El producto en bruto se purificó por cromatografía Combiflash (CH_2Cl_2 a MeOH al 1% en CH_2Cl_2), dando el producto (4,0 g, 94%): P.f. 118-120 °C; EM m/z 483 (M + H).

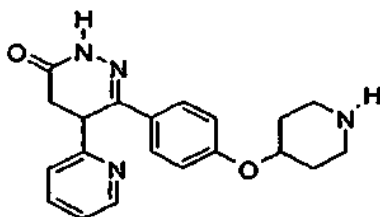
Etapa 4.



10 **éster terc-butílico del ácido 4-[4-(6-oxo-4-piridin-2-il-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico**

Una solución del producto de la etapa 3 (4,0 g, 8,3 mmol) e hidrazina hidrato (0,83 g, 16 mmol) en 30 ml de EtOH se agitó a 90 °C durante una noche. La suspensión de color amarillo se redujo a ~15 ml de EtOH. El sólido se recogió y se lavó con EtOH frío, dando el producto (2,05 g, 55%): P.f. 213-214 °C; EM m/z 395 (M-tBu + H).

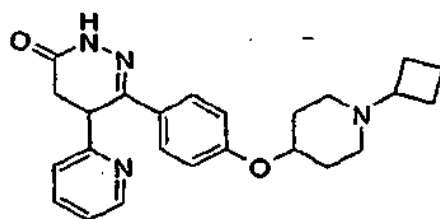
Ejemplo 113



15 **6-[4-(Piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-piridin-2-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

Este compuesto se preparó a partir del producto de la etapa 4 usando los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 102 Etapa 3 EM m/z 351 (M + H).

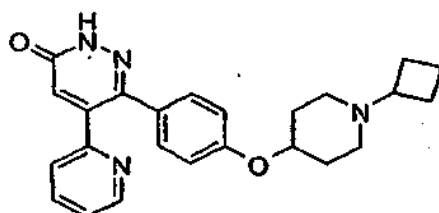
Ejemplo 114



20 **6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-piridin-2-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

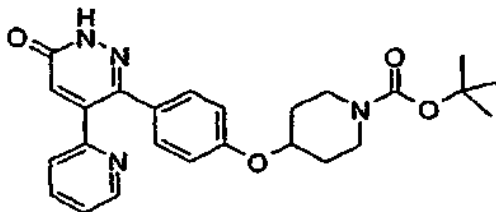
Este compuesto se preparó usando el procedimiento para el Ejemplo 103; P.f. 199 °C (desc.); EM m/z 405 (M + H).

Ejemplo 115



25 **6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona**

Etapa 1.

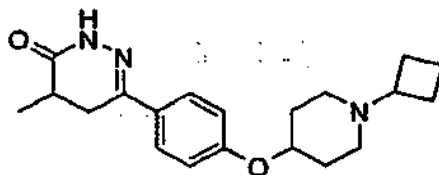


éster terc-butílico del ácido 4-[4-(6-oxo-4-piridin-2-il-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico

5 Una mezcla del producto del Ejemplo 113 etapa 4 (0,3 g, 0,67 mmol) y carbonato de cesio (0,65 g, 2 mmol) en 4,0 ml de DMSO se calentó al aire a 150 °C durante 0,5 h. La reacción se enfrió a ta, se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml) y se combinó. La solución de CH₂Cl₂ se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se cristalizó en MeOH y éter, dando el producto Boc; P.f. 210-2 °C; EM m/z 449 (M + H).

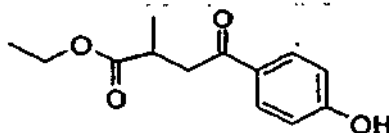
10 Se preparó 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona a partir del producto en la etapa 1 usando los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 102 Etapa 3 y el Ejemplo 103; P.f. 203 °C (desc.); EM m/z 403(M + H).

Ejemplo 116



6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

Etapa 1.

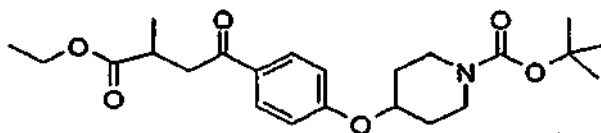


15

éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-4-oxo-butírico

Una solución de ácido 4-(4-metoxifenil)-2-metil-4-oxobutírico (10 g, 45 mmol) y 150 ml de HBr al 48% en 20 ml de AcOH se calentó a 100 °C durante 48 h. El disolvente se evaporó, se añadió EtOH (3 x 30 ml) y se evaporó, dando éster etílico del ácido 4-(4-metoxifenil)-2-metil-4-oxobutírico (9,96 g, 93%); EM m/z 259 (M + 23).

20 Etapa 2.

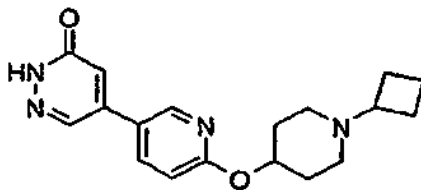


éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-etoxicarbonil-butiril)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico

Se preparó éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-etoxicarbonil-butiril)-fenoxi]piperidin-1-carboxílico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 102 etapa 1; EM m/z 442 (M + 23).

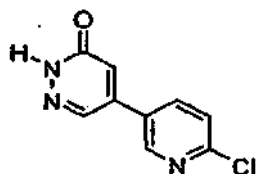
25 El producto final de 6-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-4-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona HCl se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-etoxicarbonil-butiril)fenoxi]-piperidin-1-carboxílico usando los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 102 Etapa 3 y el Ejemplo 103; P.f. 257-9 °C; EM m/z 342 (M + H).

Ejemplo 117



5-[6-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona

Etapa 1.



5

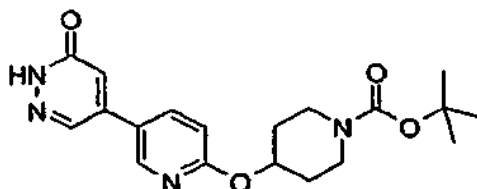
5-(6-Cloro-piridin-3-il)-2H-piridazin-3-ona

Se calentó 4,5-dicloropiridazin-6-ona (10 g, 60,6 mmol) y ácido yodhídrico al 57% en peso en agua (80 ml, 1,0 mmol) a 150 °C durante 24 h. La reacción se enfrió a ta, el sólido se lavó con tiosulfato sódico. El producto en bruto se trituró con CH₂Cl₂:MeOH (1:1) y se filtró, dando 5-yodo-2H-piridazin-3-ona (4,64 g, 35%).

10 Una mezcla de 5-yodo-2H-piridazin-3-ona (4,64 g, 21 mmol) y formaldehído al 30% en agua se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió a ta, y el sólido resultante se filtró, dando 2-hidrometil-5-yodo-2H-piridazin-3-ona (5,2 g, 99%).

15 Una mezcla de 2-hidrometil-5-yodo-2H-piridazin-3-ona (1,15 g, 4,56 mmol) y ácido 2-cloro-5-piridinaborónico (0,72 g, 4,57 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (0,53 g, 0,46 mmol) y carbonato potásico (1,89 g, 13,7 mmol) en 30 ml de 1,2-dimetoxietano y 10 ml de agua se desgasificó durante 3 min, y después calentó a 85 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta, se filtró y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se concentró y se trituró con éter, dando 5-(6-cloro-piridin-3-il)-2H-piridazin-3-ona (0,4 g, 36%); EM m/z 208 (M + H).

Etapa 2.



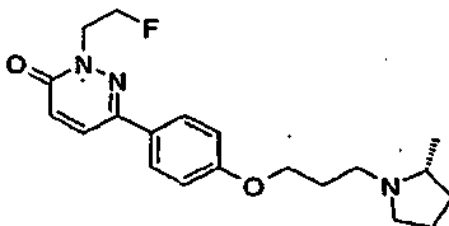
20 **éster terc-butílico del ácido 4-[5-(6-Oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-il)-piridin-2-iloxi]piperidin-1-carboxílico**

25 Una solución de 5-(6-cloropiridin-3-il)-2H-piridazin-3-ona (73 mg, 0,35 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico (140 mg, 0,70 mmol) en 2,7 ml de DMSO se agitó según se añadió gota a gota K₂CO₃ en 2-metil-2-propanol (1,0 M, 14,4 ml). Después de agitar a 110 °C durante una noche, la reacción se enfrió a ta y se añadieron 2 ml de agua. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), los extractos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó por TLC prep. con MeOH al 10% en CH₂Cl₂, dando 71 mg (54%) de éster terc-butílico del ácido 4-[5-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-piridin-2-iloxi]piperidin-1-carboxílico; EM m/z 273 (M-Boc-H).

El clorhidrato del Ejemplo 117 se preparó a partir del producto en la etapa 2 usando los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 102 Etapa 3 y el Ejemplo 103; P.f. 232-4 °C; EM m/z 327 (M + H).

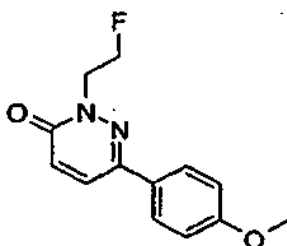
30

Ejemplo 118



2-(2-Fluoro-etil)-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona

Etapa 1.



2-(2-Fluoro-etil)-6-(4-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona

Una mezcla de 6-(4-metoxifenil)-2H-piridazin-3-ona (170 mg, 0,83 mmol), 1-bromo-2-fluoroetano (122,5 mg, 1,5 equiv.), NaI (20 mg) y carbonato de cesio (553 mg, 2,0 equiv.) en 5 ml de CH₃CN se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El producto se purificó por ISCO combiflash con hexano al 50% y EtOAc, dando 2-(2-fluoroetil)-6-(4-metoxifenil)-2H-piridazin-3-ona (200 mg, 97%); EM m/z 349 (M + H).

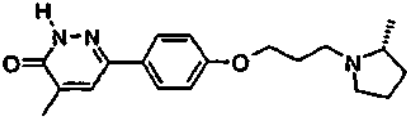
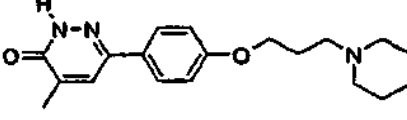
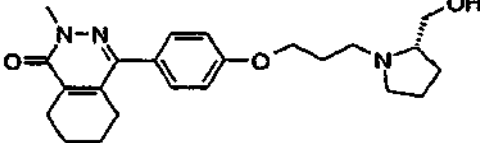
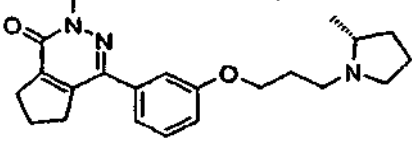
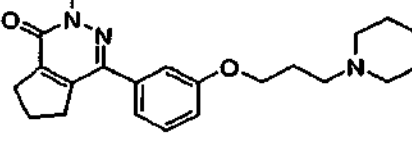
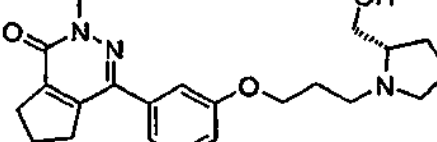
El clorhidrato del Ejemplo 118 se preparó a partir del producto en la etapa 1 usando los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 1 y el ejemplo 86; p.f. 135-6 °C; EM m/z 360 (M + H).

Los siguientes compuestos se prepararon en forma de sales HCl, a menos que se indique otra cosa, usando los procedimientos para el ejemplo 1, ejemplo 11, o el ejemplo 91.

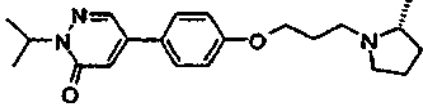
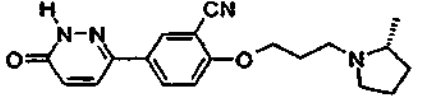
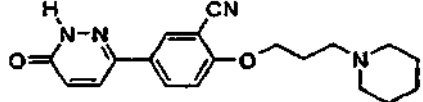
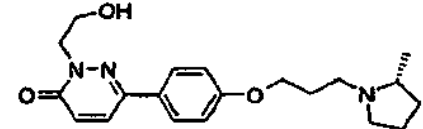
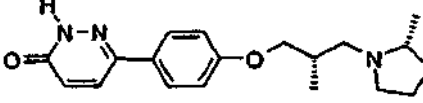
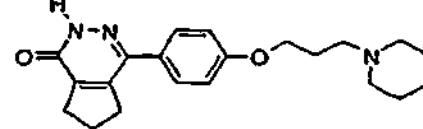
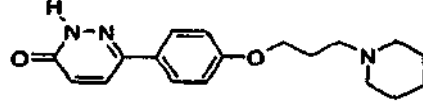
Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
119	<p>6-{3-Fluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	252-3	332 (M+H)
120	<p>6-[3-Fluoro-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	240-2	332 (M+H)
121	<p>4-Metil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	201-3	330 (M+H)

15

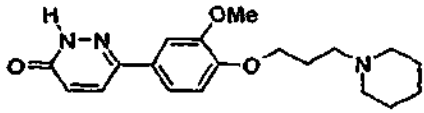
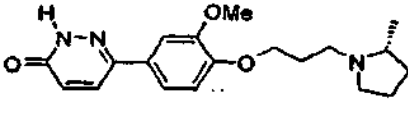
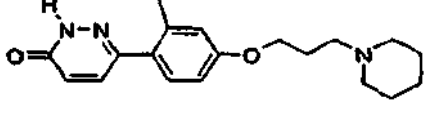
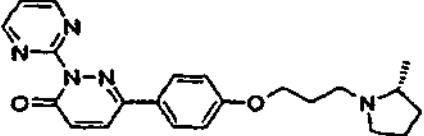
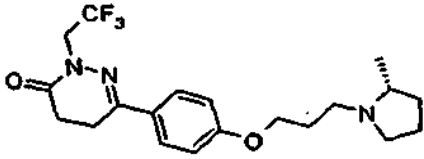
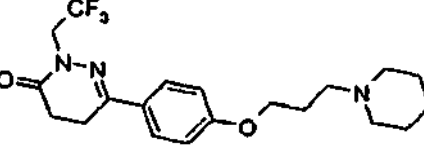
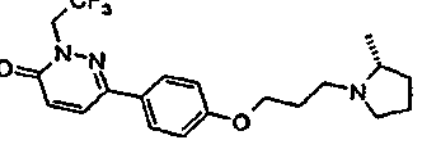
(continuación)

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
122	 <p data-bbox="344 573 1139 607">4-Metil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	207-8	328 (M + H)
123	 <p data-bbox="416 779 1067 813">4-Metil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	227-9	328 (M + H)
124	 <p data-bbox="365 1021 1118 1077">4-{4-[3-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona</p>	120-2	398 (M + H)
125	 <p data-bbox="349 1290 1134 1346">2-Metil-4-{3-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2,5,6,7-tetrahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona</p>	172-4	368 (M + H)
126	 <p data-bbox="416 1559 1067 1615">2-Metil-4-[3-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2,5,6,7-tetrahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona</p>	189-190	368 (M + H)
127	 <p data-bbox="312 1850 1171 1906">4-{3-[3-((S)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-metil-2,5,6,7-tetrahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona</p>	193-4	384 (M + H)

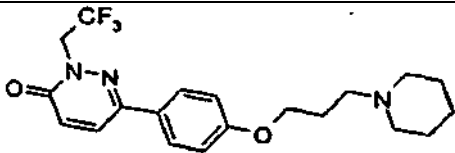
(continuación)

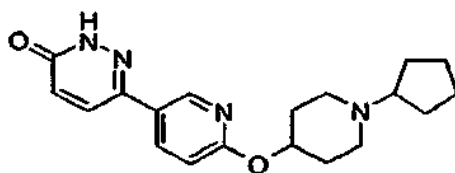
Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
128	 <p data-bbox="323 506 1158 539">2-Isopropil-5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	251-3	356 (M + H)
129	 <p data-bbox="344 696 1137 752">2-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo</p>	>200 dec. base	339 (M + H)
130	 <p data-bbox="344 920 1137 954">2-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo</p>	207-9 base	339 (M + H)
131	 <p data-bbox="312 1155 1169 1211">2-(2-Hidroxi-etil)-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	95-98 base	358 (M + H)
132	 <p data-bbox="323 1379 1158 1413">6-{4-[(S)-2-Metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	163-7 base	328 (M + H)
133	 <p data-bbox="328 1603 1153 1659">4-{4-[3-Piperidin-1-il-propoxi]-fenil}-2,5,6,7-tetrahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona</p>	134 dec. base	354 (M + H)
134	 <p data-bbox="451 1839 1031 1872">6-(4-(3-Piperidin-1-il-propoxi)-fenil)-2H-piridazin-3-ona</p>	186 dec. base	314 (M + H)

(continuación)

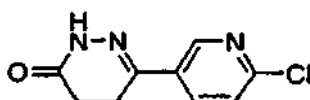
Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
135	 <p>6-[3-Metoxi-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	175 dec. base	344 (M + H)
136	 <p>6-{3-Metoxi-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	148 dec. base	344 (M + H)
137	 <p>6-[2-Metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	114 dec. base	328 (M + H)
138	 <p>6-[4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-pirimidin-2-il-2H-piridazin-3-ona</p>	> 200 tartrato	392 (M + H)
168	 <p>6-[4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	76-78 base	398 (M + H)
169	 <p>6-[4-[3-piperidin-1-il-propoxi]-fenil]-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	87-89 base	398 (M + H)
170	 <p>6-[4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-piridazin-3-ona</p>	121-123 base	396 (M + H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
171	 <p>6-[4-(3-Piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-piridazin-3-ona</p>	128-130 base	396 (M + H)

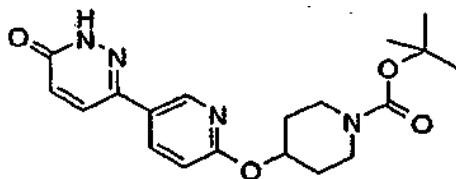
Ejemplo 139**6-[6-(1-Ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona**

5 Etapa 1

**6-(6-Cloro-piridin-3-il)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

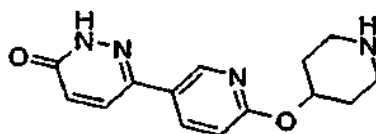
10 A 4-(4-cloro-3-piridil)-4-oxobutirato de etilo (5 g, 20,7 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió hidrazina mono-hidrato (964 μ M, 31 mmol). Después de durante una noche en agitación a 80 °C, la reacción se concentró hasta la mitad del volumen y el sólido de color amarillo resultante se retiró por filtración y se secó, dando 3,4 g de producto (77%); EM m/z 210 (M + H).

Etapa 2

**éster terc-butílico del ácido 4-[5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-piridin-2-iloxi]-piperidin-1-carboxílico**

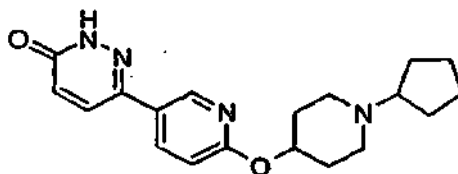
15 A 6-(6-cloro-piridin-3-il)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (3 g, 14,4 mmol) en DMSO (40 ml) se le añadió 4-hidroxi-boc-piperidina (2,9 g, 14,4 mmol) seguido de KtOBu 1 M (19 ml). Después de la agitación durante una noche a 100 °C abierta al aire, la reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano, se lavó varias veces con agua/salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, obteniendo 4,9 g de producto en bruto (92%); EM m/z 373 (M + H).

Etapa 3

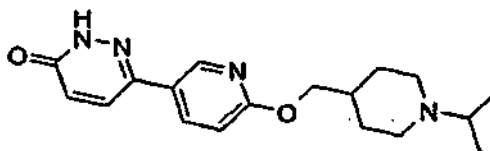


20 **6-[6-(Piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona**
A éster terc-butílico del ácido 4-[5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-piridin-2-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (4,9 g, 13,2 mmol) en dioxano (30 ml) se le añadió HCl 4 N/dioxano (6,6 ml, 3 mmol). Después de la agitación durante una noche a 60 °C, la reacción se concentró al vacío, obteniendo 4 g de producto en forma de la sal HCl (cuantitativa); EM m/z

327 (M + H).

Etapla 4 Ejemplo 139**6-[6-(1-Ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona**

- 5 A clorhidrato de 6-[6-(piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona (407 mg, 1,18 mmol) en una mezcla de DMF (5 ml), metanol (15 ml) y ácido acético (250 μ l) se le añadió ciclopentanona (314 μ l, 3,54 mmol) seguido de cianoborohidruro sódico (371 mg, 5,9 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 2 h, la reacción se concentró, se repartió entre diclorometano/carbonato sódico 1 N, se lavó con agua/salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC prep. (9:1 de diclorometano:metanol) (25%); P.f. 233-237 °C; EM m/z 341 (M + H).

Ejemplo 140**6-[6-(1-Isopropil-piperidin-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona**

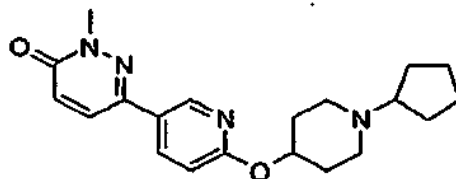
- 15 Al producto de la etapa 1 Ejemplo 139 (115 mg, 0,55 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadieron (1-isopropanol-piperidin-4-il)metanol (130 mg, 0,83 mmol) y KtOBu 1 M (1,1 ml, 1,1 mmol). Después de la agitación durante una noche a 100 °C, la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó varias veces con agua/salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó por placas de TLC prep., obteniendo 64 mg (35%); P.f. 188-191 °C; EM m/z 329 (M + H).

Los siguientes ejemplos se prepararon usando los procedimientos para el ejemplo 139.

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
141	<p>6-[6-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona</p>	217-219	327 (M+H)
142	<p>6-[6-(1-Isopropil-piperidin-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona</p>	195-197	315 (M+H)

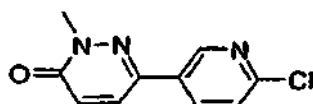
20

Ejemplo 143



6-[6-(1-Ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona

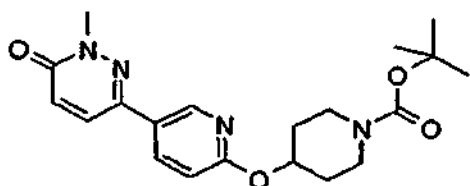
Etapa 1



6-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona

A 6-(6-cloropiridin-3-il)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (1,03 g, 4,93 mmol) en DMSO (40 ml) se le añadieron yodometano (460 μ l, 7,4 mmol) y carbonato de cesio (3,2 g, 9,86 mmol). Después de la agitación durante una noche a 100 °C abierta al aire, la reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano, se lavó varias veces con agua/salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, obteniendo 835 mg de producto (79%); EM m/z 222 (M + H).

Etapa 2



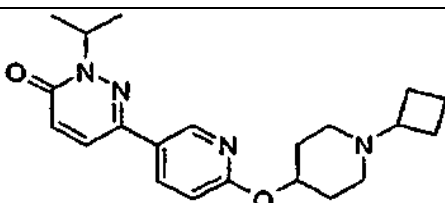
éster terc-butílico del ácido 4-[5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-piridin-2-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

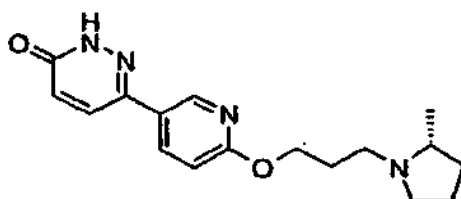
A 6-(6-cloro-piridin-3-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona (3 g, 13,6 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadieron 4-hidroxi-boc-piperidina (2,7 g, 13,6 mmol) y KtOBu 1 M (16,3 ml, 16,3 mmol). Después de la agitación durante una noche a 80 °C, la reacción se concentró, se repartió entre diclorometano/carbonato sódico 1 N, se lavó con agua/salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (99:1 de diclorometano:metanol), obteniendo 2,7 g (51%); EM m/z 387 (M + H).

Los Ejemplos 143-145 se sintetizaron usando el Ejemplo 139 etapa 3 y la etapa 4 (desprotección y aminación reductora) y el Ejemplo 143 Etapa 1 (alquilación).

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
143	 6-[6-(1-Ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona	154-157	355 (M + H)
144	 6-[6-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona	175-180	341 (M + H)

(continuación)

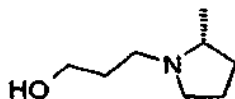
Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
145	 <p>6-[6-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2-isopropil-2H-piridazin-3-ona</p>	113-115	369 (M + H)

Ejemplo 146

5

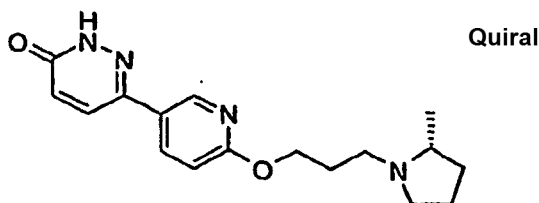
6-[6-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona

Etapa 1

**3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propan-1-ol**

10

A 3-cloro-1-propanol (1,00 g, 10,6 mmol) en 2-butanona (10,00 ml) se le añadieron clorhidrato de R-2-metil-pirrolidina (1,93 g, 15,9 mmol), carbonato potásico (3,65 g, 26,44 mmol) y yoduro potásico (1,76 g, 10,6 mmol). Después de la agitación durante una noche a 100 °C, la reacción se filtró, se repartió entre diclorometano/agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, obteniendo 495 mg de producto (33%); EM m/z 144 (M + H).



Quiral

15

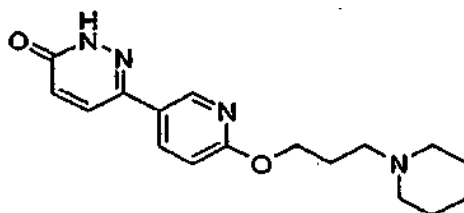
6-[6-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona

Etapa 2

20

A 6-(6-cloro-piridin-3-il)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (599 mg, 2,86 mmol) (etapa 1 ejemplo 139) en DMSO (15 ml) se le añadieron 3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-propan-1-ol (495 mg, 3,46 mmol) y KOtBu 1 M (5,72 ml). Después de la agitación durante una noche a 110 °C abierta al aire, la mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC prep. (9:1 de diclorometano:metanol), obteniendo 68 mg; P.f. 178-181 °C; EM m/z 315 (M + H).

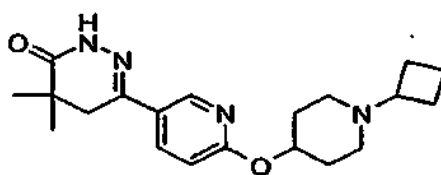
Ejemplo 147



6-[6-(3-Piperidin-1-il-propoxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona

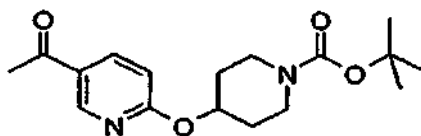
5 Este compuesto se preparó usando el intermedio de la etapa 1 ejemplo 139 y 3-piperidin-1-il-propanol usando los procedimientos que se han descrito para el ejemplo 146; P.f. 155-158 °C EM m/z 315 (M + H).

Ejemplo 148



6-[6-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxy)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

Etapa 1

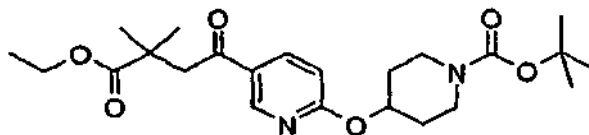


10

éster terc-butílico del ácido 4-(5-acetil-piridin-2-iloxy)-piperidin-1-carboxílico

15 A 4-hidroxi-boc-piperidina (1,55 g, 7,71 mmol) en DMSO (12 ml) se le añadió KtOBu 1 M (8,36 ml) seguido de 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona (1,00 g, 6,43 mmol). Después de la agitación durante una noche a 100 °C, la reacción se vertió en agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando una columna de una sola etapa (7:3 de hexanos:acetato de etilo), obteniendo 0,5 g (25%); EM m/z 321 (M + H).

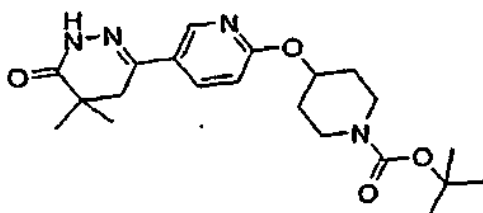
Etapa 2



éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3-etoxicarbonil-3-metil-butiril)-piridin-2-iloxy]-piperidin-1-carboxílico

20 A éster terc-butílico del ácido 4-(5-acetil-piridin-2-iloxy)-piperidin-1-carboxílico (1,36 g, 4,24 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C se le añadió bis(trimetilsilil)amida potásica 0,5 M en tolueno (17 ml) y se agitó durante 30 min antes de la adición de éster etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (1,25 ml, 8,49 mmol) a -78 °C. Después de la agitación durante una noche a t.a., la reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua/salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando una columna de una
25 sola etapa (7:3 de hexanos:acetato de etilo), obteniendo 0,458 g (25%); EM m/z 435 (M + H).

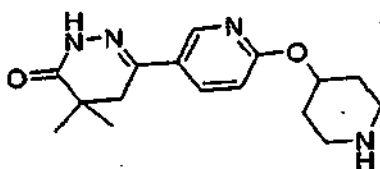
Etapa 3



éster terc-butílico del ácido 4-[5-(5,5-dimetil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)-piridin-2-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

- 5 A éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3-etoxicarbonil-3-metil-butiril-piridin-2-iloxi)]piperidin-1-carboxílico (0,318 g, 0,732 mmol) en 2-propanol (8 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (2 ml). Después de la agitación durante una noche a 120 °C, la reacción se repartió entre diclorometano/agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, obteniendo 0,235 mg de producto (80%); EM m/z 403 (M + H).

Etapa 4



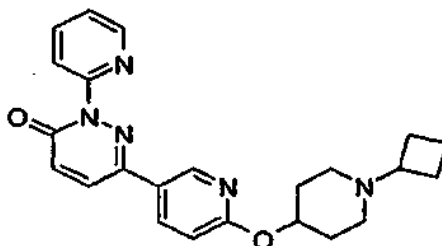
10

4,4-Dimetil-6-[6-(piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

- 15 A éster terc-butílico del ácido 4-[5-(5,5-dimetil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)-piridin-2-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (0,340 g, 0,845 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió TFA (0,700 ml). Después de agitar a t.a. durante ~3 h, la reacción se concentró al vacío, obteniendo un producto en forma de la sal TFA (cuantitativa); EM m/z 303 (M + H).

El Ejemplo 148 se preparó usando el producto de la etapa 4 y ciclobutanona usando el procedimiento para el ejemplo 139 etapa 4 ; m 240-245; EM m/z 357 (M + H).

Ejemplo 149



20

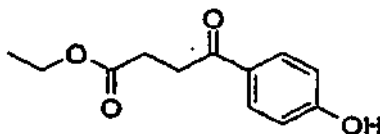
6-[6-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona

Etapa 1

- 25 Al ejemplo 141 (0,509 g, 1,56 mmol) en DMF (8 ml) se le añadieron carbonato potásico (0,431 g, 3,12 mmol), 2-bromopiridina (0,223 ml, 2,34 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,0297 g, 0,156 mmol). Después de agitar a 150 °C durante 4 h, la reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua/salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC prep. (9:1 de diclorometano:metanol), se disolvió en metanol con HCl 1 N/éter (~2 ml) añadido, se concentró y se recristalizó en metanol/éter en forma de la sal HCl, dando 0,223 mg (33%); P.f. 261-262 ° C; EM m/z 404 (M + H).

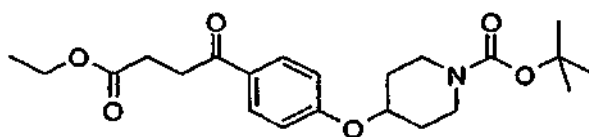
Ejemplo 150

Etapa 1

**éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-4-oxo-butírico**

- 5 A éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-butírico (4,5 g, 19,0 mmol) se le añadió HBr al 48% (50 ml). Después de la agitación durante una noche a 120 °C, la reacción se concentró, se añadió varias veces etanol y se concentró, obteniendo 4,18 g de producto (94%); EM m/z 223 (M + H).

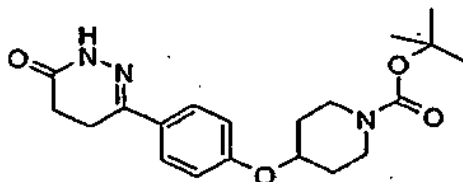
Etapa 2



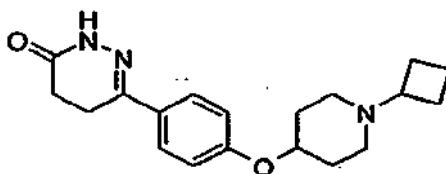
- 10 **éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-etoxicarbonil-propionil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico**

- A trifetilfosfina (2,48 g, 9,48 mmol) en THF (25 ml) se le añadió DEAD al 40% p/p en tolueno (4,00 ml, 8,95 mmol) y la reacción se enfrió a 0 °C antes de añadir una mezcla de 4-hidroxi-boc-piperidina (1,44, 7,14 mmol) y éster etílico del ácido 4-(4-hidroxifenil)-oxo-butírico (1,3 g, 5,8 mmol) en THF (25 ml). Después de la agitación durante una noche a t.a., la reacción se concentró y el producto se purificó usando una columna de una sola etapa (7:3 de hexanos:acetato de etilo), obteniendo 2,17 g (91%); EM m/z 406 (M + H).

Etapa 3

**éster terc-butílico del ácido 4-[4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico**

- 20 A éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-etoxicarbonil-propionil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (2,68 g, 6,61 mmol) en 2-propanol (25 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (0,662 g, 13,2 mmol). Después de la agitación durante una noche a 120 °C, la reacción se concentró, se repartió entre diclorometano/agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, obteniendo 2,18 g de producto (88%); EM m/z 374 (M + H).

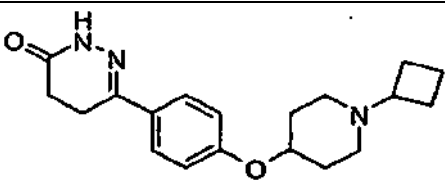
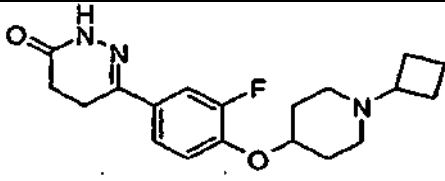
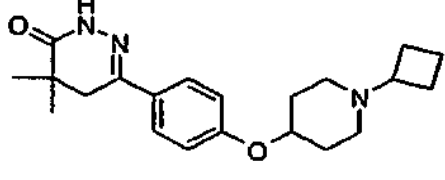
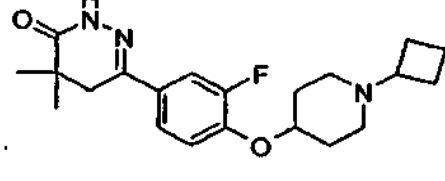
Ejemplo 150

- 25 **6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

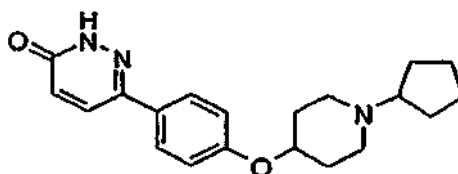
Se preparó trifluoroacetato de 6-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona usando las condiciones para el Ejemplo 148 etapa 4.

- 30 A trifluoroacetato de 6-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (6,50 g, 23,8 mmol) en DMF (10 ml), metanol (50 ml) y ácido acético (2 ml) se le añadieron en porciones ciclobutanona (5,33 ml, 71,3 mmol) y cianoborohidruro sódico (7,47 g, 119 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 4 h, la reacción se concentró, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua/salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando una columna de una sola etapa (9:1 de diclorometano:metanol) y se recrystalizó en cloroformo/éter, obteniendo 2,2 g (40%); P.f. = 196-198 °C; EM m/z 328 (M+H).

Los Ejemplos 151-153 se sintetizaron usando los procedimientos para el Ejemplo 150.

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
150	 <p>6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	196-198	328 (M + H)
151	 <p>6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	195-197	346 (M + H)
152	 <p>6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	157-158	356 (M + H)
153	 <p>6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	147-149	374 (M + H)

Ejemplo 154

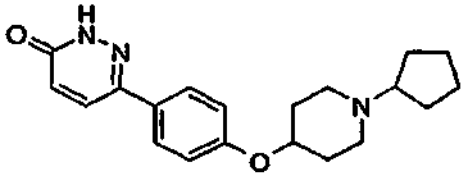
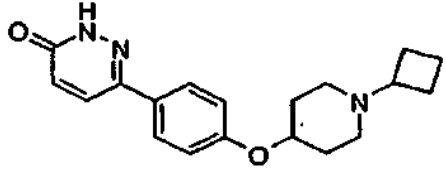
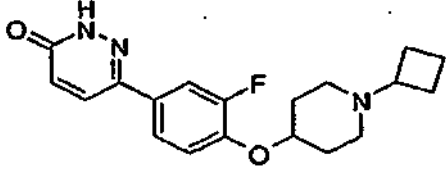


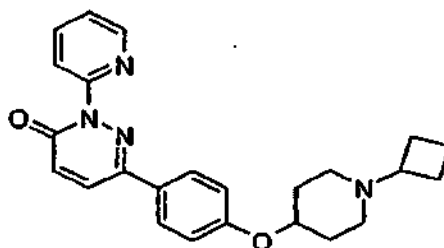
5

6-[4-(1-Ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona

Al ejemplo 150 (130 mg, 3,81 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió carbonato de cesio (248 mg, 7,61 mmol). Después de agitar a 130 °C durante 2 h abierta al aire, la reacción se filtró, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua/salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC prep. (9:1 de diclorometano:metanol), obteniendo 48 mg (37%); P.f. 211-213 °C; EM m/z 340 (M + H).

10 Los Ejemplos 155-156 se sintetizaron usando los procedimientos para el ejemplo 154.

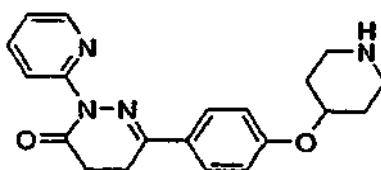
Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
154	 <p>6-[4-(1-Ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	211-213	340 (M + H)
155	 <p>6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	215-220	326 (M + H)
156	 <p>6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	236-238	344 (M + H)

Ejemplo 157

- 5 Al ejemplo 150 (1,50 g, 4,58 mmol) en DMSO (20 ml) se le añadieron carbonato potásico (1,90 g, 13,7 mmol), 2-bromopiridina (0,872 ml, 9,16 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,0872 g, 0,458 mmol). Después de la agitación durante una noche a 150 °C abierta al aire, la reacción se filtró, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua/salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando una columna de una sola etapa (9:1 de diclorometano:metanol), se disolvió en metanol, se añadió HCl 1 N/éter (~2 ml), se concentró, y el producto se
- 10 recristalizó en metanol/éter en forma de la sal HCl, obteniendo 53 mg; P.f. >240 °C (desc.); EM m/z 403 (M + H).

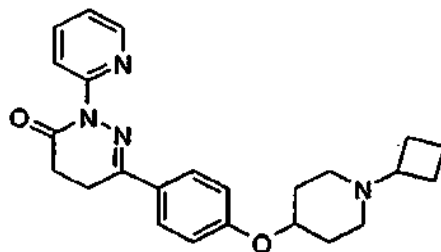
Ejemplo 158

Etapa 1

**6-[4-(Piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-(2-piridin-2-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona)piridina**

- 15 A éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-carboxi-propionil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (1,34 g, 3,55 mmol) en ácido acético (20 ml) se le añadió 2-hidrazinopiridina (1,94 g, 17,8 mmol). Después de la agitación durante una noche a

120 °C, la reacción se concentró al vacío y el producto se purificó usando una columna de una sola etapa (9:1 de diclorometano:metanol), obteniendo 295 mg; EM m/z 351 (M + H).



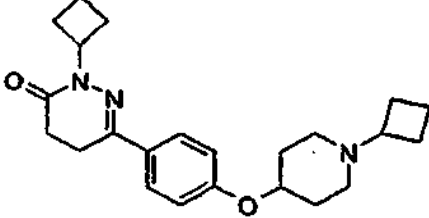
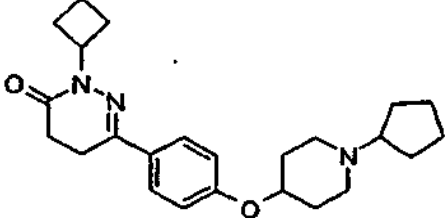
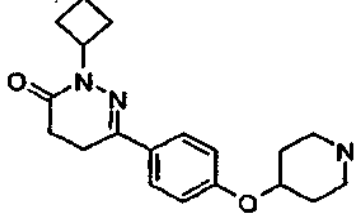
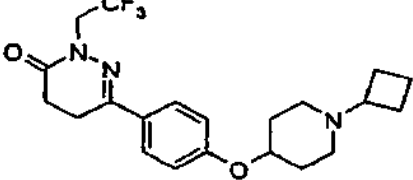
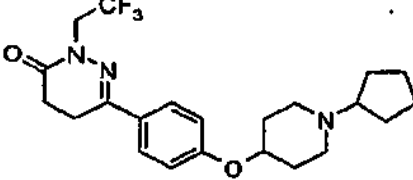
6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-piridin-2-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

- 5 El Ejemplo 158 se sintetizó a partir del producto en la etapa 1 por la aminación reductora que se ha descrito para el ejemplo 150 y la formación de la sal HCl; P.f. 263-265 EM m/z 405 (M + H).

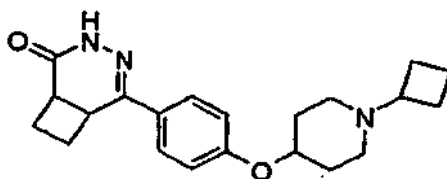
Los Ejemplos 159-167 se prepararon usando los procedimientos que se han descrito para los ejemplos 150-157.

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
159	<p>6-[4-((R)-1-Ciclohexil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	184-6	342 (M + H)
160	<p>6-[4-((R)-1-Ciclohexil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	200-2	340 (M + H)
161	<p>6-[4-((R)-1-Ciclobutil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	--	311 (M + H)
162	<p>6-[4-((R)-1-Ciclopentil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	--	328 (M + H)

(continuación)

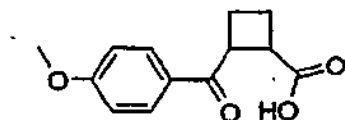
Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
163	 <p>2-Ciclobutil-6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	120-123	382 (M + H)
164	 <p>2-Ciclobutil-6-[4-(1-ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	100-104	396 (M + H)
165	 <p>2-Ciclobutil-6-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	168-170	328 (M + H)
166	 <p>6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	146-147	410 (M + H)
167	 <p>6-[4-(1-Ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	225-227	424 (M + H)

Ejemplo 172



5-{4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil}-3,4-diaza-biciclo[4.2.0] oct-4-en-2-ona

Etapa 1



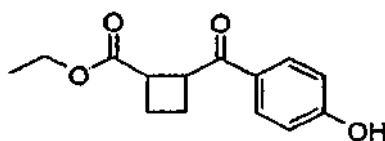
5

Ácido 2-(4-metoxi-benzoil)-ciclobutanocarboxílico

10

A 3-oxabicyclo[3.2.0]heptano-2,4-diona (8,00 g, 63,4 mmol) en THF (90,00 ml) a -78°C se le añadió gota a gota 0,500 M de bromuro de p-anisil magnesio (133 ml, 66,6 mmol) en THF (90 ml). Después de agitar a -78°C durante 2 h, la reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo y se concentró. La fase acuosa se acidificó y el sólido de color blanco se retiró por filtración y se secó, obteniendo 9,72 g de producto (65%); EM m/z 233 (M - H).

Etapa 2



éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-benzoil)-ciclobutanocarboxílico

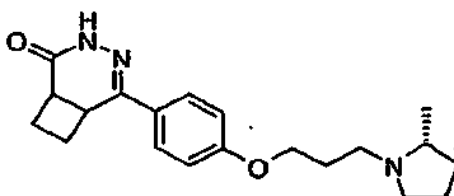
15

Al ácido 2-(4-metoxi-benzoil)-ciclobutanocarboxílico (10,28 g, 43,88 mmol) se le bromuro ácido al 48% en agua (50 ml) y ácido acético (50 ml). Después de la agitación durante una noche a 120°C , la reacción se concentró, se agitó pocas veces con etanol, y el producto se purificó usando una columna de una sola etapa (7:3 de hexanos:acetato de etilo), obteniendo 7,70 g (71%); EM m/z 247 (M - H)

El Ejemplo 172 HCl se sintetizó a partir del producto en la etapa 2 usando los procedimientos que se han descrito para el ejemplo 150; P.f. $285-288^{\circ}\text{C}$; EM m/z 354 (M + H)

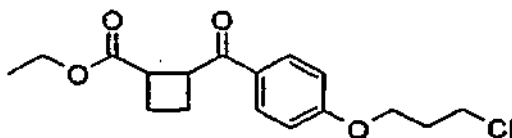
20

Ejemplo 173



5-{4-(3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi)-fenil}-3,4-diaza-biciclo[4.2.0]oct-4-en-2-ona

Etapa 1



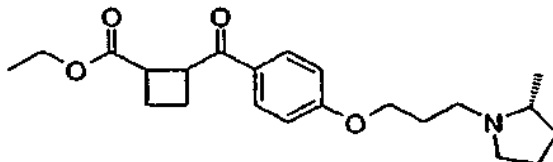
25

éster etílico del ácido 2-[4-(3-cloro-propoxi)-benzoil]-ciclobutanocarboxílico

A éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-benzoil)-ciclobutanocarboxílico (0,55 g, 2,20 mmol) en acetona (10 ml) se le añadieron carbonato potásico (0,91 g, 6,58 mmol) y 1-bromo-cloropropano (0,26 ml, 2,63 mmol). Después de la agitación durante una noche a 70°C , la reacción se filtró, se repartió entre diclorometano/agua, se lavó con

salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando una columna de una sola etapa (9:1 de hexanos:acetato de etilo), obteniendo 0,30 g (42%); EM m/z 325 (M + H).

Etapa 2

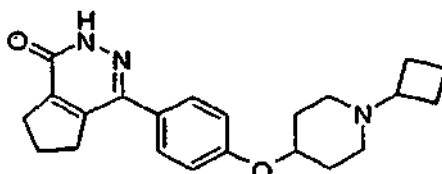


5 éster etílico del ácido 2-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-benzoil]-ciclobutanocarboxílico

A éster etílico del ácido 2-[4-(3-cloro-propoxi)-benzoil]-ciclobutanocarboxílico (0,300 g, 0,924 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadieron (R)-2-metil-pirrolidina, sal del ácido bencenosulfónico (0,337 g, 1,38 mmol), carbonato potásico (0,383 g, 2,77 mmol) y yoduro potásico (0,153 g, 0,924 mmol). Después de la agitación durante una noche a 80 °C, la reacción se filtró, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua/salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando una columna de una sola etapa (metanol al 5%/diclorometano), obteniendo 0,213 g (62%); EM m/z 374 (M+H).

El Ejemplo 173 se sintetizó usando los procedimientos que se han descrito para el ejemplo 1 y el ejemplo 11.

Ejemplo 176



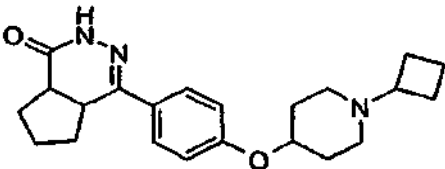
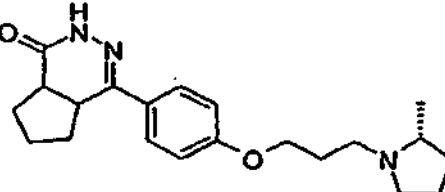
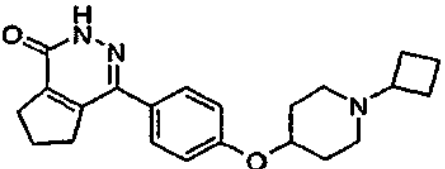
15 4-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2,5,6,7-tetrahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona

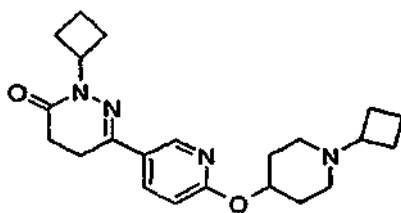
Al ejemplo 174 (0,500 g, 1,36 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,887 g, 2,72 mmol). Después de la agitación durante una noche a 140 °C al aire libre, la reacción se vertió en agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua/salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó usando placas de TLC prep. (9:1 de diclorometano:metanol); P.f. = 210-213 °C; EM m/z 366 (M + H).

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
172	<p>5-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3,4-diaza-biciclo[4.2.0]oct-4-en-2-ona</p>	285-288	354 (M + H)
173	<p>5-[4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-3,4-diaza-biciclo[4.2.0]oct-4-en-2-ona</p>	218-220	342 (M + H)

20

(continuación)

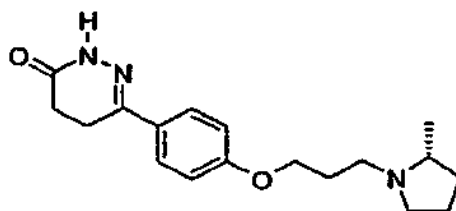
Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
174	 <p>4-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona</p>	dec.>255	368 (M + H)
175	 <p>4-[4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona</p>	218-219	356 (M + H)
176	 <p>4-[4-[1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2,5,6,7-tetrahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona</p>	210-213	366 (M + H)

Ejemplo 177

5

2-Ciclobutil-6-[6-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

Este compuesto se preparó usando 4-(4-cloro-3-piridil)-4-oxobutirato de etilo y ciclobutil hidrazina usando los procedimientos que se han descrito para los ejemplos 139 y 143; P.f. 146-49 EM m/z 384 (M + H).

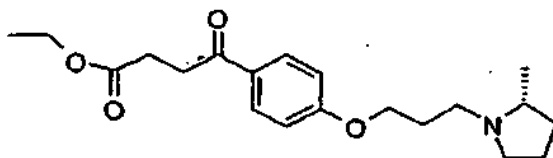
Ejemplo 178**Procedimiento A**

10

6-[4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

Etapa 1. Se agitaron éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-4-oxo-butírico (3,0 g, 13,5 mmol), 1-bromo-3-cloropropano (4,2 g, 27 mmol) y K_2CO_3 (5,6 g, 41 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 12 h. La reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando 3,2 g (80%).

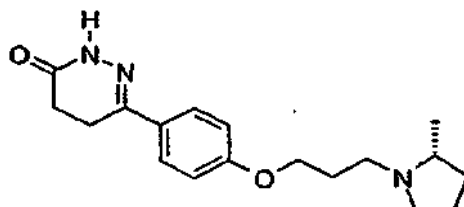
5 Etapa 2



éster etílico del ácido 4-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-oxo-butírico

10 El producto de la etapa 1 (3,1 g, 10,4 mmol), R-2-metilpirrolidina HCl (2,5 g, 21 mmol), KI (0,9 g) y K_2CO_3 (4,1 g, 2,9 mmol) en acetonitrilo (75 ml) se agitó a 90 °C durante 2 días. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en Et_2O (75 ml) y se lavó con agua y una solución de NaCl, se secó ($MgSO_4$) y se concentró, dando un aceite; EM m/e 348 (M + H).

Etapa 3.



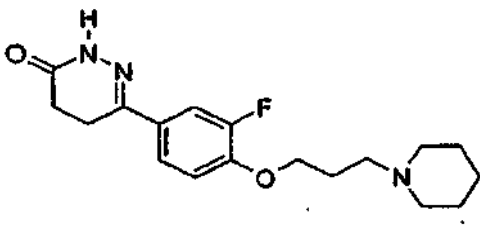
6-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

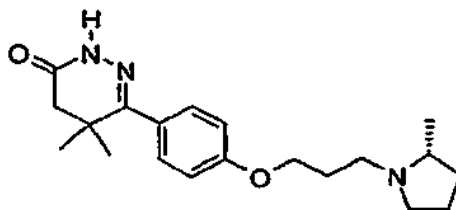
15 El producto de la etapa 2 (3,0 g, 8,6 mmol) e hidrazina hidrato (0,33 g, 10 mmol) en isopropanol (50 ml) se agitó a 95 °C durante 24 h. La reacción se enfrió a ta, se concentró y el producto recristalizó en EtOAc-hexano; P.f. 142-45; EM m/z 316 (M + H).

20 Los ejemplos de la siguiente tabla se sintetizaron usando las condiciones para el ejemplo 178 partiendo con éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-2,2-dimetil-4-oxo-butírico o éster etílico del ácido 4-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-4-oxo-butírico.

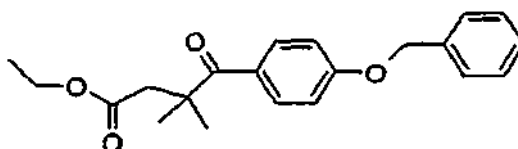
Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
179	<p>4,4-Dimetil-6H-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	140-2 base	344 (M + H)
180	<p>6-{3-Fluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	132-3 base	334 (M + H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
181	 <p>6-[3-Fluoro-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	164-166 base	334 (M + H)

Ejemplo 182**5,5-Dimetil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

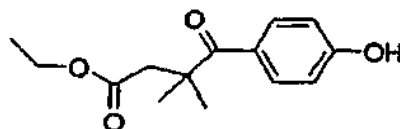
Etapa 1.

**éster etílico del ácido 4-(4-benciloxi-fenil)-3,3-dimetil-4-oxo-butírico**

10 A (4-benciloxi-fenil)-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo (3,0 g, 9,63 mmol) en THF (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió LDA (7,2 ml de 2 M en THF) a -72 °C. Después de 0,5 h, se añadió gota a gota 3-metilbut-2-enoato de metilo (1,23 ml, 10,1 mmol) en 1 THF (15 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 4 h, y después se añadió NH₄Cl saturado. El THF se retiró a presión reducida; se añadió Et₂O (50 ml) y se lavó con NH₄Cl saturado, agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando un aceite. El aceite se disolvió en THF (50 ml) y se añadió gota a gota TBAF (10,1 ml de una solución 1 M de THF) a 0 °C. Después de agitar durante 12 h a ta, la reacción se concentró, se disolvió en

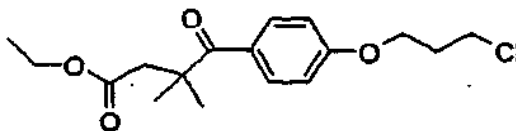
15 Et₂O, se lavó con agua, una solución de NaCl y se secó (MgSO₄). El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-20%/hexanos), dando 1,5 g; P.f. 72-73.

Etapa 2.

**éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-3,3-dimetil-4-oxo-butírico**

20 El producto de la etapa 1 (1,25 g, 3,83 mmol) y Pd al 10%/C (0,3 g) en MeOH (50 ml) se hidrogenó en un aparato Parr hasta que el análisis por TLC indicó la finalización de la reacción. La mezcla se filtró, se concentró, dando un aceite y se usó directamente en la siguiente etapa; EM m/z 204 (M - OMe).

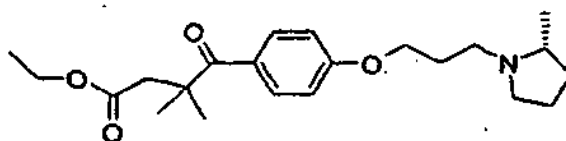
Etapa 3.



éster etílico del ácido 4-[4-(3-cloro-propoxi)-fenil]-3,3-dimetil-4-oxo-butírico

- 5 El producto de la etapa 2 (1,0 g, 4,2 mmol), 1-bromo-3-cloropropano (1,0 g, 8 mmol) y K_2CO_3 en acetonitrilo (20 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se enfrió, se filtró, se concentró, dando un aceite y se purificó por cromatografía ISCO sobre gel de sílice (EtOAc al 10%/hexanos), dando 0,7 g.

Etapa 4.

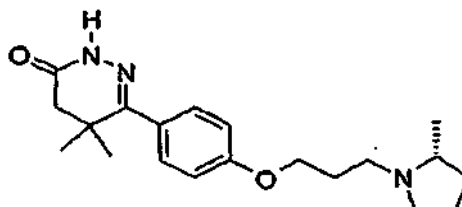


éster etílico del ácido 3,3-dimetil-4-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-oxo-butírico

- 10 El producto de la etapa 3 (0,75 g, 2,4 mmol), sal del ácido R-2-metilpirrolidina benceno sulfónico (1,0 g, 5 mmol), K_2CO_3 (1 g, 7 mmol) y KI (0,1 g) en acetonitrilo (25 ml) se calentaron a 90 °C durante 2 días. La reacción se filtró, se concentró, se disolvió en Et_2O , se lavó con agua, una solución de NaCl y se secó ($MgSO_4$), dando 0,7 g en forma de un aceite; EM m/z 376 (M + H).

Ejemplo 182.

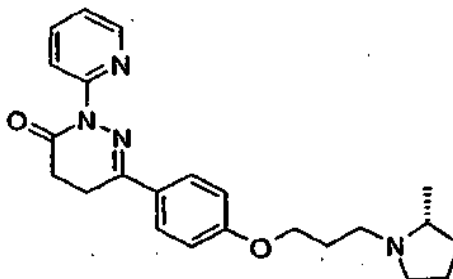
15 Etapa 5.



5,5-Dimetil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

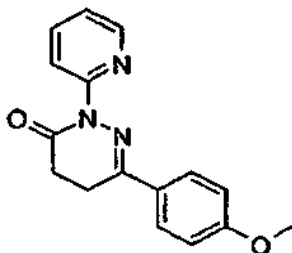
- 20 El producto de la etapa 4 (0,75 g, 2,1 mmol) e hidrazina hidrato (2,0 ml) en acetonitrilo (25 ml) se calentaron a reflujo durante 24 h. La reacción se enfrió, se concentró y el producto recristalizó usando Et_2O -hexanos, dando 600 mg (71%); P.f. 118-121; EM m/z 344 (M + H).

Ejemplo 183



6-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-piridin-2-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

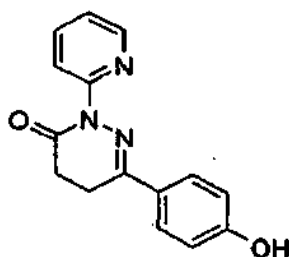
Etapa 1.



6-(4-Metoxi-fenil)-2-piridin-2-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

5 En un matraz de fondo redondo de 1 boca equipado con un purgador Dean-Stark y un condensador se calentaron a reflujo ácido 4-(4-metoxifenil)-4-oxo-butírico (5,0 g, 20 mmol), 2-hidrazinopiridina (3,9 g, 36 mmol) y ácido p-tolueno sulfónico (0,3 g) en 100 ml de benceno durante 2 h mientras el agua se retiró. La reacción se enfrió a ta, se añadió un volumen igual de Et₂O y el producto se recogió; P.f. >300 °C. Este sólido se disolvió en HOAc (50 ml) y se calentó a 100 °C durante 6 h. La reacción se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, agua, una solución de NaCl y se secó (MgSO₄). El disolvente se concentró, dando un aceite pegajoso; EM m/z 282 (M + H).

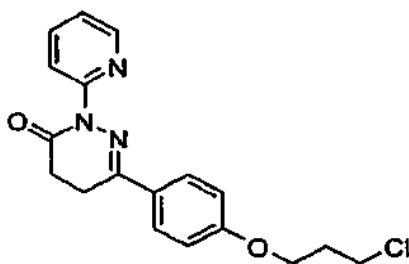
Etapa 2.



6-(4-Hidroxi-fenil)-2-piridin-2-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

15 Al producto de la etapa 1 (1,25 g, 4,4 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió gota a gota BBr₃ (30 ml, 1 M en DCM) a 0 °C. Después de agitar durante 4 h a ta, la mezcla se enfrió a 0-5 °C sobre un baño de hielo mientras se añadió gota a gota una solución saturada de NH₄Cl (30 ml). Se añadió más cantidad de agua y el DCM se retiró a presión reducida. El sólido se recogió y se secó, dando 1,1 g (93%) de un sólido de color castaño; P.f. > 220 °C; EM m/z 268 (M + H).

Etapa 3.

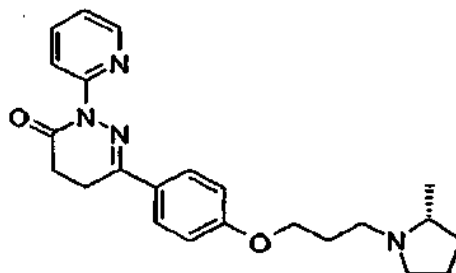


6-[4-(3-Cloro-propoxi)-fenil]-2-piridin-2-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

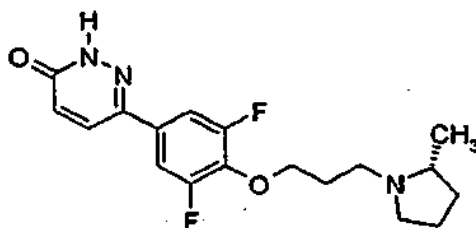
20 El producto de la etapa 3 (5,0 g, 20 mmol), 1-bromo-3-cloropropano (5,9 g, 37,4 mmol) y K₂CO₃ (7,8 g, 56 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se enfrió a ta, se filtró y se concentró, dando un aceite pegajoso. El producto se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, una solución de NaCl y se secó (MgSO₄). El producto se purificó por cromatografía ISCO sobre gel de sílice (95/5/1 de DCM/MeOH/i-propilamina), dando 3,7 g de un aceite de color oscuro; EM m/z 344 (M + H).

Ejemplo 183,

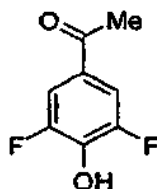
etapa 4.

**6-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-piridin-2-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

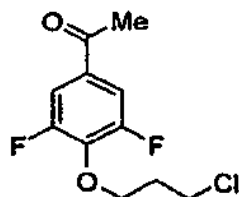
- 5 El producto de la etapa 3 (3,7 g, 10,8 mmol), sal del ácido R-2-metilpirrolidina benceno sulfónico (5,24 g, 21,5 mmol), K_2CO_3 (4,46 g, 32,3 mmol) y KI (0,9 g) en acetonitrilo (50 ml) se calentaron a reflujo durante 2 días. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO sobre gel de sílice (95/5/1 de DCM/MeOH/i-propilamina). Las fracciones se concentraron y la sal HCl se preparó usando HCl 2 M/éter y se recristalizó en CH_3CN /éter, P.f. 203-205 °C; EM m/z 393 (M + H).

10 **Ejemplo 184****6-{3,5-Difluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona**

Etapa 1

15 **1-(3,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-etanona**

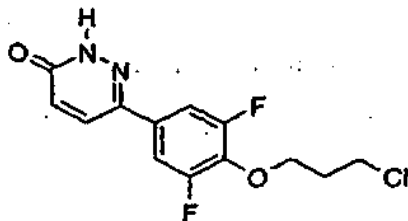
Una mezcla de 1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)etanona (12 g, 64,5 mmol) y HBr acuoso al 48% (32 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 30 h. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con agua, y la fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron, dando 1-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)etanona (10 g, 91%), p.f. 141-143 °C; EM m/z 171 (M - H).

20 **Etapa 2****1-[4-(3-Cloro-propoxi)-3,5-difluoro-fenil]-etanona**

- 25 Una mezcla de 1-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)etanona (8,1 g, 47 mmol), 3-bromo-1-cloropropano (14,7 g, 93 mmol) y K_2CO_3 (21,3 g, 154 mmol) en acetona (120 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 20 h. La reacción se enfrió a ta, se concentró a presión reducida, y después se repartió entre agua y cloruro de metileno. La fase acuosa

se extrajo dos veces con cloruro de metileno, obteniendo 1-[4-(3-cloropropoxi)-3,5-difluorofenil]etanona (12,9 g, rendimiento cuantitativo); EM m/z 249 (M + H).

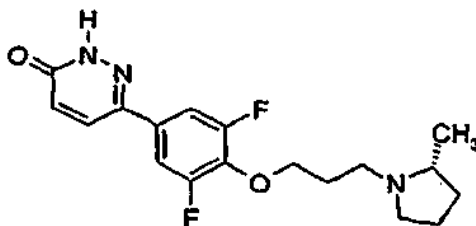
Etapa 3



5 **6-[4-(3-Cloro-propoxi)-3,5-difluoro-fenil]-2H-piridazin-3-ona**

Una mezcla de 1-[4-(3-cloropropoxi)-3,5-difluoro-fenil]etanona (11 g, 44,7 mmol) y ácido glicoxálico mono-hidrato (4,2 g, 46,5 mmol) en ácido acético (16 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. El ácido acético se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua, después se enfrió a 0 °C y se neutralizó con hidróxido de amonio a pH 8. A esta mezcla se le añadió hidrazina monohidrato (4,3 ml, 86 mmol) y se calentó a 100 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a ta, y el sólido se filtró y después se secó, dando un producto en bruto. El producto en bruto se trituró secuencialmente con una solución acuosa al 5% bicarbonato sódico y con una mezcla de cloruro de metileno, metanol, éter y hexano, proporcionando un producto relativamente puro. El producto se purificó por cromatografía ISCO (columna de 120 g de gel de sílice) usando metanol del 2 al 8% en cloruro de metileno, formando 6-[4-(3-cloropropoxi)-3,5-difluorofenil]-2H-piridazin-3-ona (7,9 g, 59%), EM m/z 301 (M + H).

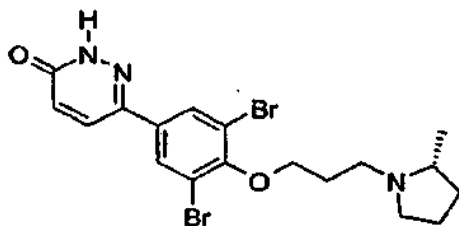
15 Etapa 4



6-[3,5-Difluoro-4-[3-(R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona

Una mezcla de 6-[4-(3-cloropropoxi)-3,5-difluorofenil]-2H-piridazin-3-ona (7,9 g, 26,3 mmol), K₂CO₃ (12,7 g 91,9 mmol), NaI (144 mg, 0,96 mmol) y bencenosulfonato de R-metil-pirrolidinio (13,4 g, 55,3 mmol) en CH₃CN (200 ml) se calentó en una atmósfera de argón a 80 °C durante 35 h. La mezcla se filtró sobre celite, se concentró a presión reducida y se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ISCO (columna de 120 g de gel de sílice) usando metanol del 2 al 5% en cloruro de metileno a metanol al 10% que contenía hidróxido de amonio al 0,25% en cloruro de metileno, obteniendo 6-[3,5-di-fluoro-4-[3-(R)-2-metilpirrolidin-1-il]-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona (4,3 g). El producto se precipitó usando una mezcla de etanol y acetonitrilo, proporcionando un producto puro (0,5 g). P.f. 169-171 °C; EM m/z 350 (M + H).

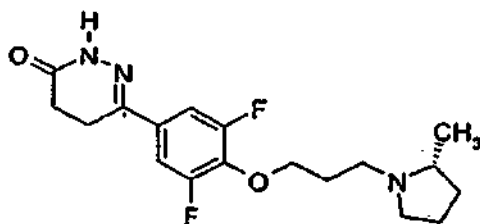
Ejemplo 185



30 **6-[3,5-Dibromo-4-[3-(R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona**

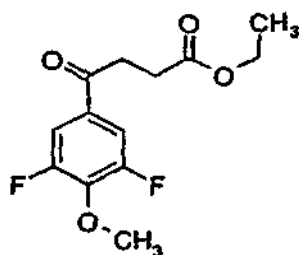
El Ejemplo 185 se sintetizó usando el procedimiento para el ejemplo 184; P.f. 165-167 °C; EM m/z 472 (M + H).

Ejemplo 186



6-(3,5-Difluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

Etapa 1



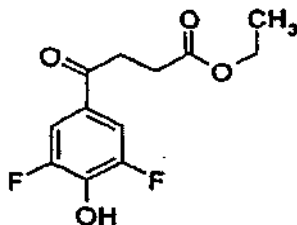
5

éster etílico del ácido 4-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-4-oxo-butírico

Una mezcla de 1,3-difluoro-2-metoxibenceno (2,5 g, 17,3 mmol) y cloruro de etil succinilo (4,29 g, 26 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente cloruro de aluminio (8 g, 60,1 mmol) a 0 °C, después se agitó a ta durante 2 h y se inactivó con hielo y HCl acuoso 2 N a 0 °C. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, proporcionando un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ISCO (columna de 80 g de gel de sílice) usando EtOAc al 8,5% en hexano para formar éster etílico del ácido 4-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-butírico (2,9 g, 61%).

10

Etapa 2



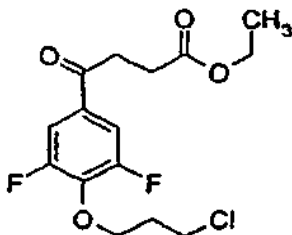
15

éster etílico del ácido 4-(3,5-difluoro-4-hidroxi-fenil)-4-oxo-butírico

Una mezcla de éster etílico del ácido 4-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-4-oxo-butírico (2,9 g, 10,6 mmol) y HBr acuoso al 48% (15 ml) en ácido acético (30 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 8 h. La reacción se enfrió a ta, se trató tres veces con etanol y después se concentró a presión reducida, proporcionando un material en bruto. El material en bruto se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, proporcionando éster etílico del ácido 4-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-4-oxo-butírico (2,5 g, 92%), EM m/z 257 (M + H).

20

Etapa 3



25

éster etílico del ácido 4-[4-(3-cloro-propoxi)-3,5-difluoro-fenil]-4-oxo-butírico

Una mezcla de éster etílico del ácido 4-[4-(3-cloropropoxi)-4-oxo-butírico (2,5 g, 9,6 mmol), 3-bromo-1-cloropropano (1,9 ml, 18,5 mmol) y K_2CO_3 (4 g, 28,9 mmol) en acetona (25 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 15 h. La reacción se enfrió a ta, se concentró a presión reducida y después se repartió entre agua y cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron, obteniendo un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ISCO (columna de 80 g de gel de sílice) usando EtOAc del 10 al 12,5% en hexano, proporcionando éster etílico del ácido 4-[4-(3-cloro-propoxi)-3,5-difluorofenil]-4-oxo-butírico (3,1 g, 96%).

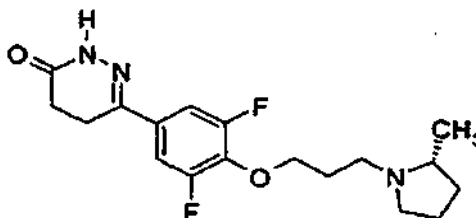
Etapa 4



10 **éster etílico del ácido 4-{3,5-difluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-oxo-butírico**

Una mezcla de éster etílico del ácido 4-[4-(3-cloropropoxi)-3,5-difluorofenil]-4-oxo-butírico (5 g, 14,9 mmol), K_2CO_3 (7,2 g, 52,1 mmol), NaI (220 mg, 1,4 mmol) y bencenosulfonato; (R)-metilpirrolidinio (8 g, 33 mmol) en CH_3CN (110 ml) se calentó en una atmósfera de argón a 80 °C durante 36 h. La reacción se concentró y se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron, proporcionando un material en bruto (pureza al 96%). El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO (columna de 80 g de gel de sílice) usando metanol del 2% al 9% en cloruro de metileno a metanol al 10% que contenía hidróxido de amonio al 0,1% en cloruro de metileno. El material aislado se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El material aislado se cristalizó con una mezcla de cloruro de metileno, éter y hexano, obteniendo éster etílico del ácido 4-{3,5-difluoro-4[3-(R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-oxo-butírico (3,97 g, 70%, pureza al 99%), EM m/z = 384 (M + H).

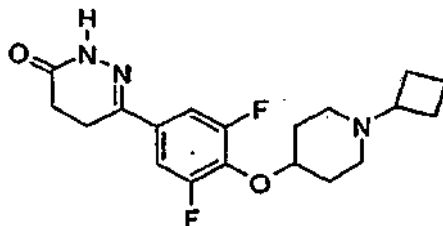
Etapa 5



25 **6-{3,5-Difluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

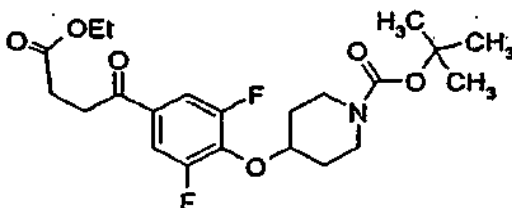
Una mezcla de éster etílico del ácido 4-{3,5-difluoro-4[3-(R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-oxo-butírico (3,97 g, 10,4 mmol) e hidrazina monohidrato (1 ml, 20,7 mmol) en isopropanol (25 ml) se calentó a 110 °C durante 17 h. El isopropanol se evaporó a presión reducida y se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron, proporcionando un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO (80 g) usando metanol del 2 al 8% en cloruro de metileno al metanol al 10% que contiene hidróxido de amonio al 0,2% en cloruro de metileno. El material aislado se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El material puro se cristalizó usando una mezcla de cloruro de metileno, éter y hexano, obteniendo 6-{3,5-difluoro-4-[3-(R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (2 g, pureza al 55%, 98%), p.f. 102-104 °C, EM m/z 352 (M + H).

Ejemplo 187



6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-3,5-difluoro-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

Etapa 1



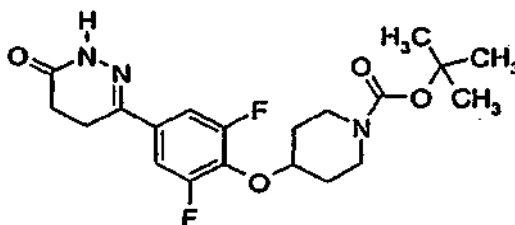
5

éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-etoxicarbonil-propionil)-2,6-difluoro-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico

A una solución de trifenilfosfina (5,79 g, 22,1 mmol) en THF (35 ml) se le añadió DEAD al 40% p/p en tolueno (10 ml, 15 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una mezcla de éster etílico del ácido 4-(3,5-difluoro-4-hidroxi-fenil)-4-oxo-butírico (ejemplo 186 etapa 2) (3,8 g, 14,7 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (3,6 g, 18 mmol) en THF (35 ml) en una atmósfera de argón. Después de la adición, el baño de refrigeración se retiró y se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por ISCO (120 g) cromatografía usando EtOAc del 15 al 30% en hexano, proporcionando éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-etoxicarbonil-propionil)-2,6-difluorofenoxi]-piperidin-1-carboxílico (3,21 g, rendimiento del 49%).

10

Etapa 2



15

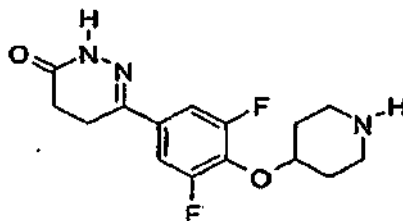
Éster terc-butílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-piridazin-3-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-etoxicarbonil-propionil)-2,6-difluoro-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (3,21 g, 7,27 mmol) e hidrazina monohidrato (0,7 ml, 14,1 mmol) en isopropanol (20 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. Se concentró isopropanol a presión reducida y se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, proporcionando un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO (columna de 80 g de gel de sílice) usando EtOAc del 15 al 60% en hexano, obteniendo éster terc-butílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-piridazin-3-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (0,42 g, 14%).

20

25

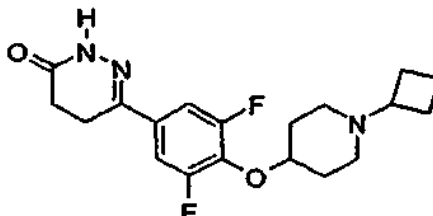
Etapa 3



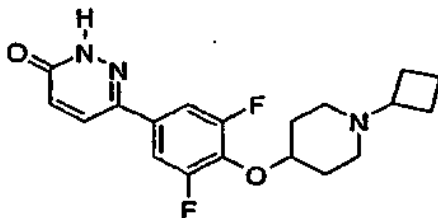
6-[3,5-Difluoro-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-fenoxy]-piperidin-1-carboxílico (0,42 g, 1 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se trató con trifluoro ácido acético (10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h y el TFA se concentró a presión reducida, dando 6-[3,5-difluoro-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (0,35 g, rendimiento cuantitativo), EM m/z 310 (M + H).

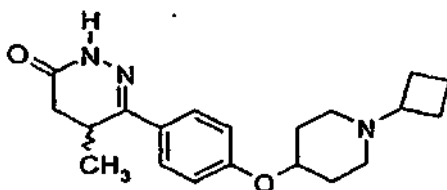
Etapa 4

**6-(4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-3,5-difluoro-fenil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

Una solución de 6-[3,5-difluoro-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (350 mg, 1,1 mmol) en una mezcla de DMF (2 ml) y MeOH (9 ml) se agitó en una atmósfera de argón. Se añadieron secuencialmente ciclobutanona (0,38 ml, 5 mmol), cianoborohidruro sódico (0,53 g, 8,45 mmol) y ácido acético (0,4 ml, 7 mmol) y se agitaron a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre una solución acuosa 1 M de carbonato sódico y cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, proporcionando un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ISCO (40 g) usando metanol del 2 al 5% en cloruro de metileno a metanol al 10% que contenía hidróxido de amonio al 0,2% en cloruro de metileno. El producto recuperado se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, formando un producto puro. El producto puro se cristalizó con una mezcla de cloruro de metileno, etanol, éter y hexano, obteniendo 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-3,5-difluorofenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (110 mg, rendimiento), p.f. 162-164 °C; EM m/z 364 (M + H)

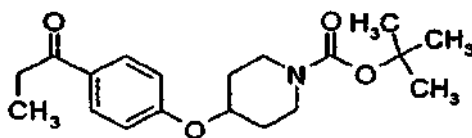
Ejemplo 188**6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-3,5-difluoro-fenil]-2H-piridazin-3-ona**

Una mezcla de 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-3,5-difluoro-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (137 mg, 0,37 mmol) y carbonato de cesio (232 mg, 0,71 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se calentó a 130 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a ta y se repartió entre agua y cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, proporcionando un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ISCO (columna de 40 g de gel de sílice) usando metanol del 2% al 8% en cloruro de metileno a metanol al 10% que contenía hidróxido de amonio al 0,2% en cloruro de metileno. El producto recuperado se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se cristalizó usando una mezcla de etanol, acetato de etilo, éter y hexano, dando 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-3,5-difluoro-fenil]-2H-piridazin-3-ona (40 mg, 29%); P.f. 195-197 °C; EM m/z 362 (M + H).

Ejemplo 189

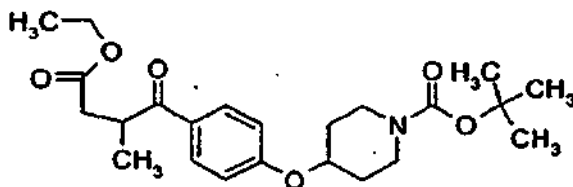
6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

Etapa 1

**éster terc-butílico del ácido 4-(4-propionil-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico**

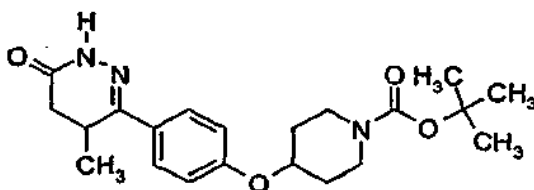
- 5 Una solución de trifetilfosfina (22,4 g, 85,2 mmol) y DEAD al 40% p/p en tolueno (12,6 ml, 79,9 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una mezcla de p-propiofenol (8 g, 53,3 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico (12,9 g, 63,9 mmol) en THF (75 ml) a 0 °C. Después de la adición, el baño de refrigeración se retiró y se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ISCO (columna de 120 g de gel de sílice) usando EtOAc del 5 al 30% en hexano, proporcionando un producto impuro (12 g). El producto se trató de nuevo con trifetilfosfina y DEAD al 40% p/p en tolueno, después de la finalización, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trituró con una mezcla de cloruro de metileno y hexano y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ISCO (columna de 120 g de gel de sílice) usando EtOAc del 5 al 30% en hexano, proporcionando éster terc-butílico del ácido 4-(4-propionilfenoxi)-piperidin-1-carboxílico (10 g, 56%).

15 Etapa 2

**éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-etoxicarbonil-2-metil-propionil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico**

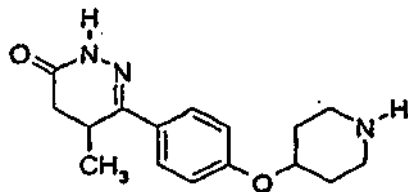
- 20 Una solución de éster etílico del ácido 4-(4-propionil-fenoxi) piperidin-1-carboxílico (5 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (solución 2 M en THF) (8 ml, 16,4 mmol) y se calentó a ta durante 30 min. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadió gota a gota bromoacetato de etilo (1,8 ml, 16 mmol), se calentó a ta durante 30 min y después se interrumpió con HCl de ácido acuoso 1 M a 0 °C. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, dando éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-etoxicarbonil-2-metil-propionil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (5,8 g, 92%), EM m/z 364 (M - 55).

25 Etapa 3

**éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-Metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico**

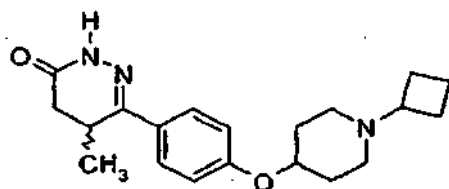
- 30 Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-etoxicarbonil-2-metil-propionil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico en bruto (9 g, 21,4 mmol) e hidrazina monohidrato (3,58 ml, 71,6 mmol) en isopropanol (70 ml) se calentó a 90 °C durante 2 días y se concentró a presión reducida, dando un residuo en bruto. El residuo en bruto se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, dando un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ISCO (columna de 120 g de gel de sílice) usando metanol del 2 al 5% en cloruro de metileno, obteniendo éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (4,4 g, 53%), EM m/z 388 (M + H)

Etapa 4

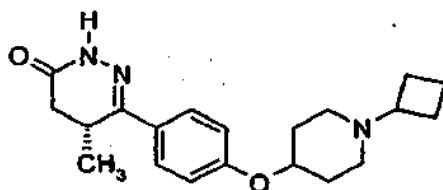
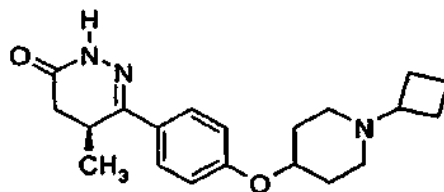
**5-Metil-6-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

5 Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (1 g, 2,5 mmol) en cloruro de metileno a TA se trató con ácido trifluoroacético (3 ml, 38,9 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. El TFA se evaporó a presión reducida, obteniendo 5-metil-6-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (0,35 g, 47%), EM m/z 288 (M + H).

Etapa 5

**10 6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

Una solución de 5-metil-6-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (3,2 mg, 11 mmol) en una mezcla de DMF (4 ml) y MeOH (20 ml) se agitó en una atmósfera de argón. Se añadieron secuencialmente ciclobutanona (4,2 ml, 56 mmol), cianoborohidruro sódico (7 g, 111 mmol) y ácido acético (1,5 ml, 26 mmol) y se agitó a 60 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se inactivó con una solución 1 M de carbonato sódico a 0 °C y se extrajo dos veces con cloruro de metileno, proporcionando un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ISCO (columna de 40 g de gel de sílice) usando metanol del 2 al 5% en cloruro de metileno a metanol al 10% que contenía hidróxido de amonio al 0,2% en cloruro de metileno. El producto recuperado se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, formando un producto puro. El producto puro se cristalizó usando una mezcla de EtOAc, etanol, éter y hexano, obteniendo 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-3,5-difluoro-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (640 mg, 17%), p.f. 163-165 °C; EM m/z 342 (M + H).

Ejemplo 190**(R)-6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona****25 Ejemplo 191****(S)-6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

El Ejemplo Racémico 189 (660 mg) se separó en dos enantiómeros por cromatografía quiral usando chiralPak y dietilamina al 0,1% en metanol.

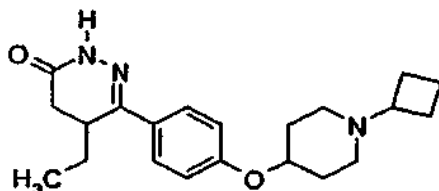
30 Ejemplo 190: *R*(-)-6-[4-(ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona, p.f. 188-190 °C, EM

m/z 342 (M + H), Hg 365 = -29,2, Conc. ~0,1 g/ml.

Ejemplo 191: S(+)-6-[4-(ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona, p.f. 188-190 °C, EM m/z 342 (M + H), Hg 365 = +30,5, Conc. ~0,1 g/ml).

Ejemplo 192

5



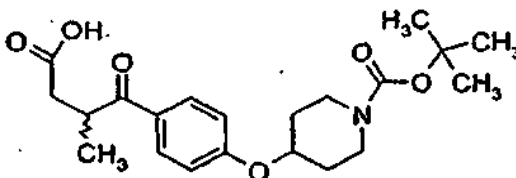
El Ejemplo 192 se sintetizó a partir de 1-(4-metoxifenil)butan-1-ona usando los procedimientos para el ejemplo 189; P.f. 152-154 °C; EM m/z 356 (M + H).

Ejemplo 193

10

6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-metil-2-piridin-2-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

Etapa 1



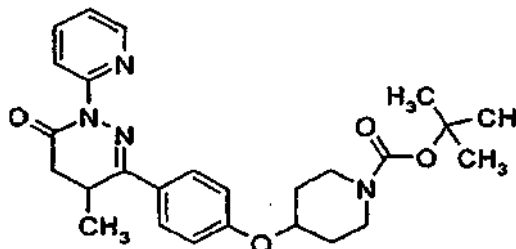
éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-Carboxi-2-metil-propionil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico

15

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-etoxicarbonil-2-metil-propionil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 189 etapa 2) (5,7 g, 14 mmol) y NaOH 1 N (18 ml) en metanol se calentó a 65 °C durante 1 h. El metanol se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua y después se enfrió a 0 °C. La fase acuosa se neutralizó cuidadosamente con ácido cítrico y se extrajo dos veces con cloruro de metileno, obteniendo un éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-carboxi-2-metil-propionil)fenoxi]-piperidin-1-carboxílico en bruto (4,3 g, 81%), EM m/z 390 (M - 1)

Etapa 2

20



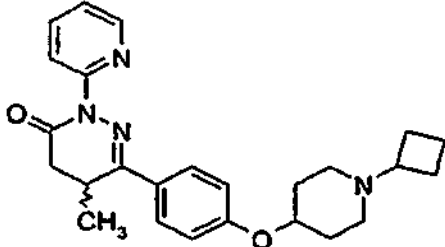
Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-metil-6-oxo-1-piridin-2-il-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico

25

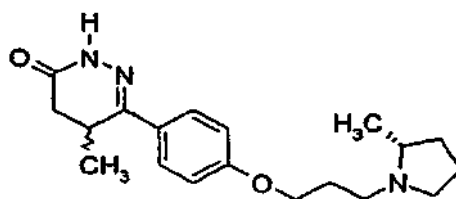
Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-carboxi-2-metil-propionil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (4,3 g, 11 mmol) y 2-hidrazinopiridina (1,5 g, 14 mmol) en isopropanol (45 ml) se calentó en un reactor para microondas (300 vatios) a 160 °C durante 150 min. El isopropanol se evaporó a presión reducida y se trituró con éter (150 ml),

obteniendo un sólido de color naranja (3 g). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ISCO (columna de 80 g de gel de sílice) usando metanol del 1,5 al 3,5% en cloruro de metileno, obteniendo éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-metil-6-oxo-1-piridin-2-il-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (0,3 g), p.f. 164-166 °C, EM m/z 465 (M + H).

- 5 El Ejemplo 193 se sintetizó usando el producto de la etapa 2 y los procedimientos que se han descrito para el ejemplo 189 etapa 4 y etapa 5.

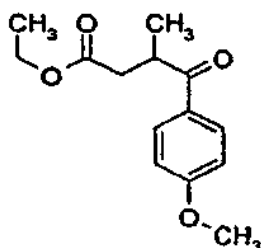
Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
193	 <p>6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-metil-2-piridin-2-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	143-5 HCl	419 (M + H)

Ejemplo 194



- 10 **5-Metil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

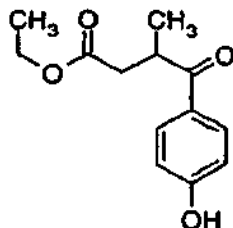
Etapas 1



éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-4-oxo-butírico

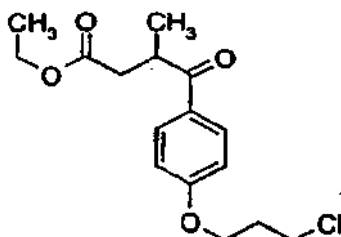
- 15 Una solución de 4-metoxipropiofenona (24 g, 140 mmol) en tetrahidrofurano (220 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (solución 2 M en THF) (126 ml, 248 mmol) y se calentó a ta durante 30 min. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadió gota a gota bromoacetato de etilo (18 ml, 161 mmol), se calentó a ta durante 30 min y después se inactivó con HCl de ácido acuoso 1 M a 0 °C. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, dando éster etílico del ácido 4-(4-metoxifenil)-3-metil-4-oxobutírico (44 g), EM m/z 205 (M - 45)
- 20

Etapa 2

**éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-4-oxo-butírico**

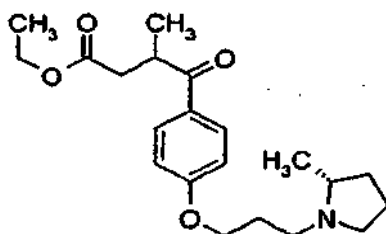
- 5 Una mezcla de éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-4-oxo-butírico en bruto (44 g, 175,8 mmol), ácido acético (300 ml) y HBr acuoso al 48% (150 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 10 h. La reacción se enfrió a ta, se concentró a presión reducida, después se repartió entre cloruro de metileno y agua, y la fase acuosa se extrajo tres veces con cloruro de metileno y se concentró, proporcionando un material en bruto. El material en bruto se disolvió en etanol (125 ml), se añadió amberlyst y después se calentó a 85 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celite a ta, el filtrado se concentró a presión reducida y después se repartió entre agua y
- 10 cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno, formando un producto en bruto y el producto en bruto se purificó por cromatografía ISCO (columna de 330 g de gel de sílice) usando EtOAc del 20 al 30% en hexano, obteniendo una mezcla (19 g) de éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-4-oxo-butírico (EM m/z 235 (M - H) y p-hidroxipropiofenona. La mezcla se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 3



- 15
- éster etílico del ácido 4-[4-(3-cloro-propoxi)-fenil]-3-metil-4-oxo-butírico**
- Una mezcla de éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-4-oxo-butírico (12,5 g, 52,9 mmol), 1-bromo-3-cloropropano (11,3 ml, 114,6 mmol) y K₂CO₃ (21,9 g, 159 mmol) en acetona (200 ml) se agitó a 60 °C durante 15 h: La reacción se enfrió a TA y se filtró sobre celite, y el filtrado se evaporó a presión reducida, dando un residuo en bruto. El residuo en bruto se repartió entre cloruro de metileno y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, proporcionando un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ISCO (330 g) usando EtOAc al 15% en hexano, produciendo éster etílico del ácido 4-[4-(3-cloropropoxi)-fenil]-3-metil-4-oxo-butírico (9,7 g, 56%), EM m/z 267 (M - 45)
- 20

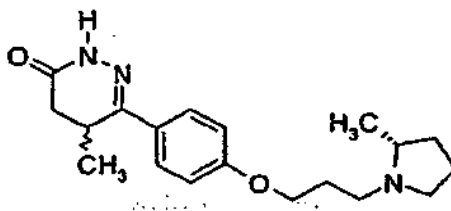
25 Etapa 4

**éster etílico del ácido 3-metil-4-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-oxo-butírico**

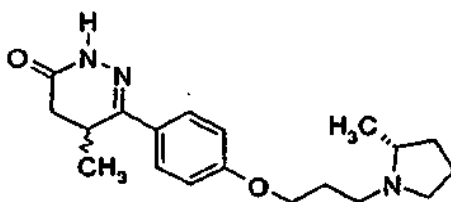
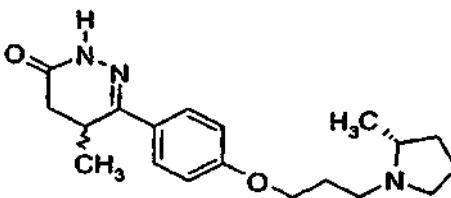
- Una mezcla de éster etílico del ácido 4-[4-(3-cloro-propoxi)-fenil]-3-metil-4-oxo-butírico (7 g, 22 mmol), K₂CO₃ (9,3 g, 67 mmol), NaI (330 mg, 2,2 mmol) y bencenosulfonato de (R)-metilpirrolidinio (11 g, 47 mmol) en CH₃CN (160 ml) se calentó en una atmósfera de argón a 80 °C durante 36 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, proporcionando un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO (columna de 80 g de gel de sílice) usando metanol del 2% al 9% en cloruro de
- 30

metileno a metanol al 10% que contenía 2,5 ml de hidróxido de amonio en cloruro de metileno, proporcionando un producto puro. El producto puro se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, dando éster etílico del ácido 3-metil-4-{4-R-2-metil-pirrolidin-1-il}-propoxi]-fenil}-4-oxo-butírico (8,39 g, rendimiento cuantitativo), EM m/z 362 (M + H).

5 Etapa 5

**5-Metil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

Una mezcla de éster etílico del ácido 3-metil-4-{4-R-2-metil-pirrolidin-1-il}-propoxi]-fenil}-4-oxo-butírico (8,39 g, 23,2 mmol) e hidrazina monohidrato (5 ml, 100 mmol) en isopropanol se calentó a 100 °C durante 36 h. El isopropanol se evaporó a presión reducida, se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron, proporcionando un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ISCO (80 g) usando metanol del 2 al 10% en cloruro de metileno a metanol al 10% que contenía 4 ml de hidróxido de amonio en cloruro de metileno, proporcionando un producto puro. El producto puro se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, dando 5-metil-6-[4-[3-R-2-metil-pirrolidin-1-il)propoxi]-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (6,1 g, pureza l 80%, >95%). El producto se disolvió en una mezcla de etanol y acetato de etilo y HCl 1 M (18 ml) en éter se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron etanol recién preparado y acetato de etilo, se concentraron al vacío, se disolvieron de nuevo en etanol y se añadieron lentamente acetato de etilo, éter y hexano. Después de agitar durante 15 min a TA, el sólido se separó, el sólido se filtró, se lavó con éter y se secó a 85 °C en un ChemDry durante 15 h, proporcionando el HCl del ejemplo 194 en forma de un sólido de color blanquecino (5,8 g), p.f. 169-171 °C, EM m/z 330 (M + H).

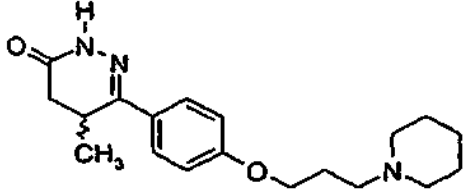
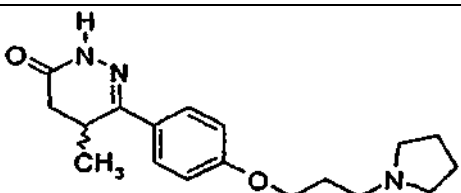
Ejemplo 195**5-Metil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona****Ejemplo 196****5-Metil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

El ejemplo racémico 194 (5,8 g) se separó en dos diastereómeros usando chiralCel y dietilamina al 0,1% en metanol.

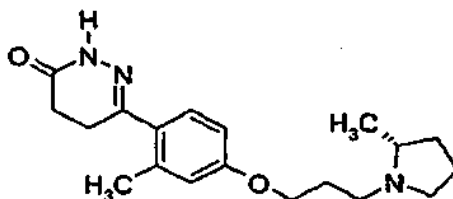
Ejemplo 195: 5-metil-6-[4-[3-(R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona HCl (2,4 g), p.f. 149-151 °C, EM m/z 367 (M + H).

Ejemplo 196: 5-metil-6-[4-[3-(S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona HCl (2,6 g), p.f. 189-191 °C, EM m/z 367 (M + H)

El Ejemplo 197 (racémico) y el ejemplo 198 (racémico) se sintetizaron en forma de sales HCl usando los procedimientos que se han descrito para el ejemplo 194.

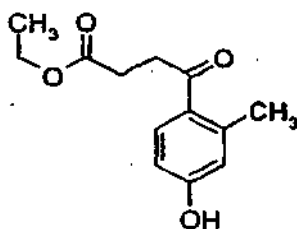
Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
197	 <p>5-Metil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	223-225 HCl	330 (M + H)
198	 <p>5-Metil-6-[4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona</p>	161-163 HCl	316 (M + H)

Ejemplo 199



6-((R)-2-Metil-4-[3-{2-metil-pirrolidin-1-il}-propoxi]-fenil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

5 Etapa 1

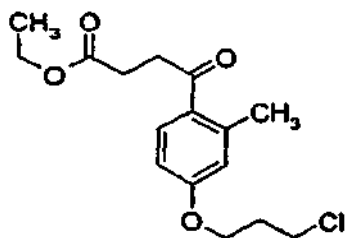


éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-oxo-butírico

Una mezcla de ácido 4-(4-metoxi-2-metil-fenil)-4-oxo-butírico (2 g, 9 mmol), ácido acético (30 ml) y HBr acuoso al 48% (10 ml) se calentó a 130 °C durante 5,5 h. La reacción se enfrió a ta, se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente dos veces con benceno, dando un residuo en bruto. El residuo en bruto se disolvió en etanol (25 ml), se añadió amberlyst y después se calentó a 90 °C durante 18 h. La reacción se filtró sobre celite, se evaporó etanol a presión reducida, después se inactivó con agua y se extrajo dos veces con cloruro de metileno, obteniendo éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-oxo-butírico (1,6 g, 75%). El material en bruto se usó para la siguiente reacción sin purificación.

15

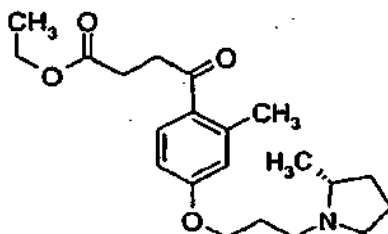
Etapa 2



éster etílico del ácido 4-[4-(3-cloro-propoxi)-2-metil-fenil]-4-oxo-butírico

- 5 Se preparó éster etílico del ácido 4-[4-(3-cloro-propoxi)-2-metil-fenil]-4-oxo-butírico a partir de éster etílico del ácido 4-(4-hidroxí-2-metil-fenil)-4-oxo-butírico de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del ejemplo 184 EM m/z 267 (M - 45).

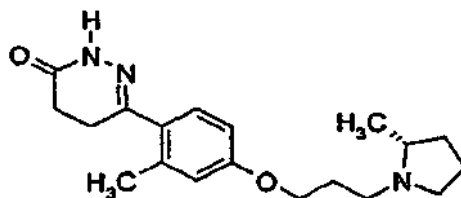
Etapa 3



éster etílico del ácido 4-[2-metil-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4-oxo-butírico

- 10 Se preparó éster etílico del ácido 4-[2-metil-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4-oxo-butírico (0,28 g, 67%) a partir de éster etílico del ácido 4-[4-(3-cloro-propoxi)-2-metilfenil]-4-oxo-butírico (0,36 g, 1,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del ejemplo 184; EM m/z 362 (M + H).

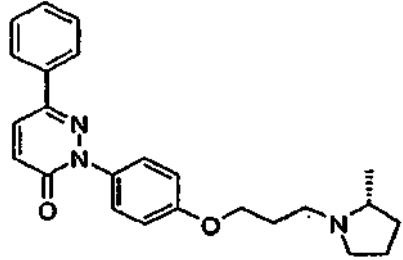
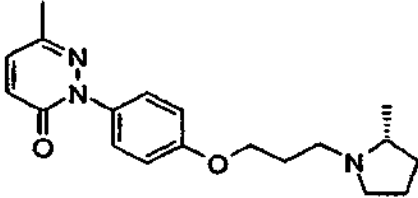
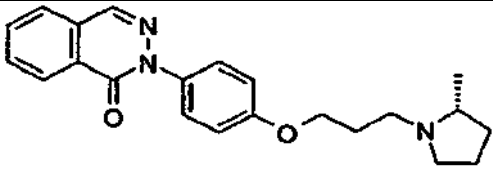
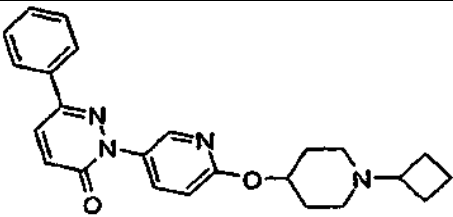
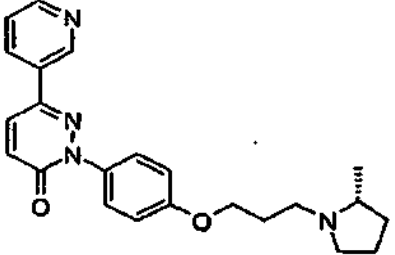
Etapa 4



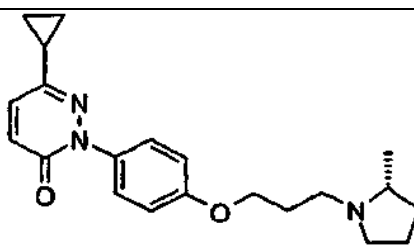
- 15 **6-((R)-2-Metil-4-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

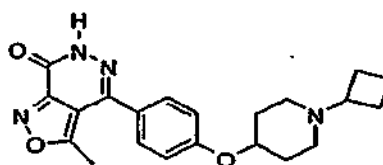
Se preparó 6-(R)-2-metil-4-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona a partir de éster etílico del ácido 4-[4-(3-cloro-propoxi)-2-metil-fenil]-4-oxo-butírico (0,28 g, 0,77 mmol) de acuerdo con el procedimiento de la etapa 5 del HCl del ejemplo 184; P.f. 121-123 °C; EM m/z = 330 (M + H).

- 20 Los Ejemplos 200-204 se sintetizaron usando procedimientos de acoplamiento con Cu (0) de acuerdo con el Ejemplo 21 o CuI/dioxano/1,2-diaminociclohexano/Cs₂CO₃ y partiendo con R-1-[3-(4-bromo-fenoxi)propil]-2-metil-pirrolidina o éster terc-butílico del ácido 4-(5-bromopiridin-2-iloxi)-piperidin-1-carboxílico.

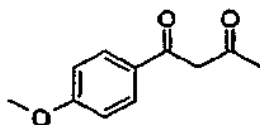
Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
200	 <p data-bbox="363 678 1155 712">2-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-fenil-2H-piridazin-3-ona</p>	86-9	390 (M + H)
201	 <p data-bbox="363 958 1155 992">6-Metil-2-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	168-70 fumarato	328 (M + H)
202	 <p data-bbox="408 1211 1107 1245">2-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona</p>	70-3	364 (M + H)
203	 <p data-bbox="379 1503 1139 1536">2-{6-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il}-6-fenil-2H-piridazin-3-ona</p>	155-9 fumarato	403 (M + H)
204	 <p data-bbox="336 1845 1187 1879">2-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-piridin-3-il-2H-piridazin-3-ona</p>	87-90	391 (M + H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
262	 <p>6-Ciclopropil-2-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxil]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	51-55 fumarato	354 (M + 1)

Ejemplo 2055 **4-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-metil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona**

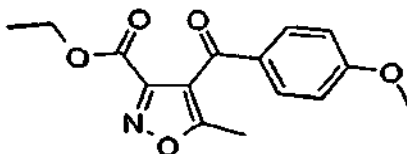
Etapa 1

**1-(4-Metoxi-fenil)-butano-1,3-diona**

10 A 9,80 ml de acetato de etilo (100 mmol) en 40 ml de THF seco a temperatura ambiente se le añadieron 2,0 g de hidruro sódico al 60% (49,9 mmol), 7,50 g de 4'-metoxiacetofenona (49,9 mmol), 100,0 mg de 18-corona-6 (0,40 mmol) y 2 gotas de etanol. Después de 30 minutos, la reacción se calentó a reflujo durante 1 h, y después se añadieron 100 ml de THF seco. Después de una 1 h más, se añadieron 30 ml de THF. Después de 1 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron 25 ml de ácido sulfúrico acuoso al 10%. El producto se extrajo con éter dietílico. Los extractos de éter se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por

15 cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 4:1 de hexano:acetato de etilo, dando 5,8 g de 1-(4-metoxifenil)butano-1,3-diona que contenía material de partida al 30% (a través de RMN ¹H con un rendimiento del 42%).

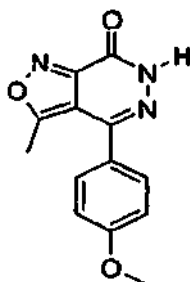
Etapa 2

20 **éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-benzoil)-5-metil-isoxazol-3-carboxílico**

25 A 7,04 ml de etóxido sódico al 21% en etanol (18,8 mmol) en 60 ml de etanol a 0 °C se le añadieron gota a gota 4,70 g de 1-(4-metoxifenil)butano-1,3-diona (17,1 mmol) en 60 ml de etanol durante 24 minutos. Después de 30 min, se añadió gota a gota una solución de 2,59 g de cloro-(hidroximino)acetato de etilo (17,1 mmol) en 30 ml de etanol durante 6 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente lentamente. Cuando el análisis por TLC indicó que la reacción se había completado, la reacción se concentró al vacío. Se añadieron agua y NaHCO₃ saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 8:1 de hexano:acetato de etilo, dando éster etílico del ácido 4-(4-metoxibenzoil)-5-metilisoxazol-3-carboxílico que se secó

durante una noche a alto vacío, dando 3,74 g (71,8%).

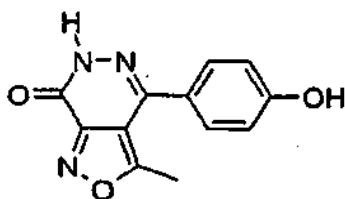
Etapa 3.



4-(4-Metoxifenil)-3-metil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

- 5 Una solución de 2,47 g de éster etílico del ácido 4-(4-metoxibenzoil)-5-metilisoxazol-3-carboxílico (8,54 mmol) y 0,598 ml de hidrazina monohidrato (12,0 mmol) en 18,4 ml de etanol se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La reacción heterogénea se enfrió en un baño de hielo, después se retiró por filtración el sólido de color blanco, lavándolo con etanol frío y después éter dietílico. Se secó a alto vacío, dando 2,06 g (92%) de 4-(4-metoxifenil)-3-metil-6h-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona.

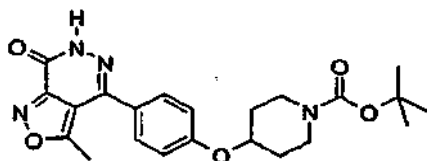
10 Etapa 4



4-(4-Hidroxi-fenil)-3-metil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

- 15 A 1,05 g de 4-(4-metoxifenil)-3-metil-6 h-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (4,08 mmol) en 15 ml de DMF seca se le añadieron 1,03 g de etanotiolato sódico en 15 ml de DMF seca a temperatura ambiente. Después, la reacción se calentó a 100 °C durante 2,5 h. Se añadieron agua y HCl 1 M hasta que se volvió ácida. Se extrajo el producto con éter dietílico, se secaron los extractos con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 95:5 de diclorometano:metanol, dando 533 mg de 4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-6 h-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona; P.f. 268-276 °C; EM m/z 216 (M-N₂ + H).

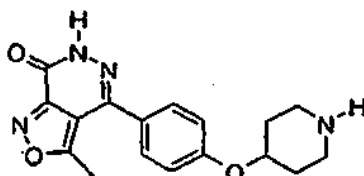
Etapa 5



- 20 **Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-isoxazolo[3,4-d]piridazin-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico**

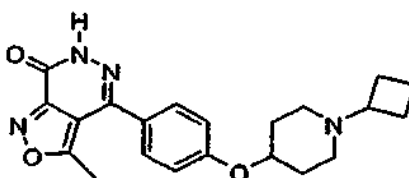
- 25 A una solución de 805 mg de trifenilfosfina (3,07 mmol) en 10 ml de THF seco a 0 °C se le añadieron 1,30 ml de dietilazodicarboxilato al 40% p/p en tolueno (8,26 mmol). Después de 15 min, se añadieron gota a gota una solución de 524 mg de 4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-6 h-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (2,05 mmol) y 494 mg de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico (2,46 mmol) en 18 ml de THF seco. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 14 h, se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 de hexano:acetato de etilo, dando 985 mg de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidroisoxazol[3,4-d]piridazin-4-il)fenoxi]piperidin-1-carboxílico al 65,4%.
- 30

Etapa 6

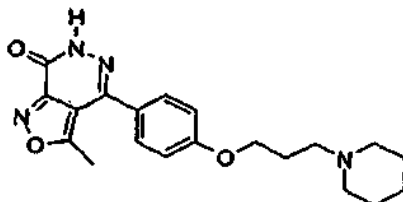
Ejemplo 206**3-Metil-4-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona**

- 5 A 980 mg de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidroisoxazolo[3,4-d]piridazin-4-il)fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (1,3 mmol) en 20 ml de diclorometano se le añadió 1,0 ml de ácido trifluoroacético (13 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadieron 0,5 ml más de ácido trifluoroacético. La reacción se concentró al vacío según se controló por TLC y se concentró y se trituró con éter dietílico, dando 375 mg (puro al 98%) (rendimiento del 63%) del ejemplo 206 en forma de un sólido de color blanquecino, sal TFA 3-metil-4-[4-(piperidin-4-iloxi)fenil]-6 h-isoxazolo-[3,4-d]piridazin-7-ona. P.f. 283-239 °C; EM m/z 299 (M-N₂ + H).

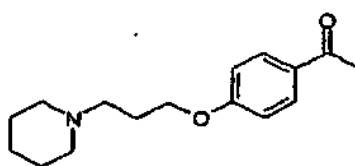
Etapa 7

Ejemplo 205**4-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-metil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona**

- 15 A 369 mg del Ejemplo 206 (3-metil-4-[4-(piperidin-4-iloxi)fenil]-6 h-isoxazolo-[3,4-d]piridazin-7-ona, sal del ácido trifluoroacético) (0,838 mmol) y 84 µl de ácido acético (1,5 mmol) en 6 ml de metanol seco y 2 ml de DMF seca a 0 °C se le añadieron 260 mg de cianoborohidruro sódico (4,2 mmol) y después 190 µl de ciclobutanona (2,5 mmol). La reacción se calentó a 60 °C. Después de 1 h, la reacción se completó según se determinó por CL/EM y se concentró al vacío. Se añadieron agua y Na₂CO₃ 2 M, y el producto se extrajo con diclorometano. Los extractos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 500:15:10 de diclorometano:metanol:amoniaco 7 N en metanol, dando un aceite incoloro que se concentró de nuevo al vacío con éter dietílico. Se añadió éter dietílico y después de un periodo de reposo, se formó un sólido de color blanco que se trituró con éter, produciendo 56 mg (17%) del ejemplo 205 P.f. 182,5-184,0 °C; EM m/z 353 (M-N₂ + H).

Ejemplo 207**3-Metil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona**

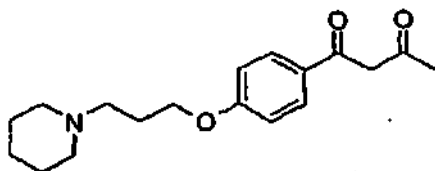
Etapa 1



30

Una mezcla de 5,97 g de 4'-hidroxiacetofenona (43,8 mmol), 13,0 g de clorhidrato de 1-(3-cloropropil)-piperidina (65,8 mmol), 12,70 g de carbonato potásico (91,89 mmol) y 3,28 g de yoduro sódico (21,9 mmol) en 100 ml de acetona seca se agitó a la temperatura de reflujo. Después de 1,5 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. Se añadió acetato de etilo y el sólido de color blanco que quedó se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo y después 400:20:10 de acetato de etilo:amoníaco 7 N en metanol:metanol, produciendo 583 mg de 1-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]etanona en forma de un aceite. EM m/z 265 (M + H).

Etapa 2



10

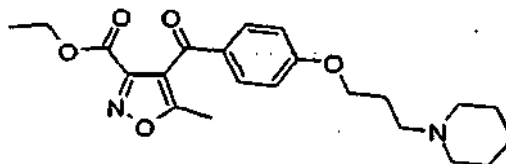
1-[4-(3-Piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-butano-1,3-diona

15

20

A 430 μ l de acetato de etilo (4,4 mmol) en 10 ml de THF seco a temperatura ambiente se le añadieron 180 mg de hidruro sódico al 60% (4,4 mmol), 15,0 mg de 18-corona-6 (0,0568 mmol), 2 gotas de etanol, y después 578 mg (2,212 mmol) de 1-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]etanona en 10 ml de THF seco. Después de 30 min, la reacción se calentó a reflujo. Se añadieron 18 ml más de THF seco después de 1,5 horas para reducir la viscosidad de la reacción. Después de 2 horas más, a la reacción se le añadieron 0,50 ml de HCl ac. 12,1 M y la reacción se concentró al vacío. Se añadió agua y NaHCO_3 saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 500:20:12 de diclorometano:metanol:amoníaco 7 N en metanol, dando un aceite de color amarillo que solidificó, dando 450 mg (66%) de 1-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-fenil]butano-1,3-diona en forma de un sólido de color amarillo; P.f. 43,0-45,5 $^\circ\text{C}$; EM m/z 304 (M + H).

Etapa 3



éster etílico del ácido 5-metil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-benzoil]-isoxazol-3-carboxílico

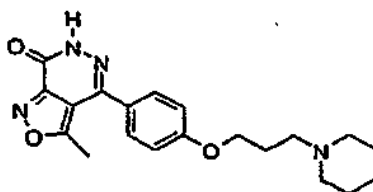
25

30

A 597 μ l de etóxido sódico al 21% en etanol (1,595 mmol) en 4 ml de etanol a 0 $^\circ\text{C}$ se le añadieron gota a gota 440 mg de 1-(4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]butano-1,3-diona (1,45 mmol) en 5,5 ml de etanol. Después de 30 min, se añadió gota a gota una solución de 220 mg de cloro(hidroximino)acetato de etilo (1,45 mmol) en 3 ml de etanol. La reacción se calentó a temperatura ambiente lentamente. Después de 19,5 h, la reacción se concentró al vacío. Se añadieron agua y NaHCO_3 saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 500:15:10 de diclorometano:metanol:amoníaco 7 N en metanol, dando 300 mg (50%) de un aceite de color dorado que se determinó que era éster etílico del ácido 5-metil-4-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzoil]-isoxazol-3-carboxílico; EM m/z 401 (M + H).

Etapa 4

Ejemplo 207



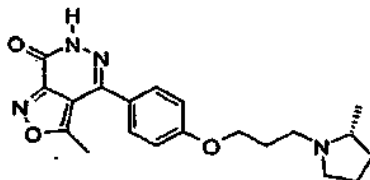
35

3-Metil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

A 291,3 mg de éster etílico del ácido 5-metil-4-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzoil]isoxazol-3-carboxílico (0,7057 mmol) en 1,54 ml de etanol a temperatura ambiente se le añadieron 49,4 μ l de hidrazina monohidrato (0,988 mmol). Después de 21 h, la reacción heterogénea se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$ y se filtró. El sólido de color blanco se lavó con etanol

frío, después con éter dietílico y se secó a 65 °C a alto vacío. Rendimiento de 120 mg (46%) de un sólido de color blanco P.f. 178-9; EM m/z 369 (M + H).

Ejemplo 208



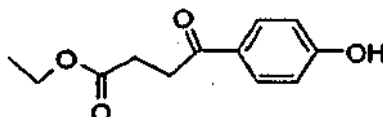
5 3-Metil-4-{4-[3-{{R}}-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

El Ejemplo 208 se preparó usando los procedimientos que se han descrito para el ejemplo 207; P.f. 169-70 °C; EM m/z 369 (M + H).

Ejemplo 178

Procedimiento B

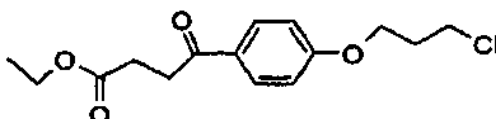
10 Etapa 1



éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-4-oxo-butírico

15 En un matraz de fondo redondo de 1 l, se calentaron a reflujo ácido 4-(4-metoxifenil)-4-oxo-butírico (25 g, 106 mmol) en HBr al 48% (125 ml) y ácido acético (250 ml) durante 18 h. La reacción se enfrió ligeramente y se añadió etanol (250 ml). El disolvente se concentró al vacío. Se añadió más cantidad de etanol (100 ml) y el disolvente se concentró de nuevo al vacío. El aceite resultante se cristalizó en acetato de etilo/hexanos, produciendo 8,65 g (37%). EM m/z = 223 (M + H).

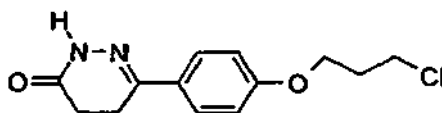
Etapa 2



20 éster etílico del ácido 4-{4-(3-cloro-propoxi)-fenil}-4-oxo-butírico

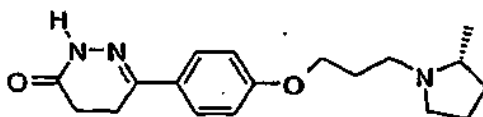
25 En un matraz de fondo redondo de 1 l, se calentaron éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-4-oxo-butírico (8,65 g, 39,0 mmol), 1-bromo-3-cloro-propano (6,1 g, 61,0 mmol) y carbonato potásico (9,3 g, 67,1 mmol) en acetonitrilo (300 ml) a reflujo durante 14 h. La reacción se enfrió y el disolvente se concentró al vacío. La suspensión se repartió entre cloruro de metileno y agua, se separó y se secó sobre MgSO₄. La purificación con cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (3:1) produjo 7,9 g (68%). EM m/z 299 (M + H).

Etapa 3



6-[4-(3-Cloro-propoxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

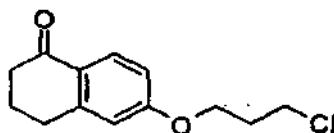
30 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se calentaron a reflujo éster etílico del ácido 4-[4-(3-cloro-propoxi)-fenil]-4-oxo-butírico (7,85 g, 26,3 mmol) e hidrazina monohidrato (2,55 ml, 52,7 mmol) en isopropanol (200 ml) durante 14 h. La reacción se enfrió y el disolvente se concentró al vacío. La purificación con cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95:5) produjo 5,2 g (74%). EM m/z 267 (M + H).

Ejemplo 178 Etapa 4**6-[4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se calentaron a reflujo 6-[4-(3-cloro-propoxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (5,2 g, 19,5 mmol), bencenosulfonato de (R)-2-metil-pirrolidinio (9,5 g, 39,0 mmol), carbonato potásico (10,8 g, 78,0 mmol) y yoduro potásico (200 mg, 1,2 mmol) en acetonitrilo (300 ml) durante 14 h. La reacción se enfrió y el disolvente se concentró al vacío. La suspensión se repartió entre cloruro de metileno y agua y después se lavó tres veces con agua. Los extractos orgánicos se extrajeron tres veces con una solución al 3% de ácido cítrico. Las fases acuosas combinadas se basificaron con una solución sat. de NaHCO₃, se extrajo con cloruro de metileno y después se secó sobre MgSO₄. Se añadió HCl etéreo y los disolventes se redujeron al vacío. La cristalización en MeOH/Et₂O produjo 3,17 g (46%). P.f. 221-223 °C. EM m/z 316 (M + H).

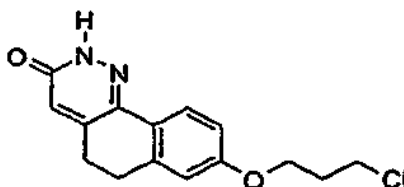
Ejemplo 209

Etapa 1

**6-(3-Cloro-propoxi)-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona**

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se calentaron a reflujo 6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (10 g, 61,0 mmol), 1-bromo-3-cloro-propano (9,6 g, 61,0 mmol), y carbonato potásico (9,3 g, 67,1 mmol) en acetonitrilo (300 ml) durante 14 h. La reacción se enfrió y el disolvente se concentró al vacío. La suspensión se repartió entre cloruro de metileno y agua, se separó, se secó sobre MgSO₄. La purificación con cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (3:1) produjo 10,6 g (73%). P.f. 85-87 °C. EM m/z 239 (M + H).

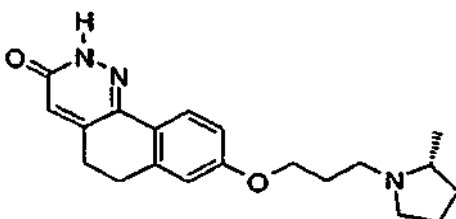
Etapa 2

**8-(3-Cloro-propoxi)-5,6-dihidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ona**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se calentaron a reflujo 6-(3-cloro-propoxi)-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (1 g, 4,2 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (387 mg, 4,2 mmol), en ácido acético (10 ml) durante 6 h. La reacción se enfrió, se añadió hidrazina monohidrato (0,41 ml, 8,4 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 14 h. La reacción se enfrió y el disolvente se concentró al vacío. La suspensión se repartió entre cloruro de metileno y agua, se separó, se secó sobre MgSO₄. La purificación con cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95:5) produjo 620 mg (51%). EM m/z 291 (M + H).

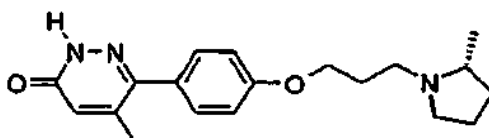
Ejemplo 209

Etapa 3

**8-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-5,6-dihidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ona**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se calentaron a reflujo 8-(3-cloro-propoxi)-5,6-dihidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ona (600 mg, 2,1 mmol), bencenosulfonato de (R)-2-metil-pirrolidinio (1,02 g, 4,2 mmol), carbonato potásico (1,14 g, 8,3 mmol) y yoduro potásico (10 mg, 0,06 mmol) en acetonitrilo (60 ml) durante 14 h. La reacción se enfrió y el disolvente se concentró al vacío. La suspensión se repartió entre cloruro de metileno y agua, y después se lavó tres veces con agua. Los extractos orgánicos se extrajeron tres veces con una solución al 3% de ácido cítrico. Las fases acuosas combinadas se basificaron con una solución sat. de NaHCO₃, se extrajeron con cloruro de metileno, y después se secaron sobre MgSO₄. Se añadió HCl etéreo y los disolventes se redujeron al vacío. La cristalización en MeOH/Et₂O produjo 85 mg (11%). P.f. 289-292 °C. EM m/z 340 (M + H).

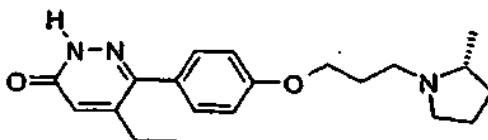
Ejemplo 210



10 **5-Metil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona**

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 209: P.f. 253-255 °C. EM m/z = 328 (M + H).

Ejemplo 211

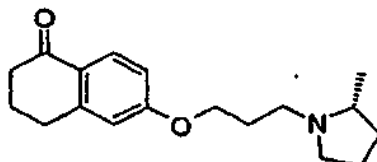


15 **5-Etil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona**

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 209: P.f. 272-275 °C. EM m/z = 342 (M + H).

Ejemplo 212

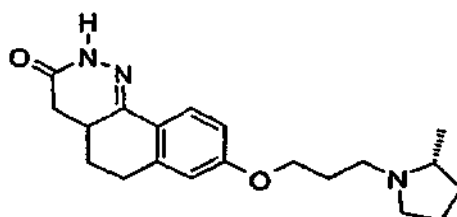
Etapa 1



20 **6-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona**

En un matraz de fondo redondo de 1 l, se calentaron a reflujo 6-(3-cloro-propoxi)-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (10,0 g, 41,9 mmol), bencenosulfonato de (R)-2-metil-pirrolidinio (13,15 g, 84,0 mmol), carbonato potásico (23,15 g, 168 mmol) y yoduro potásico (100 mg, 0,6 mmol) en acetonitrilo (600 ml) durante 14 h. La reacción se enfrió y el disolvente se concentró al vacío. La suspensión se repartió entre cloruro de metileno y agua y después se lavó tres veces con agua. Los extractos orgánicos se extrajeron tres veces con una solución al 3% de ácido cítrico. Las fases acuosas combinadas se basificaron con una sol. NaHCO₃ sat., se extrajo con cloruro de metileno y después se secó sobre MgSO₄. Se añadió HCl etéreo y los disolventes se redujeron al vacío. La cristalización en MeOH/Et₂O produjo 8,75 g (65%). P.f. 183-185 °C. EM m/z = 288 (M + H).

Ejemplo 212 etapa 2



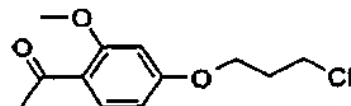
30 **8-[3-(2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-4,4a,5,6-tetrahidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ona**

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se calentaron a reflujo 6-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-3,4-dihidro-

2H-naftalen-1-ona (3,0 g, 9,3 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (1,28 g, 13,9 mmol), en ácido acético (60 ml) durante 3 h. La reacción se enfrió, se añadió polvo de cinc (1,21 g, 18,5 mmol), y la reacción se calentó a reflujo durante 14 h. La reacción se enfrió y se diluyó con agua (120 ml). La mezcla se basificó a pH 8 con NH₄OH y después se añadió hidrazina monohidrato (0,93 ml, 18,5 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió, se basificó de nuevo con NaHCO₃ y después se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, y después se añadió HCl etéreo. Los disolventes se retiraron al vacío y el producto se cristalizó con Me-OH/éter, produciendo 1,16 g (33%). P.f. 193-195 °C. EM m/z 342 (M + H).

Ejemplo 213

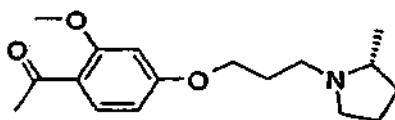
Etapa 1



1-[4-(3-Cloro-propoxi)-2-metoxi-fenil]-etanona

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se calentaron a reflujo 1-(4-hidroxi-2-metoxi-fenil)etanona (5,0 g, 30,0 mmol), 1-bromo-3-cloro-propano (3,27 ml, 33,1 mmol) y carbonato potásico (4,75 g, 33,1 mmol) en acetonitrilo (100 ml) durante 14 h. La reacción se enfrió y el disolvente se concentró al vacío. La suspensión se repartió entre cloruro de metileno y agua, se separó y se secó sobre MgSO₄. La purificación con cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (3:1) produjo 6,18 g (85%). P.f. 51-53 °C. EM m/z 243 (M + H).

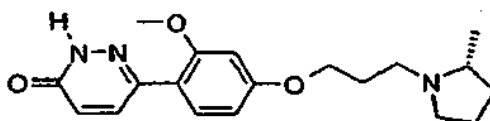
Etapa 2



1-{2-Metoxi-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-etanona

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se calentaron a reflujo 1-[4-(3-cloro-propoxi)-2-metoxi-fenil]-etanona (6,18 g, 25,5 mmol), bencenosulfonato de (R)-2-metil-pirrolidinio (12,4 g, 50,9 mmol), carbonato potásico (14,1 g, 102 mmol) y yoduro potásico (20 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (100 ml) durante 14 h. La reacción se enfrió y el disolvente se concentró al vacío. La suspensión se repartió entre cloruro de metileno y agua y después se lavó tres veces con agua. Los extractos orgánicos se extrajeron tres veces con una solución al 3% de ácido cítrico. Las fases acuosas combinadas se basificaron con una sol. sat. de NaHCO₃, se extrajeron con cloruro de metileno y después se secaron sobre MgSO₄. Los disolventes se retiraron al vacío, produciendo 4,25 g (57%) de un aceite. EM m/z 292 (M + H).

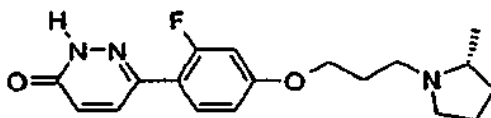
Ejemplo 213 Etapa 3



6-{2-Metoxi-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se calentaron a reflujo 1-(2-metoxi-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil)-etanona (4,24 g, 14,5 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (2,01 g, 21,8 mmol), en ácido acético (20 ml) durante 3 h. La reacción se enfrió y se diluyó con agua (40 ml). La mezcla se basificó a pH 8 con NH₄OH y después se añadió hidrazina monohidrato (1,41 ml, 29,1 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió, se basificó de nuevo con NaHCO₃ y después se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, y después se añadió HCl etéreo. Los disolventes se retiraron al vacío y el producto se cristalizó con Me-OH/éter, produciendo 500 mg (9%). P.f. 182-186 °C. EM m/z 344 (M + H).

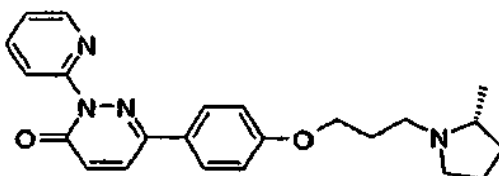
Ejemplo 214



6-{2-Fluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 213: P.f. 220-222 °C. EM m/z 332 (M + H).

Ejemplo 215

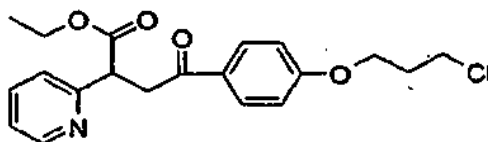


6-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona

- 5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se calentaron a reflujo 6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona (250 mg, 0,71 mmol), 2-bromopiridina (105 μ l, 1,07 mmol), yoduro de cobre (I) (13,6 mg, 0,07 mmol) y carbonato potásico (296 mg, 2,14 mmol) en dimetilformamida (10 ml) durante 14 h. La reacción se enfrió y se añadió agua (20 ml). Los sólidos pegajosos se retiraron por filtración, después se repartieron entre cloruro de metileno y agua, se separaron y se secaron sobre $MgSO_4$. La purificación con cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95:5) produjo 10 mg (2,4%) oil. EM m/z 391 (M + H).

Ejemplo 216

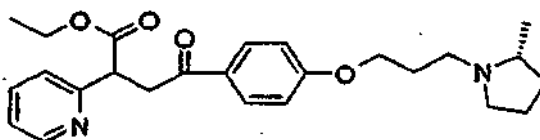
Etapa 1



éster etílico del ácido 4-[4-(3-cloro-propoxi)-fenil]-4-oxo-2-piridin-2-il-butírico

- 15 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se agitaron 2-piridilacetato de etilo (2,0 g, 12,1 mmol) e hidruro sódico al 60% (508 mg, 12,7 mmol) en dimetilformamida (50 ml) durante 1 h. Después, se añadió 2-bromo-1-[4-(3-cloro-propoxi)-fenil]-etanon (3,53 g, 12,1 mmol) en dimetilformamida (50 ml) a través de un embudo de adición por goteo. La reacción se agitó durante 14 h. Se añadió agua (300 ml), los productos orgánicos se extrajeron tres veces con acetato de etilo, y después se secaron sobre $MgSO_4$. La purificación con cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (3:1) produjo 2,8 g (62%) oil. EM m/z 376 (M + H).

Etapa 2

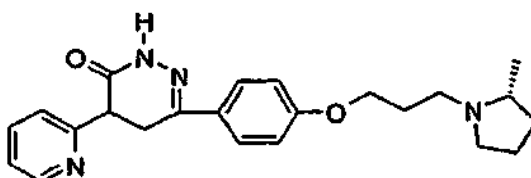


éster etílico del ácido 4-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4-oxo-2-piridin-2-il-butírico

- 25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se calentaron a reflujo éster etílico del ácido 4-[4-(3-cloro-propoxi)-fenil]-4-oxo-2-piridin-2-il-butírico (2,77 g, 7,4 mmol), bencenosulfonato de (R)-2-metilpirrolidinio (3,59 g, 14,7 mmol), carbonato potásico (4,07 g, 29,5 mmol) y yoduro potásico (100 mg, 0,6 mmol) en acetonitrilo (100 ml) durante 14 h. La reacción se enfrió y el disolvente se concentró al vacío. La suspensión se repartió entre cloruro de metileno y agua, y después se lavó 3 veces con agua. Los productos orgánicos se sometieron a cromatografía a través de gel de sílice con eluyente de cloruro de metileno/metanol (95:5). Se añadió HCl etéreo para preparar la sal bis HCl y se produjeron 960 mg (28%) de un sólido amorfo. EM m/z 425 (M + H).

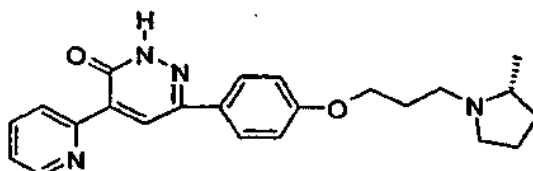
Ejemplo 216

Etapa 3



6-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-piridin-2-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

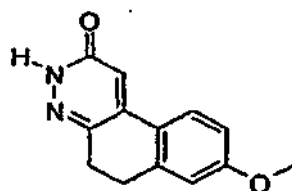
5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se calentaron a reflujo éster etílico del ácido 4-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-oxo-2-piridin-2-il-butírico (950 mg, 1,84 mmol) e hidrazina monohidrato (204 μ l, 4,2 mmol), en ácido acético (20 ml) durante 14 h. La reacción se enfrió y el disolvente se concentró al vacío. La suspensión se repartió entre cloruro de metileno y una sol. de NaHCO₃, se extrajo tres veces y después se secó sobre MgSO₄. La purificación con cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95:5) produjo 250 mg (33%). Se añadió HCl etéreo a una solución de metanol, produciendo cristales. P.f. 231-233 °C. EM m/z 393 (M + H).

Ejemplo 217**10 6-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona**

15 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se calentaron 6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-piridin-2-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (120 mg, 0,31 mmol) y carbonato de cesio (197 mg, 0,62 mmol), en dimetilsulfóxido (3 ml) a 135 °C durante 3 h. La reacción se enfrió, la suspensión se repartió entre cloruro de metileno y agua, se extrajo tres veces y después se secó sobre MgSO₄. La purificación con cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95:5) seguido de la formación de sal HCl produjo 120 mg (33%). P.f. 157-161 °C. EM m/z 391 (M + H).

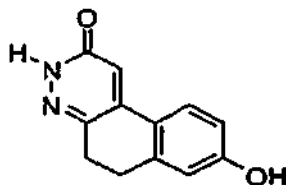
Ejemplo 218

Etapa 1

**20 8-Metoxi-5,6-dihidro-3H-benzo[f]cinnolin-2-ona**

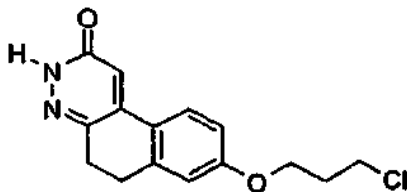
25 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se calentaron a reflujo 6-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (1,0 g, 5,68 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (523 mg, 5,68 mmol), en ácido acético (10 ml) durante 3 h. La reacción se enfrió y se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se basificó a pH 8 con NH₄OH y después se añadió hidrazina monohidrato (0,55 ml, 11,4 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió, se basificó de nuevo con NaHCO₃ y después se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, y los disolventes se retiraron al vacío, produciendo 1,1 g (85%). p.f. dec. 270 °C. EM m/z = 229 (M + H).

Etapa 2

**30 8-Hidroxi-5,6-dihidro-3H-benzo[f]cinnolin-2-ona**

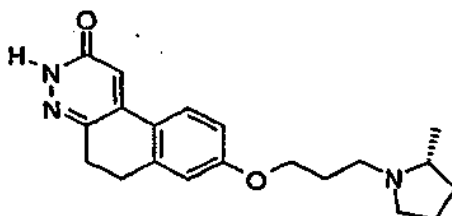
35 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se enfrió 8-metoxi-5,6-dihidro-3H-benzo[f]cinnolin-2-ona (1,05 g, 4,61 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a 0 °C. Se añadió tribromuro de boro (23 ml de una sol. 1 M en cloruro de metileno) y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 4 h. Se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió una sol. sat. de NH₄Cl (23 ml). Los disolventes se retiraron al vacío y se añadió agua. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavó con metanol frío, produciendo 587 mg (59%). P.f. >300 °C. EM m/z 215 (M + H).

Etapa 3



8-(3-Cloro-propoxi)-5,6-dihidro-3H-benzo[f]cinnolin-2-ona

5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se calentaron a reflujo 8-hidroxi-5,6-dihidro-3H-benzo[f]cinnolin-2-ona (575 mg, 2,69 mmol), 1-bromo-3-cloro-propano (0,27 ml, 2,69 mmol) y carbonato potásico (371 mg, 2,69 mmol) en acetonitrilo (20 ml) durante 14 h. La reacción se enfrió y el disolvente se concentró al vacío. La suspensión se repartió entre cloruro de metileno y agua, se separó y se secó sobre MgSO₄. La purificación con cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95:5) produjo 106 mg (14%) en forma de un sólido amorfo. EM m/z 291 (M + H).

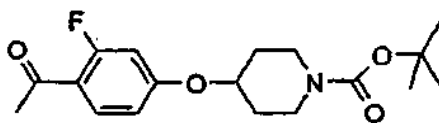
10 **Ejemplo 218.** Etapa 4

8-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-5,6-dihidro-3H-benzo[f]cinnolin-2-ona

15 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se calentaron a reflujo 8-(3-cloro-propoxi)-5,6-dihidro-3H-benzo[f]cinnolin-2-ona (100 mg, 0,34 mmol), bencenosulfonato de (R)-2-metil-pirrolidinio (168 mg, 0,68 mmol), carbonato potásico (190 mg, 1,36 mmol) y yoduro potásico (1 mg, 0,006 mmol) en acetonitrilo (10 ml) durante 14 h. La reacción se enfrió y el disolvente se concentró al vacío. La suspensión se repartió entre cloruro de metileno y agua y después se lavó 3 veces con agua. Los productos orgánicos se sometieron a cromatografía a través de gel de sílice con un eluyente de cloruro de metileno/metanol (95:5), produciendo 10 mg (9%). P.f. 225 °C (desc.). EM m/z 340 (M + H).

Ejemplo 219

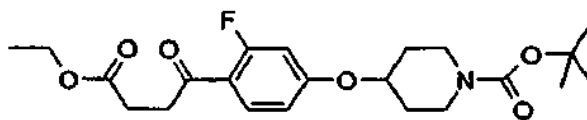
20 Etapa 1



éster terc-butílico del ácido 4-(4-acetil-3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico

25 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se enfriaron azodicarboxilato de dietilo (16,9 g, 97,3 mmol) y trifenilfosfina (25,5 g, 97,3 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) a 0 °C. Se añadieron 1-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-etanona (10,0 g, 64,9 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (15,67 g, 77,9 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente 14 h. Los disolventes se concentraron al vacío y se añadieron cloruro de metileno (100 ml) y hexanos (500 ml). Los sólidos se retiraron por filtración. Las aguas madre se concentraron al vacío y se sometieron a cromatografía a través de gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (7:3) como eluyente, produciendo 17,5 g (80%). P.f. 72-73 °C.

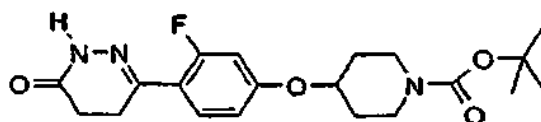
30 Etapa 2



éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-etoxicarbonil-propionil)-3-fluoro-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se enfriaron éster terc-butílico del ácido 4-(4-acetil-3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico (4,0 g, 12 mmol) en tetrahidrofurano (00 ml) a -78 °C. Se añadió diisopropilamida de litio (1,4 g, 13 mmol), se agitó durante 30 min y se calentó a 0 °C. Se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió bromoacetato de etilo (1,4 ml, 13 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se interrumpió con una sol. de NH₄Cl y los disolventes se concentraron al vacío. La reacción se sometió a cromatografía a través de gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (7:3) como eluyente, produciendo 4,10 g (82%) de un aceite.

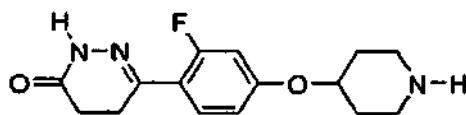
Etapa 3



10 **éster terc-butílico del ácido 4-[3-fluoro-4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico**

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se calentaron a reflujo éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-etoxicarbonil-propionil)-3-fluorofenoxi]-piperidin-1-carboxílico (4,1 g, 9,68 mmol) e hidrazina monohidrato (0,97 ml, 19,4 mmol), en isopropanol (100 ml) durante 14 h. La reacción se enfrió y el disolvente se concentró al vacío. La purificación con cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95:5) produjo 945 mg (25%). P.f. 146-148 °C. EM m/z 392 (M + H).

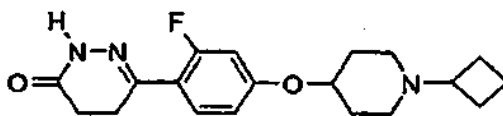
Etapa 4



20 **6-[2-Fluoro-4-(piperidin-4-iloxy)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se agitó éster terc-butílico del ácido 4-[3-fluoro-4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (410 mg, 1,0 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml) durante 2 h. El disolvente se concentró al vacío, produciendo 420 mg (100%) de la sal en forma de un aceite. EM m/z = 292 (M + H).

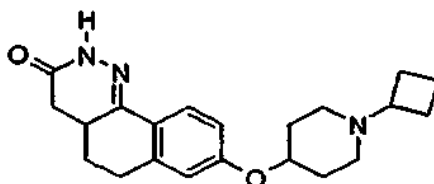
Ejemplo 219. Etapa 5



25 **6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxy)-2-fluoro-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disolvió 6-[2-fluoro-4-(piperidin-4-iloxy)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona de la sal del ácido trifluoroacético (420 mg, 1,0 mmol) en metanol (10 ml), N,N-dimetilformamida (4 ml) y ácido acético (0,4 ml). Se añadieron ciclobutanona (0,23 ml, 3,0 mmol) y después cianoborohidruro sódico (0,32 g, 5,0 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. La reacción se enfrió y se diluyó con cloruro de metileno y una sol. de NaHCO₃ a pH 9. Los extractos orgánicos se extrajeron tres veces y el disolvente se concentró al vacío. La purificación con cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95:5) seguido de la formación de la sal con HCl etéreo produjo 210 mg (54%). P.f. >300 °C. EM m/z 346 (M + H).

Ejemplo 220

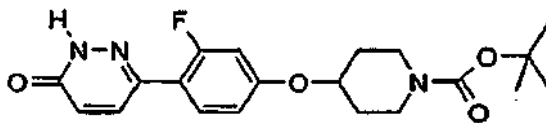


35 **8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxy)-4,4a,5,6-tetrahidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ona**

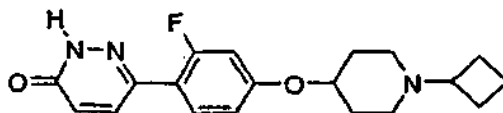
Se siguió el procedimiento del Ejemplo 219: P.f. >300 °C. EM m/z = 354 (M + H).

Ejemplo 221

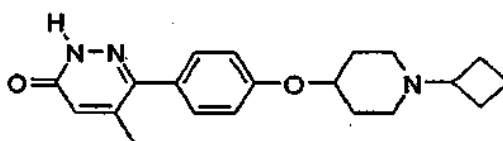
Etapa 1

**éster terc-butílico del ácido 4-[3-fluoro-4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico**

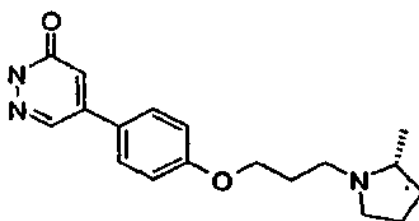
- 5 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se calentaron éster terc-butílico del ácido 4-[3-fluoro-4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (525 mg, 1,34 mmol) y carbonato de cesio (874 mg, 2,68 mmol), en dimetilsulfóxido (5 ml) a 135 °C durante 3 h. La reacción se enfrió y la suspensión se repartió entre cloruro de metileno y el agua se extrajo tres veces y después se secó sobre MgSO₄. La purificación con cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95:5) produjo 500 mg (93%). P.f. 117-119 °C. EM m/z 390 (M + H).

Ejemplo 221 etapa 2**6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-2-fluoro-fenil]-2H-piridazin-3-ona**

Se siguieron las dos etapas finales del Ejemplo 219: P.f. >300 °C. EM m/z 344 (M + H).

15 Ejemplo 222**6-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-metil-2H-piridazin-3-ona**

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 221: P.f. >300 °C. EM m/z 340 (M + H).

Ejemplo 223**5-[4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona**

Etapa 1.

- 25 En un matraz de fondo redondo se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (11,0 g, 50 mmol), 1-bromo-3-cloropropano (9,88 ml, 100 mmol), carbonato potásico (20,7 g, 150 mmol) y acetonitrilo (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró, dando 2-[4-(3-cloro-propoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano en bruto. Este material se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2.

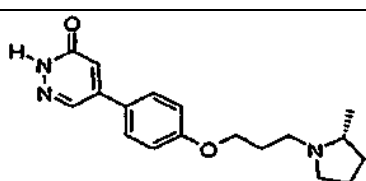
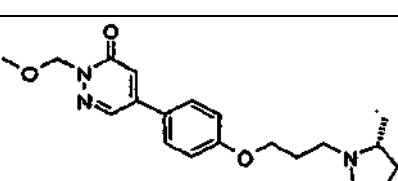
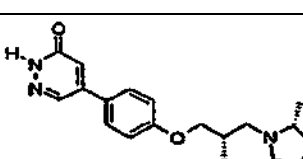
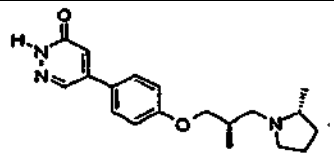
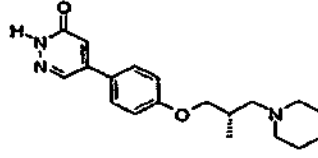
- 30 A un matraz de fondo redondo se le añadieron 2-(4-(3-cloro-propoxi)-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano en bruto, (R)-2-metil-pirrolidina, sal del ácido bencenosulfónico (24,3 g, 100 mmol), yoduro sódico (7,49 g, 50 mmol), carbonato potásico (20,7 g, 150 mmol) y acetonitrilo (00 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 2,5 días y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y se filtró. El filtrado se concentró. La purificación por cromatografía en columna (MeOH al 5% en CH₂Cl₂), dando 11,3 g (65%, 2 etapas) de

(R)-2-metil-1-{3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propil}-pirrolidina.

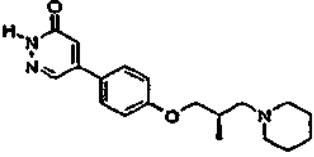
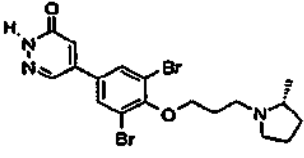
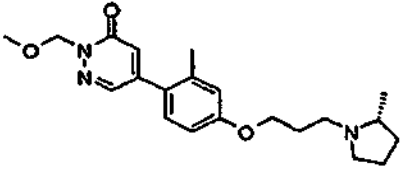
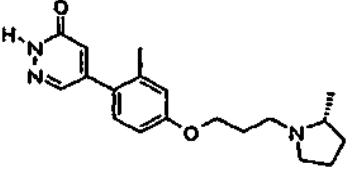
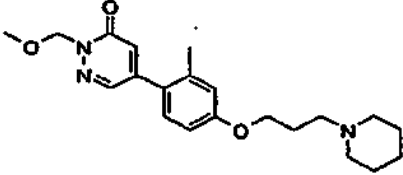
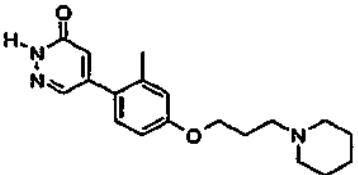
Etapa 3.

5 A un matraz de fondo redondo se le añadieron 2-hidroximetil-5-yodo-2H-piridazin-3-ona (2,28 g, 9,05 mmol), (R)-2-metil-1-{3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propil}-pirrolidina (3,28 g, 9,50 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (2,1 g, 1,8 mmol), carbonato potásico (6,25 g, 45,2 mmol), 1,2-dimetoxietano (80 ml) y agua (40 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno durante 30 min y se calentó a reflujo durante 48 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la reacción se filtró. La fase orgánica se separó y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH:iPrNH = 9:1:0,1), dando 3,31 g (63,5%) del ejemplo 223 (5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona).

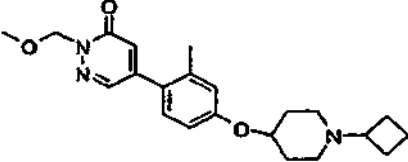
10 Los siguientes ejemplos se prepararon usando el procedimiento para el ejemplo 223.

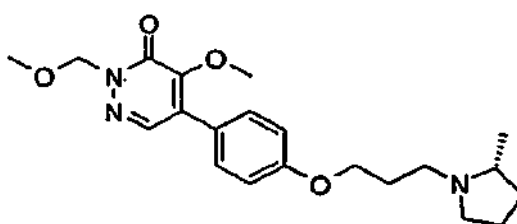
Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
223	 <p>5-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	160-163	314 (M + H)
224	 <p>2-Metoximetil-S-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-ona</p>	183-185	358 (M + H)
225	 <p>5-{4-[(S)-2-Metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	154-156	328 (M + H)
226	 <p>5-{4-[(R)-2-Metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	130-133	328 (M + H)
227	 <p>5-{4-[(S)-2-Metil-3-piperidin-1-il-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	145-148	328 (M + H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
228	 <p data-bbox="363 600 1061 629">5-[4-((R)-2-Metil-3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	160-163	328 (M + H)
229	 <p data-bbox="316 835 1106 887">5-(3,5-Dibromo-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil)-2H-piridazin-3-ona</p>	175-180	472 (M + H)
230	 <p data-bbox="320 1115 1101 1167">2-Metoximetil-5-{2-metil-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	139-40,5 HCl	372 (M + H)
231	 <p data-bbox="316 1397 1106 1426">5-{2-metil-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona</p>	186-8 HCl	328 (M + H)
232	 <p data-bbox="328 1653 1098 1704">2-Metoximetil-5-[2-metil-4-{3-piperidin-1-il-propoxi}-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	185-97 (desc.) HCl	372 (M + H)
233	 <p data-bbox="384 1935 1038 1964">5-[2-Metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	112-113	328 (M + H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
234	 <p>5-[4-{1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi}-2-metil-fenil]-2-metoximetil-2H-piridazin-3-ona</p>	119,5-123,5 HCl	384 (M + H)

Ejemplo 235**4-Metoxi-2-metoximetil-S-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona**

5 Etapa 1

A una solución agitada de 4,5-dicloropiridazin-6-ona (5,00 g, 30,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (7,92 ml, 45,5 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) se le añadió lentamente bromometil metil éter (4,79 ml, 60,6 mmol) a temperatura ambiente (baño de agua). La reacción se agitó durante 22 h y después se concentró. La purificación por cromatografía en columna (MeOH al 1% en CH₂Cl₂) dio 4,74 g (74,8%) de 4,5-dicloro-2-metoximetil-2H-piridazin-3-ona.

10

Etapa 2.

A una solución agitada de 4,5-dicloro-2-metoximetil-2H-piridazin-3-ona (1,00 g, 4,78 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) a temperatura ambiente se le añadió metóxido sódico (271 mg, 5,02 mmol). Después de 19 h, a la reacción se le añadieron 271 mg más de metóxido sódico y continuó la agitación durante 6 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró, dando 915 mg (93% en bruto) de 5-cloro-4-metoxi-2-metoximetil-2H-piridazin-3-ona.

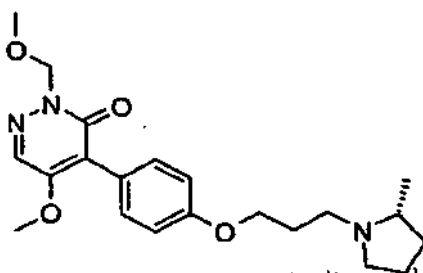
15

Etapa 3.

A un matraz de fondo redondo se le añadieron 5-cloro-4-metoxi-2-metoximetil-2H-piridazin-3-ona (902 mg, 4,41 mmol), (R)-2-metil-1-{3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propil}-pirrolidina (1,67 g, 4,85 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (510 mg, 0,44 mmol), carbonato potásico (2,34 g, 22,0 mmol), 1,2-dimetoxietano (15 ml) y agua (15 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno durante 30 min y después se calentó a reflujo durante 21 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml, 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (MeOH al 5% en CH₂Cl₂), dando 744 mg (43,6%) del ejemplo 235 (4-metoxi-2-metoximetil-5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona) en forma de un aceite. EM m/z 388 (M + H).

20

25

Ejemplo 236

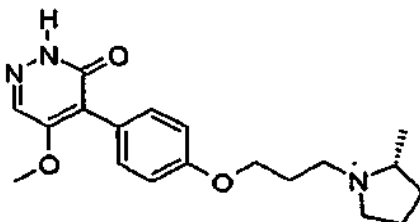
5-Metoxi-2-metoximetil-4-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona

Etapa 1.

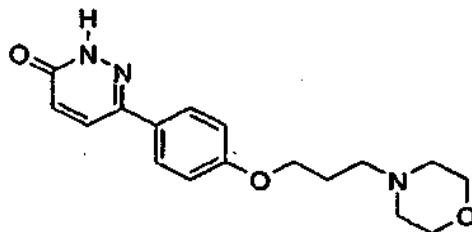
5 A una solución agitada de 4,5-dicloro-2-metoximetil-2H-piridazin-3-ona (500 mg, 2,39 mmol) en metanol (12 ml) a temperatura ambiente se le añadió metóxido sódico (258 mg, 4,78 mmol). Después de la agitación durante 2 h, la reacción se concentró. A este residuo se le añadió agua (20 ml) y después se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando 480 mg (98%) de 4-cloro-5-metoxi-2-metoximetil-2H-piridazin-3-ona.

Etapa 2.

10 A un matraz de fondo redondo se le añadieron 4-cloro-5-metoxi-2-metoximetil-2H-piridazin-3-ona (480 mg, 2,34 mmol), (R)-2-metil-1-{3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propil}-pirrolidina (890 mg, 2,60 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (270 mg, 0,23 mmol), carbonato potásico (1,24 g, 11,7 mmol), 1,2-dimetoxietano (15 ml), y agua (15 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno durante 20 min y después se calentó a reflujo durante 24 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (MeOH al 8% en CH₂Cl₂) dio 250 mg (26%) el ejemplo 236 (5-metoxi-2-metoximetil-4-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona). P.f. 44-45 °C. EM m/z 388 (M + H).

Ejemplo 237**5-Metoxi-4-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona**

20 A un matraz de fondo redondo se le añadieron el ejemplo 231 (5-Metoxi-2-metoximetil-4-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona) (1,07 g, 2,76 mmol), metanol (10 ml) y una solución de HCl concentrado (10 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 3 días. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la reacción se neutralizó con NaOH 10 N y después con una solución al 5% de NaOH a pH 7. La reacción se concentró y el residuo se lavó con CH₂Cl₂ (100 ml). La fase de CH₂Cl₂ se concentró. La purificación por cromatografía en columna (MeOH al 15% en CH₂Cl₂) dio 350 mg (37%) de 5-metoxi-4-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona. El producto se convirtió en su sal clorhidrato: P.f. 135-140, EM m/z 344 (M + H).

Ejemplo 238**6-[4-(3-Morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona**

30 Etapa 1.

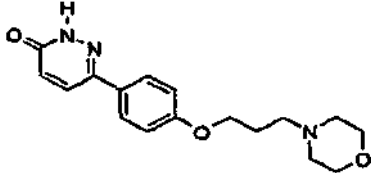
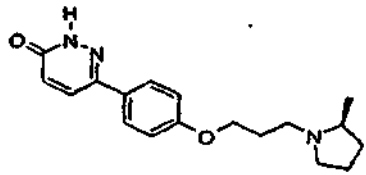
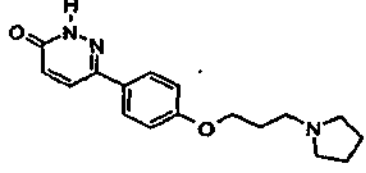
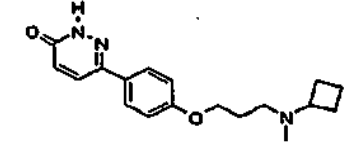
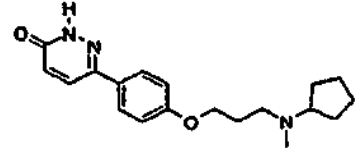
35 A un matraz de fondo redondo se le añadieron 1-[4-(3-cloro-propoxi)-fenil]-etanona (10,0 g, 47,0 mmol), morfolina (6,15 ml, 70,5 mmol), yoduro sódico (7,05 g, 47,0 mmol), carbonato potásico (19,5 g, 141 mmol) y acetonitrilo (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 23 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno (100 ml). La reacción se filtró y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía en columna (MeOH al 2% en CH₂Cl₂) dio 10,5 g (85%) de 6-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona.

Etapa 2.

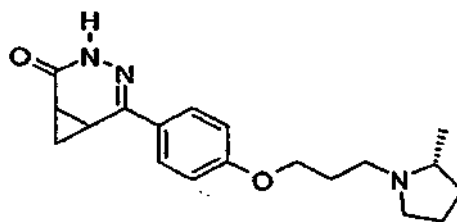
A un matraz de fondo redondo se le añadieron 6-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona (5,00 g, 19,0 mmol), ácido oxo-acético, hidrato (3,51 g, 38,1 mmol) y ácido acético (15 ml). La reacción se calentó a 111 °C

5 durante 2,5 h. Después de la refrigeración a 0 °C, a la reacción se le añadió agua (25 ml) y una solución de NH₄OH hasta un pH ~6. A esta solución se le añadió hidrazina hidrato (2,76 ml, 57,0 mmol) y se calentó a reflujo durante 20 h (durante lo cual se añadieron 3 equiv. más de hidrazina hidrato). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (MeOH al 20% en CH₂Cl₂) dio 2,53 g (42%) del ejemplo 238 6-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona.

Se prepararon los siguientes ejemplos.

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
238	 <p>6-[4-(3-Morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	156-159	316(M + H)
239	 <p>6-[4-[3-((S)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	156-158	314 (M + H)
240	 <p>6-[4-(3-Pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	154-157	300 (M + H)
241	 <p>6-[4-[3-(Ciclobutil-metil-amino)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	<50	314(M + H)
242	 <p>6-[4-[3-(Ciclopentil-metil-amino)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona</p>	95-98	328 (M + H)

Ejemplo 243



5-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-3,4-diaza-biciclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona

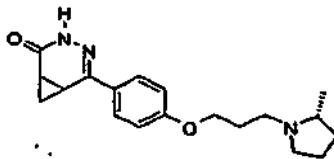
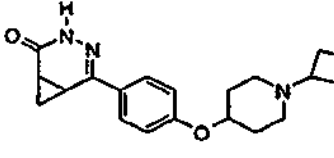
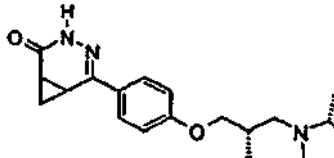
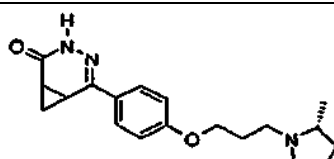
Etapa 1.

5 A un matraz de fondo redondo se le añadieron fenol (5,0 g, 53,1 mmol), 1-bromo-3-cloropropano (5,52 ml, 55,8 mmol), carbonato potásico (22,0 g, 159 mmol) y acetonitrilo (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. A esta reacción se le añadieron clorhidrato de (R)-2-metil-pirrolidina (12,9 g, 106 mmol) y yoduro sódico (7,96 g, 53,1 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se continuó a reflujo durante 24 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de una capa de Celite eluyendo con CH₂Cl₂ (100 ml). El filtrado se concentró. La purificación por cromatografía en columna (MeOH al 5% en CH₂Cl₂) dio 9,02 g (77%) de (R)-2-metil-1-(3-fenoxi-propil)-pirrolidina.

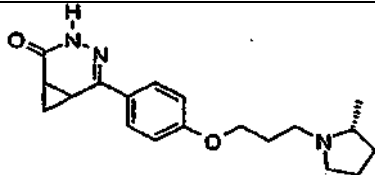
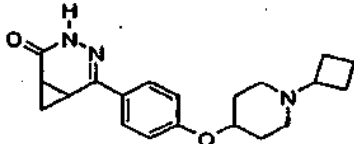
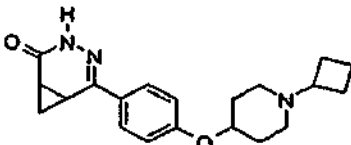
10 Etapa 2.

15 A una solución agitada de (R)-2-metil-1-(3-fenoxi-propil)-pirrolidina (1,10 g, 5,02 mmol) y 3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (562 mg, 5,02 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) a 0 °C se le añadió en pequeñas porciones aluminio tricloruro (2,01 g, 15,0 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la reacción se añadió hielo picado seguido de una solución concentrada de HCl para descomponer el complejo. La fase de agua se separó de la fase orgánica. A esta solución de agua se le añadió hidrazina hidrato (1 ml, 20,6 mmol) y se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (MeOH al 10% en CH₂Cl₂) dio 1,38 g (76%) del ejemplo 243 (5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-3,4-di-aza-biciclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona).

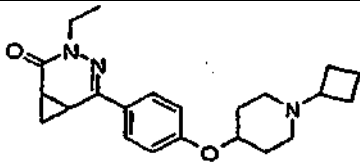
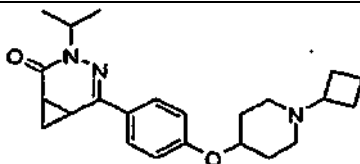
20 Los siguientes ejemplos se sintetizaron. Los isómeros racémicos del ejemplo 243 se separaron en dos enantiómeros del ejemplo 246 y el ejemplo 247 y el ejemplo 244 se separaron en dos enantiómeros del ejemplo 248 y el ejemplo 249 por cromatografía quiral usando chiralPak y dietilamina al 0,1% en metanol.

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
243	 <p>5-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-3,4-diaza-biciclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona</p>	136-139 HCl	328 (M + H)
244	 <p>5-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3,4-diaza-biciclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona</p>	79-81	340 (M + H)
245	 <p>5-{4-[(S)-2-Metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-3,4-diaza-biciclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona</p>	112-115	342 (M + H)
isómero individual 246	 <p>5-{4-[3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-3,4-diaza-biciclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona</p>	210-211 HCl	328 (M + H)

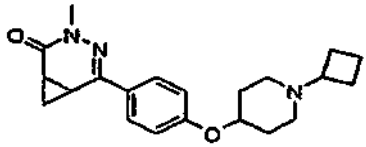
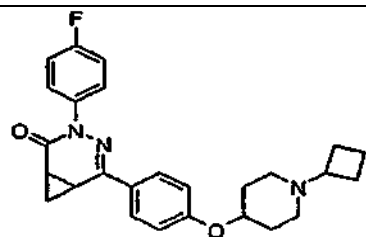
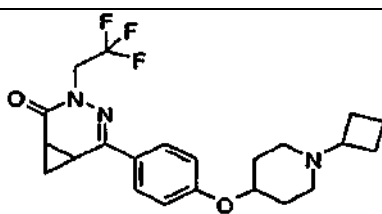
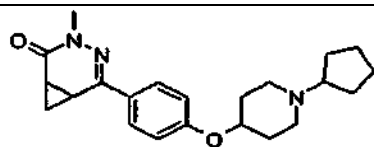
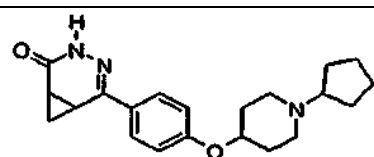
(continuación)

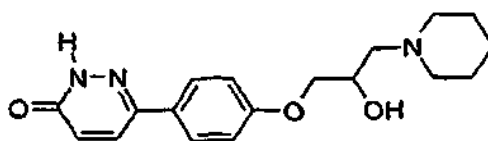
Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
isómero individual 247	 <p>5-[4-{3-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-propoxi}-fenil]-3,4-diaza-biciclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona</p>	197-198 HCl	328 (M + H)
isómero individual 248	 <p>5-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3,4-diaza-biciclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona</p>	186-187	340 (M + H)
isómero individual 249	 <p>5-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3,4-diaza-biciclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona</p>	185-186	340 (M + H)

Los Ejemplos 250-254 se prepararon en forma de sales HCl siguiendo el procedimiento del ejemplo 243 y el ejemplo 244.

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
250	 <p>5-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-etil-3,4-diaza-biciclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona</p>	246-248	368 (M + H)
251	 <p>5-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-isopropil-3,4-diaza-biciclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona</p>	110-112	382 (M + H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	P.f. (°C)	EM m/z
252	 <p>5-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-metil-3,4-diaza-biciclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona</p>	243-245	354 (M + H)
253	 <p>5-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-3,4-diaza-biciclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona</p>	147-149	434 (M + H)
254	 <p>5-[4-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-3,4-diaza-biciclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona</p>	110-121	422 (M + H)
260	 <p>5-[4-(1-Ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-metil-3,4-diaza-biciclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona</p>	264-266 HCl	368 (M + H)
261	 <p>5-[4-(1-Ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3,4-diaza-biciclo[4.1.0]hept-4-en-2-ona</p>	288-290 HCl	354 (M + H)

Ejemplo 255**6-[4-(2-Hidroxil-3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona**

Etapa 1

Se recogieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,00 g, 4,50 mmol) y carbonato potásico anhidro (2,20 g, 15,90 mmol) en epibromohidrina racémica (45 ml).

5 La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. El carbonato potásico se retiró por filtración y la epibromohidrina se evaporó al vacío. La purificación del producto usando cromatografía ISCO sobre gel de sílice (9:1 de hexanos/acetato de etilo) dio un sólido de color blanco 1,25 g.

Etapa 2

10 El producto de la etapa 1 (0,50 g, 1,80 mmol) y piperidina (0,23 g, 2,70 mmol) se disolvieron en EtOH y se calentaron a reflujo durante 5 h. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por cromatografía ISCO sobre gel de sílice eluyendo con 9:1 de EtOAc/MeOH, dando el producto en forma de un sólido de color blanco 0,49 g (75%).

Etapa 3

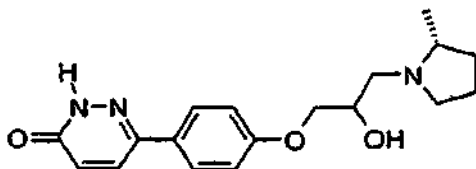
15 Se añadieron 15 ml de THF anhidro a Pd(OAc)₂ (0,08 g, 0,35 mmol) y trifenilfosfina (0,38 g, 1,40 mmol) en una atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante 5 min y se añadió 3,6-dicloropiridazina (1,00 g, 6,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min más. Se añadió gota a gota el producto de la etapa 2 (1-piperidin-1-il-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-propan-2-ol) (0,49 g, 1,35 mmol) en 9 ml de THF anhidro y 5 ml de EtOH seguido de 15 ml de NaHCO₃ saturado.

La mezcla de reacción se calentó a 82 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se recogió en cloruro de metileno, se lavó con H₂O y NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía ISCO sobre gel de sílice eluyendo con 9:1 de EtOAc/MeOH, obteniendo 0,22 g (46%).

20 Etapa 4

El producto de la etapa 3 (0,18 g, 0,50 mmol) en 7 ml de ácido acético glacial y NaOAc (0,02 g, 0,25 mmol) se calentó a 115 °C durante 2 h. El disolvente se co-evaporó con tolueno, el residuo se recogió en MeOH y se añadió una cantidad catalítica de K₂CO₃. Después de 1 h a reflujo, el disolvente se evaporó y el producto se purificó por cromatografía ISCO sobre gel de sílice eluyendo con 9:1 de EtOAc/MeOH, dando un sólido de color blanco 0,09 g (82%); P.f. 185 °C; EM m/z 330 (M + H).

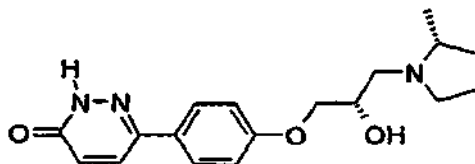
Ejemplo 256



6-{4-[2-Hidroxi-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona

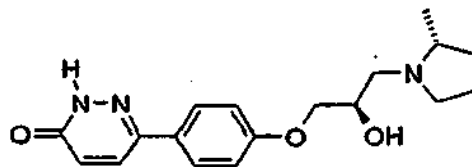
30 El Ejemplo 256 se sintetizó usando el procedimiento para el ejemplo 255, dando un sólido de color blanco 0,07 g (54%); P.f. 153 °C; EM m/z 330 (M + H).

Ejemplo 257

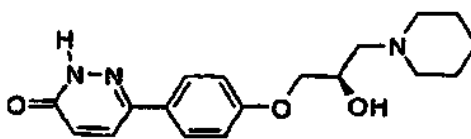


6-{4-[(S)-2-Hidroxi-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona

35 El Ejemplo 257 se sintetizó usando el procedimiento para el ejemplo 256, con la excepción de que se usó (S)-(+)-epiclorohidrina, dando el ejemplo 257 en forma de un sólido de color blanco 0,16 g (46%); P.f. 156 °C; EM m/z 330 (M+H).

Ejemplo 258**6-[4-((R)-2-Hidroxi-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona**

5 El Ejemplo 258 se sintetizó usando el procedimiento para el ejemplo 256, con la excepción del uso de (R)-(-)-epiclorohidrina, dando el ejemplo 258 en forma de un sólido de color blanco 0,16 g, (44%); P.f. 147 °C; EM m/z 330 (M + H).

Ejemplo 259**6-[4-((R)-2-Hidroxi-3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona**

10 El Ejemplo 259 se sintetizó usando el procedimiento para el ejemplo 255 usando (R)-(-)-epiclorohidrina, dando el ejemplo 259 en forma de un sólido de color blanco 0,14 g, (48%); P.f. 167 °C; EM m/z 330 (M + H).

Utilidad

15 Los compuestos de la presente invención son útiles, *inter alia*, como agentes terapéuticos. Particularmente, los compuestos son útiles para interactuar con el receptor H₃. En una realización, la presente invención proporciona medicamentos para tratar o prevenir enfermedades y trastornos, tales como los desvelados en este documento, que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

20 En una realización adicional, la presente invención proporciona medicamentos para inhibir la actividad H₃, que comprende proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para provocar una inhibición eficaz. Particularmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse para tratar dichas enfermedades y trastornos tales como narcolepsia o trastornos del sueño/vigilia, hábitos alimenticios, trastornos alimenticios, obesidad, trastornos de cognición, alerta, memoria, estado de ánimo, alteración del estado de ánimo, la atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), enfermedad de Alzheimer/demencia, esquizofrenia, dolor, estrés, migraña, mareo, depresión, trastornos psiquiátricos, epilepsia, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios (tales como asma), inflamación, e infarto de miocardio. En ciertas realizaciones, los compuestos pueden administrarse para tratar la narcolepsia o trastornos del sueño/vigilia, obesidad, trastorno de cognición, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), y demencia. En otras realizaciones, los compuestos pueden administrarse para tratar la narcolepsia o trastornos del sueño/vigilia, o pueden usarse para tratar la obesidad, o pueden usarse para tratar la cognición, o pueden usarse para tratar el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), o pueden usarse para tratar la demencia.

30 La inhibición de la actividad enzimática por los compuestos de la presente invención puede determinarse usando, por ejemplo, los siguientes ensayos expuestos a continuación. No pretenden ser, no deben interpretarse como, limitantes del alcance de la divulgación.

Ensayos de H₃ de rata:

35 Desarrollo de la línea celular y preparación de membrana. Se amplificó por PCR el ADNc del receptor H₃ de rata a partir del ARN transcrito de forma inversa combinado del tálamo, hipotálamo, estriado y corteza prefrontal de rata con una secuencia correspondiente a los pb n° 338-1672 de Genbank archivo n° NMR_053506, que codifica el receptor completo de 445 aminoácidos de histamina H₃ de rata. Éste se modificó por ingeniería en el vector de expresión de mamífero pIRES-neo3, que se introdujo por transfección estable en la línea celular CHO-A3 (Euroscreen, Bélgica), seguido de selección clonal por dilución limitante. Las células se recogieron y se congelaron los sedimentos celulares (-80°C). Los sedimentos celulares se resuspendieron en Tris-HCl 5 mM, pH 7,5 con EDTA 5 nM y un cóctel de inhibidores de proteasa (Complete Protease Inhibitor Tablets, Roche Diagnostics). Las células se alteraron usando un homogeneizador celular politron y la suspensión se centrifugó a 1000 x g durante 10 minutos a 4°C. El sedimento se desechó y se centrifugó el sobrenadante a 40.000 x g durante 30 min. a 4°C. Este sedimento de membrana se lavó en tampón de membrana que contenía Tris-HCl 50 mM, pH 7,5 con EDTA 0,6 mM, MgCl₂ 5

mM e inhibidores de proteasa, se volvió a centrifugar como anteriormente y el sedimento final se resuspendió en tampón de membrana más sacarosa 250 mM y se congeló a -80°C.

Unión de radioligando. Las membranas se resuspendieron en Tris HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 5 mM, BSA al 0,1%. Las suspensiones de membrana (10 µg de proteína por pocillo) se incubaron en una placa de microtitulación de 96 pocillos con [³H]-N-alfa-metil-histamina (aproximadamente 1 nM de concentración final), compuestos de ensayo a diversas concentraciones (0,01 nM - 30 µM) y perlas de proximidad de centelleo (Perkin Elmer, FlashBlueGPCR Scintillating Beads) en un volumen final de 80 µl durante 4 horas a temperatura ambiente, protegidas de la luz. Se determinó la unión no específica en presencia de clobenpropit 10 µM. El radioligando se unió al receptor, y por lo tanto en proximidad a las perlas de centelleo, se midió usando un contador de centelleo MicroBeta.

10 **Unión de GTP_γS.** Las membranas se resuspendieron en HEPES 20 mM pH 7,4 que contenía: EDTA 1 mM, 0,17 mg/ml de ditiotreitól, NaCl 100 mM, 30 µg/ml de saponina y MgCl₂ 5 mM. Para la medición de la actividad agonista inversa, se incubaron concentraciones crecientes de los compuestos de ensayo en una placa de microtitulación de 96 pocillos con 10 µg/pocillo de proteína de membrana, GDP 5 mM, perlas de proximidad de centelleo (Perkin Elmer, FlashBlueGPCR Scintillating Beads) y [³⁵S]-GTP_γS (0,1 nM de concentración final). Después de incubación durante 15 45 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente, la placa de microtitulación se centrifugó a 1000 x g durante 5 minutos y se contó la radiactividad unida a las membranas usando un contador de centelleo MicroBeta. La unión no específica se midió en presencia de GTP 10 µM. Una disminución en [³⁵S]-GTP_γS unido es indicativa de actividad agonista inversa del receptor H₃ en este ensayo. La actividad antagonista de los compuestos de ensayo se determinó en un experimento similar en las siguientes condiciones. Las membranas se resuspendieron en HEPES 20 mM pH 7,4 que contenía: EDTA 1 mM, 0,17 mg/ml de ditiotreitól, NaCl 200 mM, 30 µg/ml de saponina y MgCl₂ 20 mM. Las membranas se incubaron a 10 µg/pocillo de proteína de membrana en una placa de microtitulación con 20 concentraciones crecientes de los compuestos de ensayo, GDP 20 µM, perlas de proximidad de centelleo y [³⁵S]-GTP_γS (0,1 nM de concentración final) más R-alfa-metilhistamina 30 nM. Las placas de microtitulación se incubaron y procesaron como se ha descrito anteriormente. Una disminución en la unión de [³⁵S]-GTP_γS estimulada por R-alfa-metilhistamina es indicativa de actividad antagonista del receptor H₃ en este ensayo.

Ensayos de H₃ humana:

Procedimientos: Se recogieron células CHO que expresaban de forma estable el receptor H₃ humano (GenBank: NM_007232) y se congelaron los sedimentos celulares (-80°C). Los sedimentos celulares se resuspendieron en Tris-HCl 5 mM, pH 7,5 con EDTA 5 mM y un cóctel de inhibidores de proteasa (Complete Protease Inhibitor Tablets, Roche Diagnostics). Las células se alteraron usando un homogeneizador celular politron y la suspensión se centrifugó a 1000 x g durante 10 minutos a 4°C. El sedimento se desechó y se centrifugó el sobrenadante a 40.000 x g durante 30 min. a 4°C. Este sedimento de membrana se lavó en tampón de membrana que contenía Tris-HCl 50 mM, pH 7,5 con EDTA 0,6 mM, MgCl₂ 5 mM e inhibidores de proteasa, se volvió a centrifugar como anteriormente y el sedimento final se resuspendió en tampón de membrana más sacarosa 250 mM y se congeló a -80°C.

35 **Unión de radioligando.** Las membranas se resuspendieron en Tris HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 5 mM, BSA al 0,1%. Las suspensiones de membrana (10 µg de proteína por pocillo) se incubaron en una placa de microtitulación de 96 pocillos con [³H]-N-alfa-metil-histamina (aproximadamente 1 nM de concentración final), los compuestos de ensayo a diversas concentraciones (0,01 nM - 30 µM) y perlas de proximidad de centelleo (Perkin Elmer, FlashBlueGPCR Scintillating Beads) en un volumen final de 80 µl durante 4 horas a temperatura ambiente, protegidos de la luz. La 40 unión no específica se determinó en presencia de clobenpropit 10 µM. El radioligando se unió al receptor, y por lo tanto en proximidad a las perlas de centelleo, se midió usando un contador de centelleo MicroBeta.

Unión de GTP_γS. Las membranas se resuspendieron en HEPES 20 mM pH 7,4 que contenía: EDTA 1 mM, 0,17 mg/ml de ditiotreitól, NaCl 100 mM, 30 µg/ml de saponina y MgCl₂ 5 mM. Para la medición de la actividad agonista inversa, se incubaron concentraciones crecientes de los compuestos de ensayo en una placa de microtitulación de 96 pocillos con 10 µg/pocillo de proteína de membrana, GDP 5 µM, perlas de proximidad de centelleo (Perkin Elmer, FlashBlueGPCR Scintillating Beads) y [³⁵S]-GTP_γS (0,1 nM de concentración final). Después de incubación durante 45 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente, se centrifugó la placa de microtitulación a 1000 x g durante 5 minutos y se contó la radiactividad unida a las membranas usando un contador de centelleo MicroBeta. La unión no 50 específica se midió en presencia de GTP 10 µM. Una disminución en [³⁵S]-GTP_γS unido es indicativa de actividad agonista inversa del receptor H₃ en este ensayo. La actividad antagonista de los compuestos de ensayo se determinó en un experimento similar en las siguientes condiciones. Las membranas se resuspendieron en HEPES 20 mM pH 7,4 que contenía: EDTA 1 mM, 0,17 mg/ml de ditiotreitól, NaCl 200 mM, 30 µg/ml de saponina y MgCl₂ 20 mM. Las membranas se incubaron a 10 µg/pocillo de proteína de membrana en una placa de microtitulación con 55 concentraciones crecientes de los compuestos de ensayo, GDP 20 µM, perlas de proximidad de centelleo y [³⁵S]-GTP_γS (0,1 nM de concentración final) más R-alfa-metilhistamina 30 nM. Las placas de microtitulación se incubaron y procesaron como se ha descrito anteriormente. Una disminución en la unión de [³⁵S]-GTP_γS estimulada por R-alfa-metilhistamina es indicativa de actividad antagonista del receptor H₃ en este ensayo.

Otros ensayos que pueden usarse en relación con la presente invención se exponen a continuación. Los ejemplos de la presente invención pueden ensayarse en los siguientes modelos in vivo:

Evaluación de la actividad promotora de la vigilia en ratas

5 La metodología utilizada para evaluar la actividad promotora de la vigilia de los compuestos de ensayo se basa en la descrita por Edgar y Seidel, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283:757-769, 1997, e incorporado en este documento en su totalidad por referencia. Los compuestos de la invención han demostrado, o se espera que demuestren, utilidad para la actividad promotora de la vigilia.

10 **Modelo de dipsogenia:** Inhibición de ingesta de agua inducida por un agonista de histamina en la rata. La histamina, y el agonista H₃-selectivo (R)- α -metilhistamina (RAMH) inducen un comportamiento de ingesta de agua en la rata cuando se administran de forma periférica o central (Kraly, F.S., June, K.R. 1982 *Physiol. Behav.* 28: 841.; Leibowitz, S.F: 1973 *Brain Res.* 63:440; Ligneau X., Lin, J-S., Vanni-Mercier G., Jouvret M., Muir J.L., Ganellin C.R., Stark H., Elz S., Schunack W., Schwartz, J-C. 1998 *J Pharmacol. Exp. Ther.* 287:658-66.; Clapham, J. y Kilpatrick G.J. 1993 *Eur. J. Pharmacol.* 232:99-103) un efecto que se bloquea por los antagonistas del receptor H₃ tioperamida y ciproxifano. Los compuestos de la invención han demostrado, o se espera que demuestren, bloqueo del comportamiento de ingesta de agua inducido por RAMH.

15 **Discriminación de nuevos objetos:** La discriminación de nuevos objetos (NOD; también mencionada como reconocimiento de nuevos objetos) es un ensayo para la memoria de reconocimiento visual a corto plazo que se describió por primera vez por Ennaceur y Delacour (Ennaceur, A. y Delacour, J. (1988) *Behav Brain Res* 31: 47-59).

20 **Reconocimiento social:** El reconocimiento social (SR) es un ensayo de memoria social (olfativa) a corto plazo que se describió por primera vez por Thor y Holloway (1982). Thor, D. y Holloway, W. (1982) *J Comp Physiol Psychol* 96: 1000-1006.

La Tabla A enumera los datos de unión a H₃ humano y de rata para los ejemplos 1-78 y 81 de la presente invención.

TABLA A Datos de unión de piridazinona a H3

Ejemplo	H ₃ humano Ki nM	H ₃ de rata Ki nM
1	A	A
2	A	B
3	A	A
4	A	A
5	A	A
6	A	A
7	A	A
8	A	A
9	A	A
10	A	B
81	A	A
11	A	A
12	A	A
13	A	A
14	A	A
15	B	C
16	A	A
17	A	A

(continuación)

Ejemplo	H3 humano Ki nM	H3 de rata Ki nM
18	A	A
19	A	A
20	A	A
21	A	C
22	A	A
23	A	B
24	A	A
25	B	D
26	A	D
27	D	D
28	A	B
29	A	A
30	A	C
31	A	B
32	A	A
33	A	B
34	A	A
35	B	B
36	B	D
37	A	B
38	A	A
39	A	A
40	A	A
41	A	A
42	B	B
43	A	A
44	A	B
45	A	A
46	A	B
47	A	A
48	A	A

(continuación)

Ejemplo	H3 humano Ki nM	H3 de rata Ki nM
49	A	A
50	A	A
51	A	D
52	A	A
53	A	A
54	A	A
55	A	A
56	A	A
57	A	A
58	A	A
59	A	A
60	A	A
61	A	A
62	D	D
63	D	D
64	A	B
65	D	D
66	D	D
67	B	D
68	A	B
69	B	D
70	B	B
71	B	C
72	A	A
73	C	D
74	A	A
75	A	A
76	A	A
77	A	B
78	A	A
79		
80		

(continuación)

Ejemplo	H3 humano Ki nM	H3 de rata Ki nM
Las constantes de unión (K _i) para los ejemplos 1 a 78 y 81 en los procedimientos de H ₃ humano y H ₃ de rata descritos en este documento se expresan por descriptor de letra para indicar los siguientes intervalos: A es 0,1-100 nM; B es 101-500 nM; C es 501-1000 nM; y D es > 1000 nM.		

La Tabla B enumera los datos de unión a H₃ humano y de rata para los ejemplos 82-262 de la presente invención. Los números de ejemplo en la Tabla corresponden a los números de ejemplo reales en la sección de ejemplos.

TABLA B Datos de unión de piridazinona a H3

Ejemplo	H3 humano Ki (nM)	H ₃ de rata Ki (nM)
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	A
85	A	A
86	A	A
87	A	A
88	A	A
89	A	A
90	A	5
91	A	A
92	A	A
93	A	A
94	A	A
95	A	A
96	A	A
97	A	A
98	A	A
99	A	A
100	A	A
101	A	A
102	D	D
103	A	A
104	A	A

(continuación)

Ejemplo	H3 humano Ki (nM)	H3 de rata Ki (nM)
105	D	D
106	A	A
107	A	A
108	A	A
109	A	A
110	A	A
111	A	A
112	A	
113	D	D
114	A	A
115	A	A
116	A	A
117	A	A
118	A	A
119	A	A
120	A	B
121	A	A
122	A	A
123	A	A
124	A	A
125	B	C
126	B	C
127	C	C
128	A	A
129	A	B
130	B	B
131	A	A
132	A	A
133	A	A
134	A	A
135	B	B
136	A	B

(continuación)

Ejemplo	H3 humano Ki (nM)	H3 de rata Ki (nM)
137	A	A
138	A	A
139	A	A
140	B	C
141	A	A
142	A	B
143	A	C
143	A	A
144	A	A
145	A	A
146	A	A
147	A	B
148	A	A
149	A	A
150	A	A
151	A	A
152	A	A
153	A	A
154	A	A
155	A	A
156	A	A
157	A	A
158	A	A
159	D	D
160	B	B
161	D	D
162	C	D
163	A	A
164	A	A
165	D	D
166	A	A
167	A	A
168	A	A

(continuación)

Ejemplo	H3 humano Ki (nM)	H3 de rata Ki (nM)
169	A	A
170	A	A
171	A	A
172	A	A
173	A	A
174	A	A
175	A	A
176	A	A
177	A	A
178	A	A
179	A	A
180	A	A
181	A	B
182	A	A
183	A	A
184	A	A
185	A	A
186	A	A
187	A	A
188	A	A
189	A	A
190	A	A
191	A	A
192	4	A
193	A	A
194	A	A
195	A	A
196	A	A
197	A	A
198	A	A
199	A	A
200	A	A
201	A	B

(continuación)

Ejemplo	H3 humano Ki (nM)	H3 de rata Ki (nM)
202	A	A
203	A	A
204	A	A
205	B	B
206	D	D
207	A	A
208	A	A
209	A	A
210	A	A
211	A	A
212	A	A
213	B	B
214	A	A
215	A	A
216	A	A
217	A	A
218	A	A
219	A	A
220	A	A
221	A	A
222	A	A
223	A	A
224	A	A
225	A	A
226	A	A
227	A	A
228	A	B
229	A	C
230	A	A
231	A	A
232	A	A
233	A	B
234	A	A

(continuación)

Ejemplo	H3 humano Ki (nM)	H3 de rata Ki (nM)
235	A	A
236	A	A
237	A	A
238	D	D
239	A	A
240	A	A
241	B	B
242	A	B
243	A	A
244	A	A
245	A	A
246	A	A
247	A	A
248	A	A
249	A	A
250	A	A
251	A	A
252	A	A
253	A	A
254	A	A
255	B	B
256	A	B
257	A	A
258	A	A
259	B	B
260	A	A
261	A	A
262	A	B

Las constantes de unión (K_i) para los ejemplos 1 a 78 y 81 en los procedimientos de H₃ humano y H₃ de rata descritos en este documento se expresan por descriptor de letra para indicar los siguientes intervalos: A es 0,1-100 nM; B es 101-500 nM; C es 501-1000 nM; y D es > 1000 nM.

Los compuestos de la invención han demostrado, o se espera que demuestren, inhibición de H₃ y de este modo utilidad para el tratamiento de las indicaciones descritas en este documento.

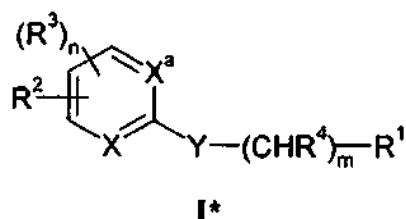
Las publicaciones citadas en toda esta divulgación se incorporan en su totalidad en este documento por referencia.

Referencias

- 5 Alguacil L. F.; Perez-Garcia C. Histamine H3 Receptor: A potential drug target for the treatment of central nervous systems disorders. *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders* 2003, 2, 303-131.
- Arrang, J. M.; Garbarg, M.; Schwartz, J. C., Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. *Nature* 1983, 302, (5911), 832-7.
- Celanire, S.; Wijtmans, M.; Talaga, P.; Leurs, R.; de Esch, I. J., Keynote review: histamine H3 receptor antagonists reach out for the clinic. *Drug Discov Today* 2005, 10, (23-24), 1613-27.
- 10 Chazot P. L.; Hann V. H3 histamine receptor isoforms: New therapeutic targets in the CNS? *Current Opinions in Investigational Drugs* 2001, 2, 1428-1431.
- Chen Z. Effect of histamine H3-receptor antagonist clobenpropit on spatial memory of radial maze performance in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2000, 21, 905-910.
- 15 Esbenshade, T. A.; ox, G. B.; Cowart, M. D. Histamine H3 receptor antagonists: Preclinical promise for treating obesity and cognitive disorders. *Molecular interventions* 2006, 6, 77-88.
- Fox G. B.; Pan J. B.; Esbenshade T. A.; Bennani Y. L.; Black L. A.; Faghieh R.; Hancock A. A.; Decker M. W. Effects of histamine H3 receptor ligands GT-2331 and ciproxifan in a repeated acquisition response in the spontaneously hypertensive rat pup. *Behav. Brain Res.* 2002, 131, 151-161.
- 20 Fox G. B.; Pan J. B.; Radek R. J.; Lewis A. M.; Bitner R. S.; Esbenshade T. A.; Faghieh R.; Bennani Y. L.; Williams W.; Yao B. B. Decker M. W.; Hancock A. A. Two novel and selective nonimidazole H3 receptor Antagonists A-304121 and A-317920: II. In vivo behavioral and neurophysiological characterization. *J. Pharmacol. Exper., Ther.* 2003, 305, 897-908.
- Hancock, A. A.; Esbenshade, T. A.; Krueger, K. M.; Yao, B. B., Genetic and pharmacological aspects of histamine H3 receptor heterogeneity. *Life Sci* 2003, 73, (24), 3043-72.
- 25 Hancock, A. A.; Fox, G. B. Perspectives on cognitive domains, H3 receptor ligands and neurological disease. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2004, 13, 1237-1248.
- Komater V. A.; Browman K. E.; Curzon P.; Hancock A. A., Decker M. W.; Fox B. H3 receptor blockade by thioperamide enhances cognition in rats without inducing locomotor sensitization. *Psychopharmacology* 2003, 30 167, 363-372.
- Leurs R.; Blandina P.; Tedford C.; Timmerman H. Therapeutic potential of histamine H3 receptor agonists and antagonists. *Trends in Pharmacology* 1998, 19, 177-183.
- Leurs, R.; Bakker, R. A.; Timmerman, H.; de Esch, I. J., The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2005, 4, (2), 107-20.
- 35 Lin, J. S.; Sakai, K.; Vanni-Mercier, G.; Arrang, J. M.; Garbarg, M.; Schwartz, J. C.; Jouvet, M., Involvement of histaminergic neurons in arousal mechanisms demonstrated with H3-receptor ligands in the cat. *Brain Res* 1990, 523, (2), 325-30.
- Lloyd G.K.; Williams M. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors as novel drug targets. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000, 292, 461-467.
- 40 Monti, J. M.; Jantos, H.; Ponzoni, A.; Monti, D., Sleep and waking during acute histamine H3 agonist BP 2.94 or H3 antagonist carboperamide (MR 16155) administration in rats. *Neuropsychopharmacology* 1996, 15, 31-5.
- Orsetti M.; Ferretti C.; Gamalero S. R.; Ghi P. Histamine H3-receptor blockade in the rat nucleus basalis magno-cellularis improves place recognition memory. *Psychopharmacology* 2002, 159, 133-137.
- 45 Parmentier R.; Ohtsu H.; Djebbara-Hannas.Z.; Valatx J-L.; Watanabe T.; Lin J-S. Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *J. Neurosci.* 2002, 22, 7695-7711.
- Passani, M. B.; Lin, J. S.; Hancock, A.; Crochet, S.; Blandina, P., The histamine H3 receptor as a novel therapeutic target for cognitive and sleep disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2004, 25, 618-25.
- 50 Repka-Ramirez M. S. New concepts of histamine receptors and actions. *Current Allergy and Asthma Reports* 2003, 3, 227-231.
- Ritz A.; Curley J.; Robertson J.; Raber J. Anxiety and cognition in histamine H3 receptor -/- mice. *Eur JNeurosci* 2004,19, 1992-1996.
- Rouleau, A.; Heron, A.; Cochois, V.; Pillot, C.; Schwartz, J. C.; Arrang, J. M., Cloning and expression of the mouse histamine H3 receptor: evidence for multiple isoforms. *JNeurochem* 2004, 90, 1331-8.
- 55 Vanni-Merci G.; Gigout S.; Debilly G.; Lin J. S. Waking selective neurons in the posterior hypothalamus and their reponse to histamine H3-receptor ligands: an electrophysiological study in freely moving cats. *Behav Brain Res* 2003; 144, 227-241.
- Witkin, J. M.; Nelson, D. L., Selective histamine H3 receptor antagonists for treatment of cognitive deficiencies and other disorders of the central nervous system. *Pharmacol Ther* 2004,103, 1-20.
- 60 Yao, B. B.; Sharma, R.; Cassar, S.; Esbenshade, T. A.; Hancock, A. A., Cloning and pharmacological characterization of the monkey histamine H3 receptor. *Eur J Pharmacol* 2003, 482, (1-3), 49-60.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I*:



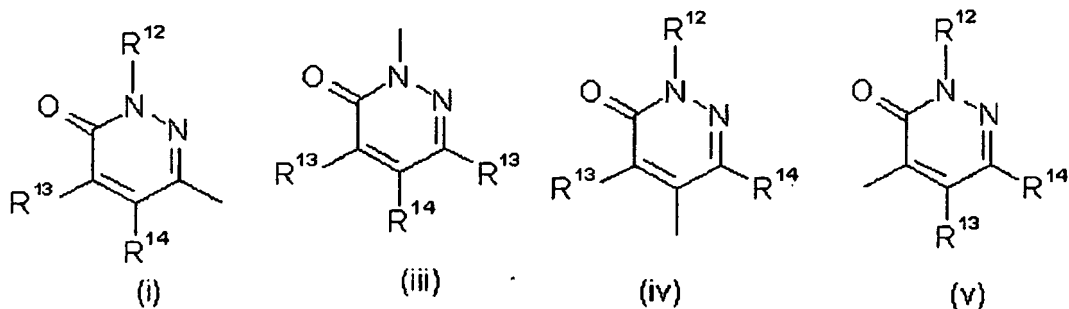
o una forma estereoisomérica, una mezcla de formas estereoisoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que:

cada uno de X y X^a es independientemente CH o N;

Y es S(O)_q, O o NR¹⁵;

R¹ es un anillo de piperidina o de pirrolidina, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;

R² es



en las que:

R² es para en el grupo Y-(CHR⁴)_m-R¹;

cada R³ es:

R² independientemente H, F, Cl, Br, I, OR²¹, NR²³R²⁴, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, C(=O)R²¹, CO₂R²¹ o C(=O)NR²³R²⁴; o cuando R³ es orto para R² y R² es (i) o (iv), entonces R³ y R¹⁴ tomados juntos pueden formar -(CH₂)_s-, -CH₂Z-, -ZCH₂-, -ZCH₂CH₂- o CH₂CH₂Z-; en las que Z es O, S(O)_y, o NR²⁷; o cuando R³ es orto para R² y R² es (iv) o (v), entonces R³ y R¹³ tomados juntos pueden formar -(CH₂)_s-, -CH₂Z-, -ZCH₂-, -ZCH₂CH₂- o CH₂CH₂Z-;

cada R⁴ es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o OR²¹, en la que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;

R¹² es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, C(=O)R²⁷ o CO₂R²⁷, en la que el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;

cada uno de R¹³ y R¹⁴ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo alcoxilo C₁-C₆, S(=O)_y-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo;

o R¹³ y R¹⁴, tomados junto con los átomos de carbono a través de los que están conectados forman un anillo condensado fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, piridinilo o cicloalquilo C₃-C₆; y en la que el anillo condensado fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, piridinilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;

R¹⁵ es H, alquilo C₁-C₆, C(=O)R²⁵, CO₂R²⁵;

R²⁰ en cada aparición es independientemente H, F, Cl, Br, I, OR²¹, OR²², NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₀-C₄, heterocicloalquilo C₀-C₄ de 3 a 7 miembros, fenilo, heteroarilalquilo C₀-C₄ de 5 ó 6 miembros, arilalquilo, (=O), C(=O)R²¹, CO₂R²¹, OC(=O)R²¹, C(=O)NR²³R²⁴, NR²⁷C(=O)R²¹, NR²⁷C(=O)OR²¹, OC(=O)NR²³R²⁴, NR²⁷C(=S)R²¹ o S(O)_qR²¹;

cada R²¹ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo o arilalquilo;

cada R²² es independientemente el residuo de un aminoácido después de la eliminación del grupo hidroxilo del grupo carboxilo;

cada R²³ y R²⁴ está seleccionado independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y arilo, o R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente

sustituido con =O;

R²⁵ es alquilo C₁-C₆, arilo o alquilarilo;

R²⁶ es H, alquilo C₁-C₆, arilo o alquilarilo;

R²⁷ es H o alquilo C₁-C₆;

5 m es 1, 2, 3, 4 ó 5 cuando R¹ está unido a través de un átomo de nitrógeno, y m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 cuando R¹ está unido a través de un átomo de carbono;

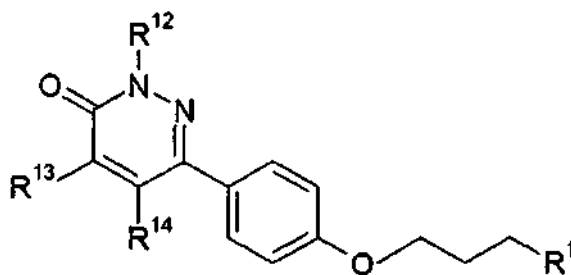
n es 1, 2 ó 3;

q es 0, 1 ó 2;

s es 1, 2 ó 3; y

10 y es 0, 1 ó 2.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula Ie:



Ie

o una forma estereoisomérica, una mezcla de formas estereoisoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 en la que:

R¹ es un anillo de piperidina o de pirrolidina, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;

R¹² es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, C(=O)R²⁷ o CO₂R²⁷, en la que el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;

20 cada uno de R¹³ y R¹⁴ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilalcoxilo C₁-C₆, S(=O)_y-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo;

o R¹³ y R¹⁴, tomados junto con los átomos de carbono a través de los que están conectados forman un anillo condensado fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, piridinilo o cicloalquilo C₃-C₆; y en la que el anillo condensado fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, piridinilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;

25 R²⁰ en cada aparición es independientemente, H, F, Cl, Br, I, OR²¹, OR²², NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₀-C₄, heterocicloalquilalquilo C₀-C₄ de 3 a 7 miembros, fenilo, heteroarilalquilo C₀-C₄ de 5 ó 6 miembros, arilalquilo, (=O), C(=O)R²¹, CO₂R²¹, OC(=O)R²¹, C(=O)NR²³R²⁴, NR²⁷C(=O)R²¹, NR²⁷C(=O)OR²¹, OC(=O)NR²³R²⁴, NR²⁷C(=S)R²¹, o S(O)_qR²¹;

30 cada R²¹ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo o arilalquilo;

cada R²² es independientemente el residuo de un aminoácido después de la eliminación del grupo hidroxilo del grupo carboxilo;

35 cada R²³ y R²⁴ está seleccionado independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y arilo, o R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con =O;

R²⁶ es H, alquilo C₁-C₆, arilo o alquilarilo; y

R²⁷ es H o alquilo C₁-C₆.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que al menos uno de X y X_a es CH.

40 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que Y es O.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el anillo de piperidina o de pirrolidina opcionalmente sustituido está unido a través de un átomo de nitrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el anillo de piperidina o de pirrolidina está sustituido con uno o dos grupos alquilo.

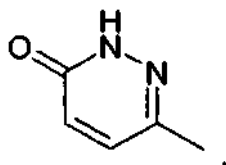
45 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el anillo de piperidina está unido mediante un átomo de carbono.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el anillo de piperidina está N-sustituido con cicloalquilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹³ y R¹⁴, tomados junto con los átomos de carbono a través de los que están conectados forman un anillo condensado fenilo, tienilo, oxazolilo, piridinilo o cicloalquilo C₃-C₆; y en el que el anillo condensado fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, piridinilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹² es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R² es:



12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 4, en el que cada uno de R¹³ y R¹⁴ es independientemente H o alquilo C₁-C₆.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹⁴ es heteroarilo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁴ es H, alquilo o alcoxilo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁴ es H o alquilo C₁.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que m es 0 ó 1 cuando R¹ está unido mediante un átomo de carbono.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 cuando dependa de la reivindicación 1, en el que m es 0 ó 1.

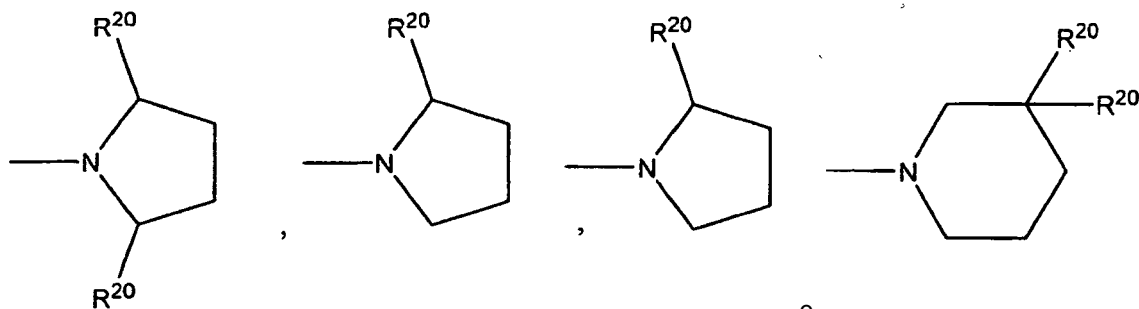
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que m es 3 cuando R¹ está unido a través de un átomo de nitrógeno.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que m es 3.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que s es 2.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 0 ó 1.

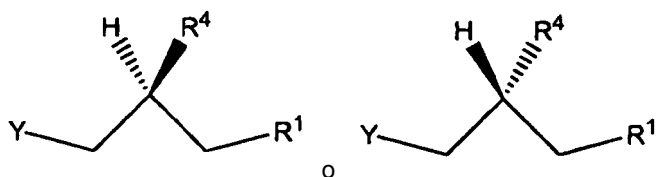
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R¹ es:



23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en el que R²⁰ es F, Cl, CF₃, NR²³R²⁴ o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶, cicloalquilalquilo C₀-C₄ o heterocicloalquilalquilo C₀-C₄.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que cada uno de R²³ y R²⁴ es independientemente alquilo C₁-C₆.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Y-(CHR⁴)_m-R¹ es:



26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cuando R^4 es OR^{21} , R^{21} es H o alquilo C_1-C_6 .

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 2-metil-6-{4-[(R)-2-metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-(1-ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
 6-{3,5-difluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
 6-{3-cloro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
 6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
 10 2-(2-fluoro-etil)-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
 6-{3-fluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
 6-[3-fluoro-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 4-metil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
 4-metil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 15 4-{4-[3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona;
 2-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo;
 2-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo;
 2-(2-hidroxi-etil)-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
 6-{4-[(S)-2-metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
 20 4-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2,5,6,7-tetrahidrociclopenta[d]piridazin-1-ona;
 6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 6-[3-metoxi-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 6-{3-metoxi-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
 6-[2-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 25 6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-pirimidin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
 6-[6-(1-ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona;
 6-[6-(1-isopropil-piperidin-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona;
 6-[6-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona;
 6-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona;
 30 6-[6-(1-ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
 6-[6-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
 6-[6-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2-isopropil-2H-piridazin-3-ona;
 6-[6-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona;
 6-[6-[3-piperidin-1-il-propoxi]-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona;
 35 6-[6-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-{1-ciclopentil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
 40 6-[4-((R)-1-ciclohexil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-((R)-1-ciclobutil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-piridazin-3-ona;
 4-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2,5,6,7-tetrahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona;
 45 6-{3,5-difluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
 6-{3,5-dibromo-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-3,5-difluoro-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 5-metil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
 5-etil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
 50 6-{2-metoxi-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
 6-{2-fluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-2-fluoro-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 55 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-5-metil-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-[3-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;

- 6-[4-(2-hidroxi-3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
6-{4-[2-hidroxi-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
6-{4-[(S)-2-hidroxi-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
6-{4-[(R)-2-hidroxi-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
5 6-[4-((R)-2-hidroxi-3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
2,6-dimetil-5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
2,6-dimetil-5-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
6-metil-5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
10 6-metil-5-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
2-metil-5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
2-metil-5-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
5-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
15 2-metil-5-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
2-(6-metil-piridin-2-il)-5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
2-(3-metil-piridin-2-il)-5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
6-metil-5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
6-metil-5-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
20 5-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-metil-2H-piridazin-3-ona;
5-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-metil-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
5-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-metil-2-tiofen-3-il-2H-piridazin-3-ona;
25 6-metil-5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-tiofen-3-il-2H-piridazin-3-ona;
5-{4-[3-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2-piridin-2-il-2H-piridazin-3-ona;
5-[6-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2H-piridazin-3-ona;
2-isopropil-5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
2-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-fenil-2H-piridazin-3-ona;
30 6-metil-2-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
2-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona;
2-[6-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-6-fenil-2H-piridazin-3-ona;
2-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-piridin-3-il-2H-piridazin-3-ona;
8-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-5,6-dihidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ona;
35 8-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-5,6-dihidro-3H-benzo[f]cinnolin-2-ona;
5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
2-metoximetil-5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
5-{4-[(S)-2-metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
5-{4-[(R)-2-metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
40 5-[4-((S)-2-metil-3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-[4-((R)-2-metil-3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-{3,5-dibromo-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
2-metoximetil-5-{2-metil-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
5-{2-metil-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
45 2-metoximetil-5-[2-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-[2-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
5-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-2-metil-fenil]-2-metoximetil-2H-piridazin-3-ona;
4-metoxi-2-metoximetil-5-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
5-metoxi-2-metoximetil-4-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
50 5-metoxi-4-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
6-ciclopropil-2-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona; y
5-Isopropil-7-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
o una forma estereoisomérica, una mezcla de formas estereoisoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55 28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
6-{4-[(S)-2-Metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona; y
60 6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
o una forma estereoisomérica, una mezcla de formas estereoisoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en el que el compuesto está seleccionado entre el grupo que consiste en:

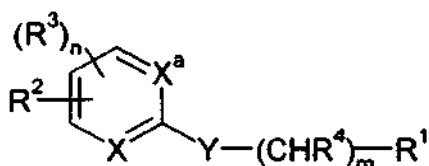
6-{4-[(S)-2-metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona; y
 6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
 o una forma estereoisomérica, una mezcla de formas estereoisoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el compuesto es 6-{4-[(R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-2H-piridazin-3-ona, o una forma estereoisomérica, una mezcla de formas estereoisoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una forma estereoisomérica, una mezcla de formas estereoisoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una forma estereoisomérica, una mezcla de formas estereoisoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en narcolepsia o trastornos del sueño/despertar, comportamiento alimenticio, trastornos de la alimentación, obesidad, conocimiento, estímulos, memoria, trastornos del estado anímico, alteración de la atención por estado anímico, trastorno de por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), demencia/enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor, estrés, migraña, mareos por movimiento, depresión, trastornos psiquiátricos, epilepsia, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios, inflamación e infarto al miocardio.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



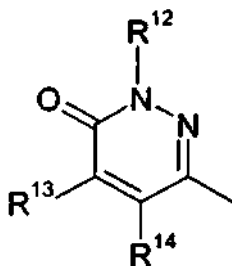
o una forma estereoisomérica, una mezcla de formas estereoisoméricas o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada uno de X y X^a es independientemente CH o N;

Y está seleccionado entre S(O)_q, O y NR¹⁵;

R¹ es un anillo de piperidina o de pirrolidina opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;

R² es



en la que:

R² es para en el grupo Y-(CHR⁴)_m-R¹;

R³ en cada aparición es independientemente, H, F, Cl, Br, I, OR²¹, NR²³R²⁴, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, C(=O)R²¹, CO₂R²¹ o C(=O)NR²³R²⁴; o cuando R³ es orto para R², entonces R³ y R¹⁴ pueden combinarse para formar -(CH₂)_s-, -CH₂Z-, CH₂CH₂Z-; en la que Z es O, S(O)_y, NR²⁷;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆ o OR²¹, en la que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R²⁰;

R¹² es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, C(=O)R²⁷ o CO₂R²⁷, en la que los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R²⁰;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo o arilalquilo o R¹³ y R¹⁴ pueden combinarse para formar un anillo condensado fenilo, tienilo, pirrolilo, ciclopentilo o ciclohexilo; en la que los anillos fenilo, tienilo, pirrolilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R²⁰;

R¹⁵ es H, alquilo C₁-C₆, C(=O)R²⁵, CO₂R²⁵;

R²⁰ en cada aparición es independientemente, H, F, Cl, Br, I, OR²¹, OR²², NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, arilalquilo, (=O), C(=O)R²¹, CO₂R²¹,

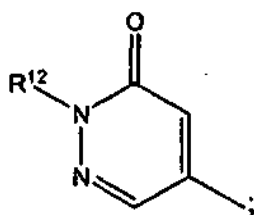
$OC(=O)R^{21}$, $C(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{27}C(=O)R^{21}$, $NR^{27}C(=O)OR^{21}$, $OC(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{27}C(=S)R^{21}$ o $S(O)_qR^{21}$;
 R^{21} en cada aparición es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , arilo o arilalquilo;
 R^{22} en cada aparición es independientemente el residuo de un aminoácido después de la retirada del grupo
 hidroxilo del grupo carboxilo;
 5 cada uno de R^{23} y R^{24} , en cada aparición, está seleccionado independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 y
 arilo, o R^{23} y R^{24} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7
 miembros opcionalmente sustituido con =O;
 R^{25} es alquilo C_1-C_6 , arilo o alquilarilo;
 R^{26} es H, alquilo C_1-C_6 , arilo o alquilarilo;
 10 R^{27} es H o alquilo C_1-C_6 ;
 m es 1, 2, 3, 4 ó 5 cuando R^1 está unido a través de un átomo de nitrógeno, y m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 cuando R^1
 está unido mediante un átomo de carbono;
 n es 0, 1, 2 ó 3;
 q es 0, 1 ó 2; y
 15 s es 1, 2 ó 3.

34. El compuesto de la reivindicación 33, en el que el compuesto está seleccionado entre:

2-metil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 2-metil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 2-isopropil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 20 2-isopropil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 2-etil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 6-[3-fluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
 2-(3,5-dicloro-fenil)-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 6-[3-fluoro-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2-fenil-2H-piridazin-3-ona;
 25 6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 4-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2,5,6,7-tetrahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona;
 2-metil-6-[4-[(S)-2-metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-[3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-[3-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
 30 2-bencil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2-fenil-2H-piridazin-3-ona;
 5-isopropil-7-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
 7-[4-[3-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5-isopropil-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
 5-isopropil-7-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
 35 7-[4-[3-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5-isopropil-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
 5-isopropil-7-[4-[3-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
 5-isopropil-7-[4-[3-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
 5-isopropil-7-[4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
 5-isopropil-7-[4-[3-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
 40 7-[4-[3-((2R,SR)-2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5-isopropil-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
 7-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5-propil-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
 7-[4-[3-((2R,SR)-2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5-propil-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
 7-[4-[3-(4-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5-propil-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
 7-[4-[3-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5-propil-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
 45 5-propil-7-[4-[3-((S)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
 5-(4-cloro-bencil)-7-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
 5-(4-cloro-bencil)-7-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
 2,4-dimetil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 2,4-dimetil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 50 2-isopropil-4-metil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 2-isopropil-4-metil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 2-bencil-4-metil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 2-bencil-4-metil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 4-bencil-2-metil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 4-bencil-2-metil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 2-metil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5-fenil-2H-piridazin-3-ona;
 2-metil-5-fenil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 2-metil-4-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-ftalazin-1-ona;
 2-metil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona;
 2-metil-4-[4-(3-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona;
 2-metil-4-[4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona;
 2-(4-cloro-bencil)-4-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-ftalazin-1-ona;
 2-(4-cloro-bencil)-4-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona;
 2-metil-4-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2,5,6,7-tetrahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona;

- 2-metil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-2,5,6,7-tetrahidro-ciclopenta[d]piridazin-1-ona;
 2-metil-4-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona;
 4-[4-[3-(butil-etil-amino)-propoxi]-fenil]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona;
 éster terc-butílico del ácido 4-4-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-il)-fenoximetil]-piperidin-1-carboxílico;
 5 2-metil-4-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona;
 4-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-2H-ftalazin-1-ona;
 éster terc-butílico del ácido 4-[4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenoximetil]-piperidin-1-carboxílico;
 2-metil-6-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-(1-ciclobutil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
 10 6-[4-(1-isopropil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-(1-ciclopentil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
 2-metil-6-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 6-[4-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
 15 2-metil-6-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 2-metil-6-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 6-3-fluoro-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil-2-fenil-2H-piridazin-3-ona;
 2-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-2H-piridazin-3-ona;
 8-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-5,6-dihidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ona;
 20 8-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-5,6-dihidro-3H-benzo[f]cinnolin-2-ona;
 2-Metil-8-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-5,6-dihidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ona;
 8-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-2-fenil-5,6-dihidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ona;
 2-Bencil-8-(3-piperidin-1-il-propoxi)-5,6-dihidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ona;
 2-Isopropil-8-(3-piperidin-1-il-propoxi)-5,6-dihidro-2H-benzo[h]cinnolin-3-ona;
 25 2-Metil-7-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-2H-ftalazin-1-ona; y
 2-Metil-7-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-ftalazin-1-ona;
 o una forma estereoisomérica, una mezcla de formas estereoisoméricas o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² es (i) o (iv).
 30 36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, en el que R² es (iv).
 37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36, en el que R² es (iv), R¹² es H o heteroarilo, y cada uno de R¹³ y R¹⁴ es H o alquilo.
 38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, en el que R² es (iv), R¹² es heteroarilo, y cada uno de R¹³ y R¹⁴ es H o alquilo.
 35 39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R² es (iii) y uno de R¹³ es ciclopropilo.
 40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36, en el que R² es:



y R¹² es alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo o heteroarilo.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, en el que R¹² es tienilo o piridinilo.
 40 42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 41, en el que R¹² es piridin-2-ilo.
 43. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 33 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
 44. Un compuesto, forma estereoisomérica, mezcla de formas estereoisoméricas o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 33 para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en narcolepsia o trastornos del sueño/vigilia, hábitos alimenticios, trastornos alimenticios, obesidad, trastornos de cognición, alerta, memoria, estado de ánimo, alteración del estado de ánimo, y la atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), enfermedad de Alzheimer/demencia, esquizofrenia, dolor, estrés, migraña, mareo, depresión, trastornos psiquiátricos, epilepsia, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios, inflamación, e infarto de miocardio.
 45