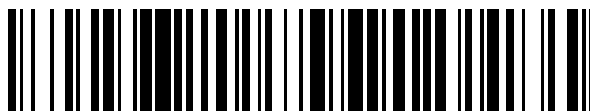


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 841**

51 Int. Cl.:

C07D 237/22 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2010 E 10742811 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.02.2015 EP 2462121**

54 Título: **Derivados de 2H-piridazin-3-onas, su preparación y su utilización como inhibidores de la SCD-1**

30 Prioridad:

05.08.2009 FR 0955504

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2015

73 Titular/es:

PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR

72 Inventor/es:

DUPONT-PASSELAIGUE, ELISABETH;
MIALHE, SAMUEL;
RIEU, JEAN-PIERRE;
JUNQUERO, DIDIER y
VALEILLE, KARINE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 536 841 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 2H-piridazin-3-onas, su preparación y su utilización como inhibidores de la SCD-1.

- 5 El objeto de la presente invención se refiere a derivados de la 2H-piridazin-3-ona que inhiben la actividad de la enzima SCD-1, como así también a su aplicación en el tratamiento de seres humanos.

10 El síndrome metabólico es el resultado de una mayor resistencia periférica a la insulina, y se caracteriza por la obesidad, la intolerancia a la glucosa, ciertas dislipidemias que se pueden asociar con la presión arterial alta y con la inflamación vascular. La combinación de estos múltiples factores de riesgo promueve el desarrollo de la patología ateromatosa, la causa de los ataques trombóticos y el desarrollo de enfermedades coronarias, cerebro vasculares y arteriales periféricas (Grundy, S. M.: Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nat Rev Drug Discov* 5, 295-309 (2006)).

15 La estearoil-CoA desaturasa-1 (SCD-1), a la que también se denomina $\Delta 9$ -desaturasa, es una enzima que limita la síntesis de ácidos grasos mono-insaturados bajo el control del factor de transcripción SREBP_{1c} (Miyazaki, M., Kim, Y. C., Ntambi, J. M.: A lipogenic diet in mice with a disruption of the stearoyl-CoA desaturase-1 gene reveals a stringent requirement of endogenous monounsaturated fatty acids for triglyceride synthesis. *J Lipid Res* 42, 1018-1024 (2001)). La inhabilitación del gen SCD-1 en ratones imparte resistencia a la obesidad de tipo genético o bien inducida por la dieta; los efectos periféricos de la leptina sobre el aumento del gasto energético, la ganancia de peso y la sensibilidad a la insulina se correlacionan inversamente con la expresión del gen SCD-1 y con la actividad enzimática (Cohen, P., Miyazaki, M., Socci, N. D. y colaboradores: Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss. *Science* 297, 240-243 (2002); Ntambi, J. M., Miyazaki, M., Stoeckl, J.P. y colaboradores: Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. *Proc Natl Acad Sci* 99, 11482-11486 (2002); Biddinger, S. B., Miyazaki, M., Boucher, J. y colaboradores: Leptin suppresses stearoyl-CoA desaturase-1 by mechanisms independent of insulin and sterol regulatory element-binding protein-1c. *Diabetes* 55, 2032-2041 (2006)).

20 La participación de la SCD-1 en la patogénesis de la obesidad se ve reforzada por la correlación entre la concentración en plasma de ácido palmíticoico y la adiposidad abdominal en niños (Okada, T., Furuhashi, N., Kuromori, Y. y colaboradores: Plasma palmitoleic acid content and obesity in children. *Am J Clin Nutr* 82, 747-750 (2005)), la asociación de la sobre expresión de la SCD-1 en los músculos esqueléticos de adultos obesos con deficiente división de ácidos grasos que lleva a la inhibición de la β -oxidación hepática (Hulver, M. W., Berggren, J. R., Carper, M. J. y colaboradores: Elevated stearoyl-CoA desaturase-1 expression in skeletal muscle contributes to abnormal fatty acid partitioning in obese humans. *Cell Metab* 2, 251-261 (2005)). La relación de plasma 18:1/18:0, a la que también se denomina "índice de desaturación", parece ser el biomarcador de la actividad del SCD-1 en el hombre y se correlaciona con el nivel de triglicéridos en plasma de manera inversamente proporcional al nivel del HDL (Attie, A. D., Krauss, R. M., Gray-Keller, M. P. y colaboradores: Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 43, 1899-1907 (2002)).

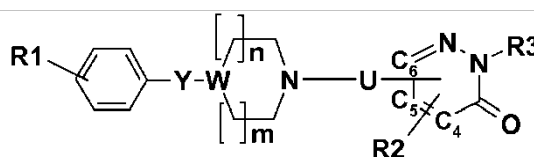
El documento WO 2008/044767 divulga unos derivados heterocíclicos como inhibidores de SCD.

45 Recientemente, los inhibidores de la SCD-1 fueron requeridos para el tratamiento de los trastornos de los lípidos en dermatología, tales como acné, rosácea o hiperseborrea (documento US 2008280916) y para la inhibición de la producción de sebo (documento WO2009019566).

50 En consecuencia, la inhibición de la SCD-1 parece ser una opción de objetivo terapéutico para el tratamiento de la obesidad, la diabetes de tipo 2 y los trastornos de los lípidos relacionados con el síndrome metabólico, y en dermatología para los trastornos de los lípidos de la piel.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de la 2H piridazin-3-ona que inhiben la actividad de la enzima SCD-1, su preparación y su aplicación en el tratamiento de seres humanos.

55 Estos compuestos se ajustan a la fórmula general I:



I
en la cual

- 60 - R_1 representa uno o más grupos, tales como: trifluorometilo, halógeno, tal como F, Cl, Br, alquilo C_1 - C_4

de cadena recta o modificada, nitro, trifluorometoxi, acetilo.

- cuando $n=m=1$,

- 5
- W representa CH, entonces Y es oxígeno o $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ o $-\text{NHCH}_2-$.
 - o W representa nitrógeno, entonces Y es C=O.

- cuando $n=m=0$, W representa CH, entonces Y es O o $-\text{OCH}_2-$.

10 - cuando $n=1$ y $m=0$, W representa CH, entonces Y es $-\text{OCH}_2-$.

- U representa

- 15
- $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ y puede estar ramificado en la posición (4) o bien (5) de piridazinona y R^2 es hidrógeno,

- 20
- o $-(\text{C}=\text{O})\text{CHR}_4\text{NR}_5-$ en el cual $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$ o con independencia uno del otro puede ser igual a H o Me, y si U está ramificado en la posición (4) de piridazinona entonces R_2 está en la posición (5) y representa H o OMe, y si U está ramificado en la posición (5) de piridazinona entonces R_2 representa H.

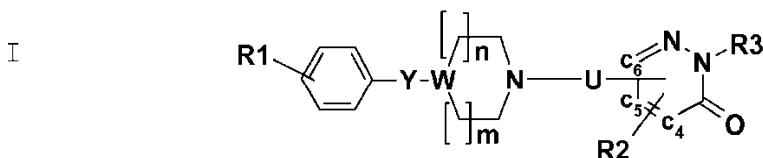
- o $-(\text{C}=\text{O})(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y puede estar ramificado en la posición (4) de piridazinona, entonces R_2 representa H,

25 - R_3 representa:

- un hidrógeno o

- 30
- un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o bien un radical alquilo C_1-C_3 sustituido por grupos tales como: trifluorometilo, fenilo o un alquilino C_3 ,

Según otra forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula general (I) son aquellos en los cuales:



- 40
- R_1 representa uno o más grupos, tales como: trifluorometilo, halógeno, tal como F, Cl, Br, alquilo C_1-C_3 lineal o ramificado, trifluorometoxi,

- cuando $n=m=1$,

- W representa CH entonces Y es oxígeno o $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$
- o W representa nitrógeno, entonces Y representa C=O.

45 - cuando $n=m=0$, W representa CH, entonces Y es $-\text{OCH}_2-$.

- U representa:

- 50
- $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$ y si U está ramificado en la posición (4) de piridazinona entonces R_2 está en la posición (5) y representa H o OMe, y si U está ramificado en la posición (5) de piridazinona entonces R_2 está en la posición 4 y representa H

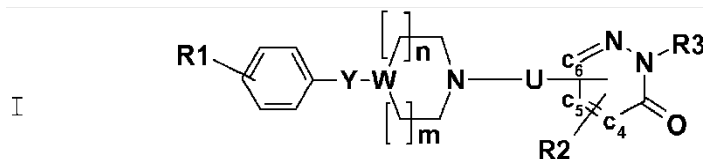
- o $-(\text{C}=\text{O})(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y U está ramificado en la posición (4) de piridazinona, entonces R_2 representa H,

55 - R_3 representa:

- un hidrógeno o
- un radical alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, y más particularmente metilo,

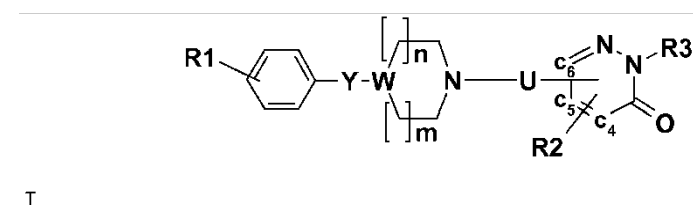
60 Según otra forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula general (I) son aquellos en los

cuales:



- R_1 representa uno o más grupos, tales como: trifluorometilo, halógeno, tal como F, Cl,
- cuando $n=m=1$, W representa CH entonces Y es oxígeno,
- U representa
 - $-(C=O)CH_2NH-$ y está ramificado en la posición 4 de piridazinona, entonces R2 representa H,
- R_3 representa un hidrógeno o metilo

Según otra forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula general (I) son aquellos en los cuales:



- R_1 representa uno o más grupos, tales como: trifluorometilo, halógeno, tal como F, Cl,
- cuando $n=m=1$, W representa CH entonces Y es oxígeno,
- U representa $-(C=O)CH_2NH-$ y está ramificado en la posición 4 de piridazinona entonces R2 representa H,
- R_3 representa un hidrógeno o metilo

y las sales de adición con las bases y ácidos farmacéuticamente aceptables y los diferentes isómeros, y sus mezclas en cualquier proporción.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I que se caracterizan por que se seleccionan entre:

- 1: 2-Metil-4-{2-oxo-2-[4-(2-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-ona
- 2: 4-{2-[4-(5-Fluoro-2-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 3: 4-{2-[4-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 4: 4-{2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 5: 4-{2-[4-(2-Bromo-4,5-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 6: 4-{2-[4-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 7: 4-{2-[4-(2-Cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 8: 4-{2-[4-(2-Cloro-5-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 9: 4-{2-[4-(2-Cloro-5-nitro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 10: 4-{2-[4-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 11: 4-{2-[4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 12: 4-{2-[4-(2,5-Dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 13: 4-{2-[4-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 14: 4-{2-[4-(5-Isopropil-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 15: 4-{2-[4-(2-Cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 16: 5-{2-[4-(2-Cloro-5-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 17: 5-{2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoxi}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 18: 5-{2-[4-(2,5-Dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoxi}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 19: 2-Metil-4-{2-oxo-2-[3-(2-trifluorometil-fenoxi)-azetidin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-ona
- 20: 2-Metil-4-{2-oxo-2-[4-[(2-trifluorometil-fenilamino)-metil]-piperidin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-ona
- 21: 4-{2-[4-[(2-Cloro-5-trifluorometil-fenilamino)-metil]-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 22: 4-{2-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoximetil)-pyrrolidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 23: 2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-N-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-2-oxo-acetamida

- 24: 4-[(E)-3-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-oxo-propenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 25: 4-[3-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-oxo-propil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 26: 5-[2-[4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoxi]-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 27: 2-Metil-4-[2-oxo-2-[3-(2-trifluorometil-fenoxi)-azetidin-1-il]-etilamino]-2H-piridazin-3-ona
 28: 4-(2-[4-[(3,4-Dicloro-benzil)-metil-amino]-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 29: 4-[2-[4-(5-Fluoro-2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 30: 2-Metil-4-[2-oxo-2-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-etilamino]-2H-piridazin-3-ona
 31: 2-Metil-4-(2-oxo-2-[4-[(2-trifluorometil-fenilamino)-metil]-piperidin-1-il]-etilamino)-2H-piridazin-3-ona
 32: 4-(2-[4-[(2-Cloro-5-trifluorometil-fenilamino)-metil]-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 33: 4-[2-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoximethyl)-azetidin-1-il]-2-oxo-etilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 34: 4-[2-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoximethyl)-pyrrolidin-1-il]-2-oxo-etilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 35: 2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-N-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-2-oxo-acetamida
 36: 4-[(E)-3-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-oxo-propenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 37: 4-[3-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-oxo-propil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 38: 4-[(R)-2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 39: 4-[(S)-2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 40: 4-[2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino]-2H-piridazin-3-ona
 41: 4-[2-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino]-2H-piridazin-3-ona
 42: 4-[2-[4-(5-Bromo-2-Cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino]-2H-piridazin-3-ona
 43: 4-[2-[4-(2-Bromo-4,5-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino]-2H-piridazin-3-ona
 44: 4-[2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino]-2H-piridazin-3-ona
 45: 4-[2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino]-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-2H-piridazin-3-ona
 46: 2-But-2-inil-4-[2-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino]-2H-piridazin-3-ona
 47: 4-[2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino]-2-(4-metil-pentil)-2H-piridazin-3-ona
 48: 2-bencil-4-[2-oxo-2-[4-(2-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-etilamino]-2H-piridazin-3-ona
 49: 2-Isopropil-4-[2-oxo-2-[4-(2-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-etilamino]-2H-piridazin-3-ona
 50: 2-Butil-4-[2-[4-(2-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino]-2H-piridazin-3-ona
 51: 4-[2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino]-5-metoxi-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 56: ácido 4-(2-cloro-5-metil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida
 57: ácido 4-(2-metil-5-isopropil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida
 58: ácido 4-(5-trifluorometil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida
 59: ácido 4-(2-metil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida
 60: ácido 4-(4-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida
 61: ácido 4-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida
 62: ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida
 63: ácido 4-(2-cloro-5-bromo-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida

La presente invención se refiere asimismo a las sales de adición de los compuestos de la fórmula general (I) con las bases y los ácidos farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de la fórmula general (I) y sus mezclas en cualquier proporción.

Por "isómeros", en la presente invención, se entienden los enantiómeros y los isómeros de configuración *cis* o *trans*.

Las mezclas de los isómeros en cualquier proporción también incluyen las mezclas racémicas para los enantiómeros.

La presente invención también se extiende a los métodos químicos para elaborar los compuestos de la fórmula general (I).

La presente invención también se refiere a los compuestos de la fórmula general (I) y las sales de adición con las bases y ácidos farmacéuticamente aceptables, además de sus mezclas en cualquier proporción para su empleo como inhibidor de la enzima SCD-1.

La presente invención también se refiere a los compuestos de la fórmula general (I) y las sales de adición con las bases farmacéuticamente aceptables, además de sus mezclas en cualquier proporción para su empleo como producto medicinal.

La invención también se refiere a los compuestos de la fórmula general (I) y las sales de adición con las bases y ácidos farmacéuticamente aceptables, además de sus mezclas en cualquier proporción para su empleo como producto medicinal destinado al tratamiento y/o la prevención de enfermedades para las cuales son necesarios los inhibidores de la actividad de la enzima SCD-1.

La invención también se refiere a los compuestos de la fórmula general (I) y sus sales de adición con las bases y ácidos farmacéuticamente aceptables, además de sus mezclas en cualquier proporción para su empleo como producto medicinal destinado al tratamiento y/o la prevención de enfermedades tales como obesidad,

dislipidemia diabética, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, aterosclerosis y sus complicaciones, esteatosis hepática y riesgos cardiovasculares.

La invención también se refiere a los compuestos de la fórmula general (I) y sus sales de adición con las bases y ácidos farmacéuticamente aceptables, además de sus mezclas en cualquier proporción para su empleo como producto medicinal destinado al tratamiento y/o la prevención de enfermedades dermatológicas que se relacionan con los trastornos de los lípidos de la piel y las complicaciones inflamatorias y microbianas que se refieren a las perturbaciones de la función de barrera.

Las enfermedades dermatológicas relacionadas con un trastorno de los lípidos de la piel son, por ejemplo, acné, psoriasis, hirsutismo, rosácea.

La invención también se extiende a las composiciones caracterizadas por que, como principio activo, contienen un compuesto de la fórmula general (I).

La invención también se refiere a una composición farmacéutica caracterizada por que contiene un compuesto de la fórmula general (I) combinado con cualquier excipiente que resulte adecuado.

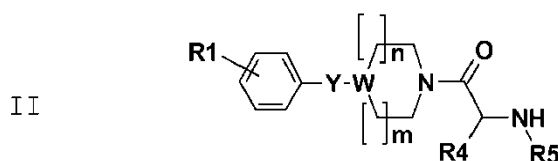
Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse utilizando las rutas de síntesis que se describen a continuación o bien con la utilización de métodos de síntesis que son conocidos por el experto en la materia.

Método 1

La síntesis de los compuestos de la fórmula general I se caracteriza (esquema 1), cuando U = - (C=O)CHR₄NR₅- está ramificado en las posiciones (4) o (5) de piridazinona y cuando R₂=H, porque:

➤ un derivado de la fórmula general II



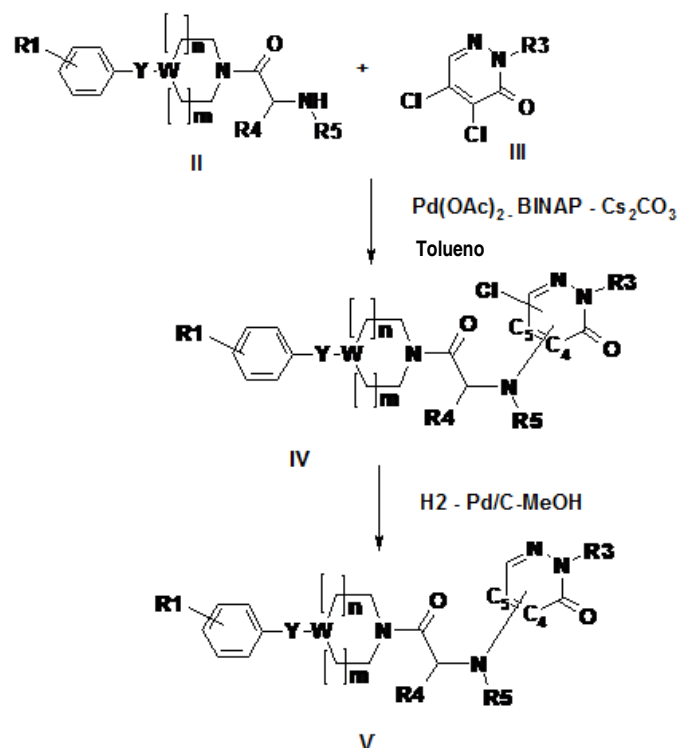
donde R₁ representa uno o más grupos: trifluorometilo, Cl, F, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, trifluorometoxi, acetilo y R₄, y R₅, m, n, Y, W son tal como se los definió en la fórmula general I,

está condensado con un derivado de la fórmula general III



donde R₃ es un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o bien un radical alquilo C₁-C₃ sustituido por grupos tales como: trifluorometilo, fenilo, en condiciones operativas tales como acoplamiento de Buchwald en la presencia de un catalizador, que puede ser acetato de paladio, una fosfina, tal como BINAP y una base tal como carbonato de cesio en un solvente tal como tolueno;

➤ el derivado de la fórmula general IV previamente obtenido se deshalogena en condiciones operativas, tales como en la presencia de paladio al carbono en una atmósfera de hidrógeno en un solvente, que puede ser metanol.

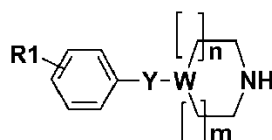


Esquema 1

5 Método 2

Este método de síntesis de los compuestos de la fórmula general I se caracteriza (esquema 2), cuando U = - (C=O)CHR₄NR₅-, -(C=O)CH₂O-, -(C=O)(C=O)NH-, -(C=O)CH=CH-, -(C=O)(CH₂)₂- (para cada definición de U las posiciones de sustitución de la piridazinona son tales como se las definió en la fórmula general I), porque:

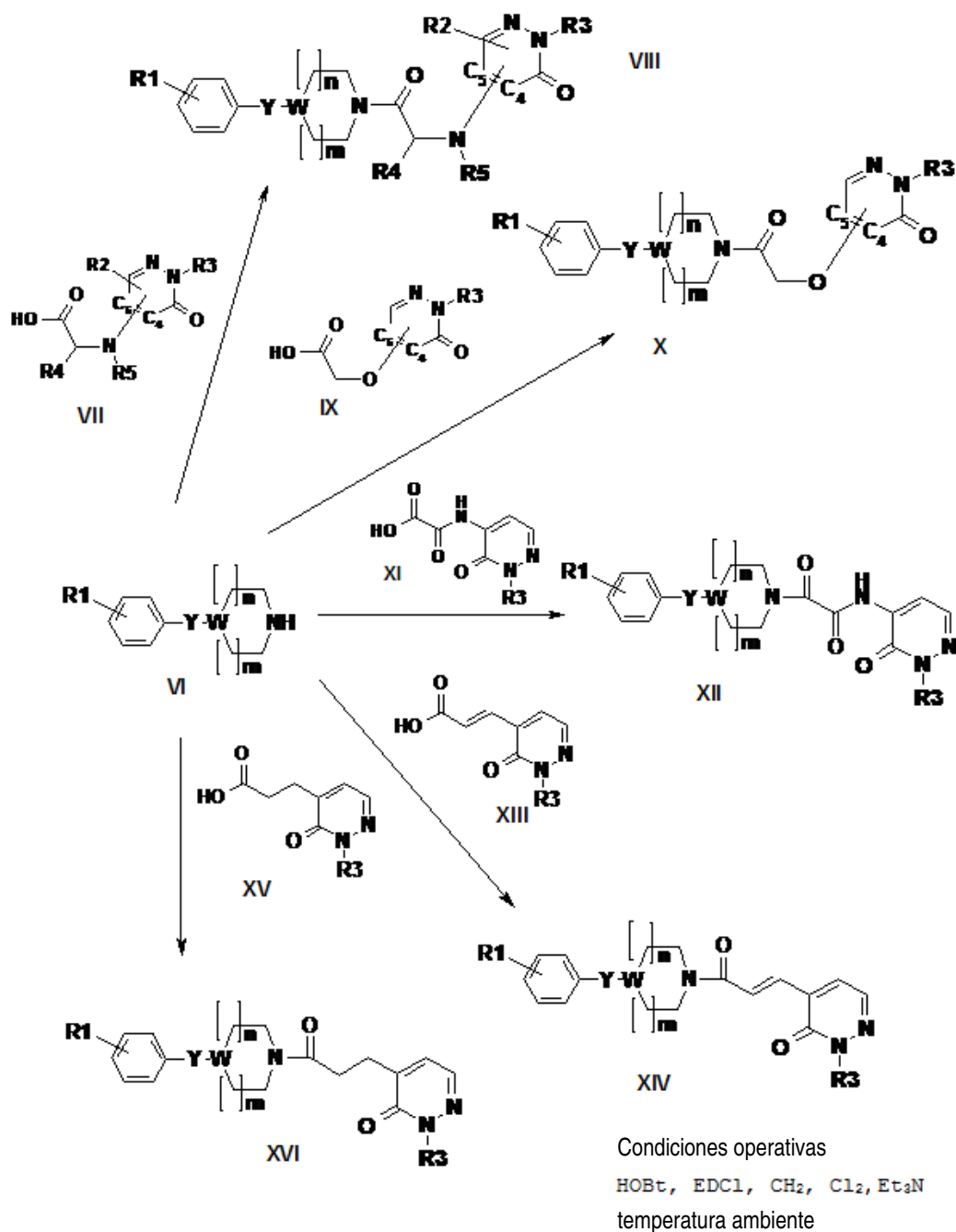
10 un derivado de la fórmula general VI



VI

15 donde R₁, m, n, Y, W son tal como se definieron en la fórmula general I, está condensado con los compuestos de las fórmulas generales VII, IX, XIII, XV en las cuales R₂, R₄ y R₅ son tal como se los definió en la fórmula general I, y R₃ representa un hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o bien un radical alquilo C₁-C₃ sustituido por grupos tales como: trifluorometilo, fenilo o compuestos de la fórmula general XI donde R₃ es tal como se definió en la fórmula general I, bajo condiciones operativas tales como las de acoplamiento de péptidos con reactivos tales como hidroxibenzotriazol, EDCI en la presencia de una base como puede ser trietilamina en un solvente tal como diclorometano. Esto, respectivamente, lleva a los compuestos finales de las

20 fórmulas VIII, X, XIV, XVI y XII.

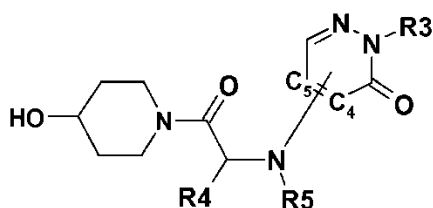


Esquema 2

5 Método 3

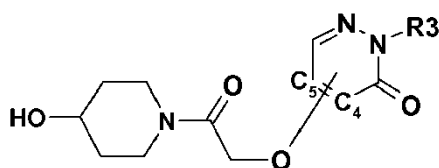
Este método de síntesis de los compuestos de la fórmula general I se caracteriza (esquema 3), cuando U = - (C=O)CHR₄NR₅- o -(C=O)CH₂O- (ramificado en las posiciones (4) o (5) de piridazinona) y R₂=H, por que los derivados de la fórmula general

10



XVII

0

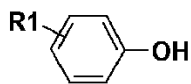


XVIII

5

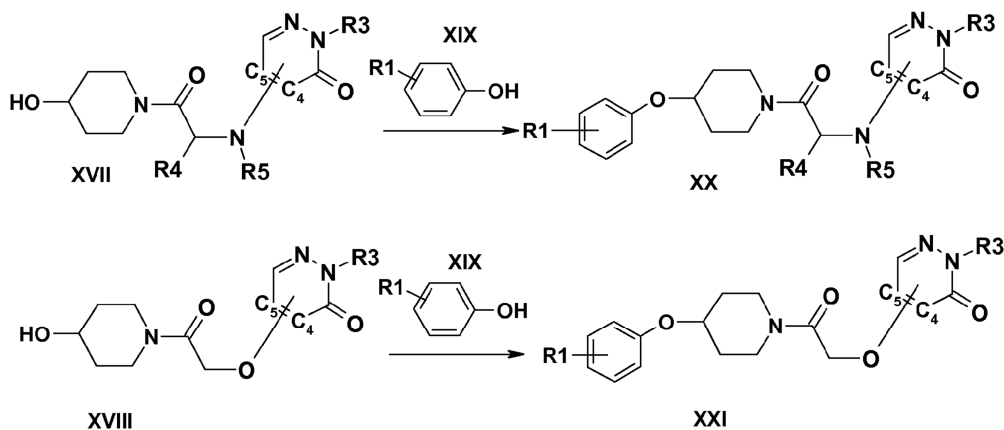
donde R_3 representa un radical alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, o bien un radical alquilo C_1 - C_3 sustituido por grupos tales como: trifluorometilo o fenilo, y R_4 y R_5 son tal como se los definió en la fórmula general I, están condensados con fenoles de la fórmula general XIX:

10



XIX

15 donde R_1 es tal como se define en la fórmula general I:



Esquema 3

20

Método 2

Bajo condiciones operativas, tales como aquellas del acoplamiento de Mitsunobu en la presencia de trifenilfosfina, de carboxilato de diisopropilo en THF para llegar a los compuestos XX y XXI respectivamente.

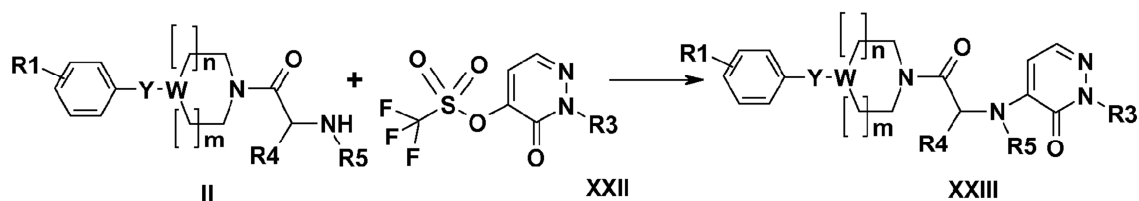
25

Método 4

Este método de síntesis de los compuestos de la fórmula general I está caracterizado (esquema 4), cuando $U = -(C=O)CHR_4NR_5-$ está ramificado en la posición (4) de piridazinona y $R_2=H$, porque los derivados de la fórmula general II, en la cual R_1 , R_4 , R_5 , n , m , Y , W son tal como se los definió en la fórmula general I, están condensados con compuestos de la fórmula general XXII en la cual R_3 es tal como se definió en la fórmula

30

general I, bajo condiciones operativas tales como acetonitrilo en la presencia de trietilamina para llegar a los compuestos XXIII.

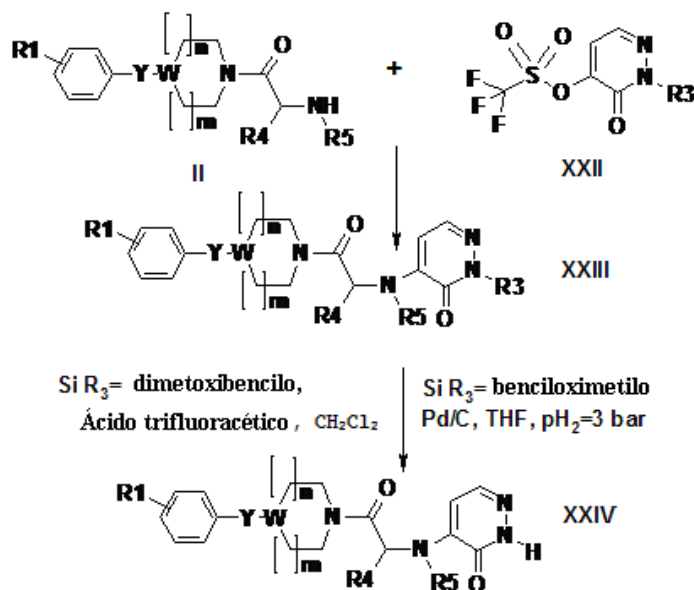


5

Esquema 4

Método 5

- Este método de síntesis de los compuestos de la fórmula general I está caracterizado (esquema 5), cuando U = $-(C=O)CHR_4NR_5-$ está ramificado en la posición (4) de piridazinona y $R_2=H$, porque los derivados de la fórmula general II, en la cual R_1 , R_4 , R_5 , n , m , Y , W son tal como se los definió en la fórmula general I, están condensados con compuestos de la fórmula general XXII en la cual R_3 es un grupo protector, tal como 3,4 dimetoxibencilo o benciloximetilo, bajo condiciones operativas tales como acetonitrilo en la presencia de trietilamina para llegar a los compuestos XXIII. Estos compuestos luego se desprotegen en condiciones tales como ácido trifluoroacético en diclorometano (cuando $R_3=3,4$ dimetoxibencilo) o bien en la presencia de paladio al carbono en THF en atmósfera de hidrógeno (cuando $R_3=$ benciloximetilo) para llegar a los compuestos XXIV.



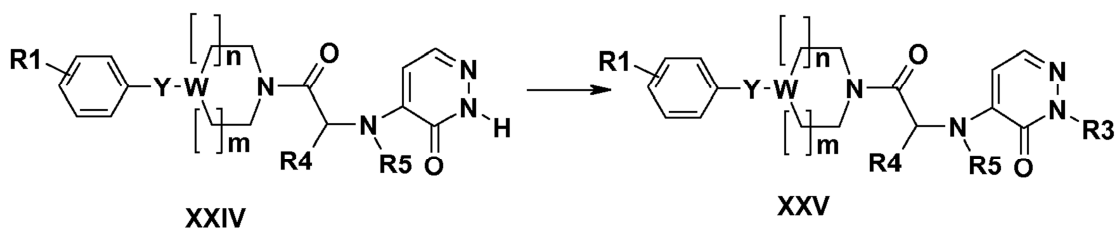
20

Esquema 5

Método 6

- Este método de síntesis de los compuestos de la fórmula general I está caracterizado (esquema 6), cuando U = $-(C=O)CHR_4NR_5-$ está ramificado en la posición (4) de piridazinona y $R_2=H$, porque los derivados de la fórmula general XXIV, en la cual R_1 , R_4 , R_5 , n , m , Y , W son tal como se los definió en la fórmula general I, se tratan con un agente alquilante R_3X en el cual X representa un halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, y R_3 representa un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o bien un radical alquilo C_1-C_3 sustituido por grupos tales como: trifluorometilo, fenilo o un alquililo C_3 bajo condiciones operativas tales como DMF en la presencia de K_2CO_3 para llegar a los compuestos XXV.

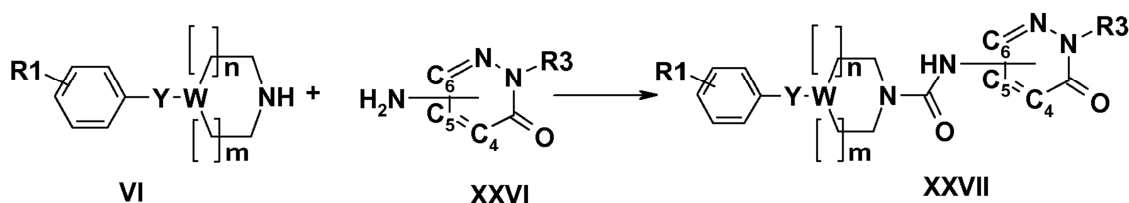
30



Esquema 6

5 Método 7

Este método de síntesis de los compuestos de la fórmula general I está caracterizado (esquema 7), cuando U= $-(C=O)NH-$ R₅- (ramificado en la posición 4, 5 o 6 de piridazinona) y R₂ representa H, porque los derivados de la fórmula general VI, en la cual R₁, m, n, Y, W son tal como se los definió en la fórmula I, están condensados con compuestos de la fórmula general XXVI en la cual R₃ es tal como se define en la fórmula general I, bajo condiciones operativas tales como en la presencia de 4-nitrofenilcloroformiato, trietilamina en THF para llegar a los compuestos XXVII.



Esquema 7

Las compuestos intermedios y finales, si se desea, pueden purificarse siguiendo uno o más métodos de purificación seleccionados entre extracción, filtración, cromatografía en gel de sílice, HPLC preparatoria normal o en fase inversa y cristalización.

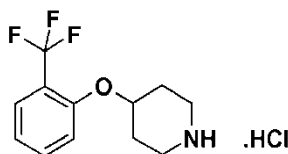
Las materias primas que se utilizan en los métodos descritos previamente se comercializan en el mercado o son de fácil acceso para los expertos en la materia, siguiendo los métodos que se describen en la bibliografía.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar en ninguna medida su alcance.

Los análisis elementales, la espectroscopia de masas y la RMN confirman las estructuras de los compuestos.

Sustancias intermedias 1:

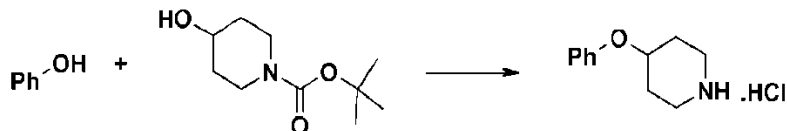
a) clorhidrato de 4-(2-Trifluorometil-fenoxi)-piperidina (1a)



Se colocan 21,6 g (107 mmoles) de BOC-4-hidroxi-piperidina en la presencia de 19,1 g (118 mmoles) de 2-trifluorometilfenol, 33,8 g (128 mmoles) de trietilfosfina en 300 ml de THF. A una temperatura de 0°C, se agregan por goteo 24,3 ml (128 mmoles) de DEAD. El medio de reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente, y luego se calienta durante 24 horas a 70°C. Después de la concentración, el residuo obtenido se solubiliza en éter, se lava con solución de hidróxido de sodio (1 N) y seguidamente con una solución saturada de NaCl. Tras el secado sobre Na₂SO₄, las fases orgánicas se concentran hasta secarse, luego se solubilizan en una mezcla de éter de petróleo y Et₂O en una proporción de 70:30, para eliminar el óxido de trietilfosfina. Después de la filtración, el filtrado se concentra, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida (*flash*) en gel de sílice (éter de petróleo y AcOEt; en un gradiente de 100:0 a 80:20 en 50 minutos). Se obtienen 17,8g de un aceite transparente (rendimiento del 48%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; éter de petróleo-AcOEt 90:10; R_f = 0,26. Este aceite se coloca en 300 ml de diclorometano en la presencia de 23 ml (309 mmoles) de TFA; tras lo cual esta solución se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. El medio se concentra y el residuo obtenido se solubiliza en AcOEt, se lava con una solución acuosa

de hidróxido de sodio (1 N), y luego con agua saturada en NaCl. Después del secado en Na₂SO₄, las fases orgánicas se concentran hasta la sequedad. Se obtienen 11,9 g de un aceite transparente (rendimiento del 94%). Este aceite se solubiliza en un mínimo de EtOH, y luego se trata con 9 ml de solución de HCl (5 N en iPrOH). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 3 horas, el precipitado se filtra, se enjuaga con éter de etilo y luego se seca. Se obtienen 9,6 g de la sustancia intermedia 1a en la forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 70%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH, 90:9:1; R_f = 0,26.

b) Sustancias intermedias 1b-1m



La síntesis de las sustancias intermedias 1b-1m se lleva a cabo siguiendo el modo operativo que se describe respecto a la síntesis de la sustancia intermedia 1a con la utilización de varios fenoles Ph-OH.

Tabla 1: Sustancias intermedias 1b-1m

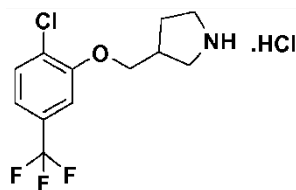
PhOH	Rendimiento total	TLC	Estado	Sustancias intermedias 1b-1m
	88%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH-NH ₄ OH: 90:9:1 R _f = 0,43	sólido	1b: clorhidrato de 4-(5-Fluoro-2-trifluorometil-fenoxi)-piperidina
	79%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH-NH ₄ OH: 95:4,5:0,5 R _f = 0,37	sólido	1c: clorhidrato de 4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidina
	70%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH-NH ₄ OH: 90:9:1 R _f = 0,24	sólido	1d: clorhidrato de 4-(2-Cloro-5-fluoro-fenoxi)-piperidina
	70%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 90:10 R _f = 0,29	sólido	1e: clorhidrato de 4-(2-bromo-4,5-difluoro-fenoxi)-piperidina
	69%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH-NH ₄ OH: 90:9:1 R _f = 0,20	sólido	1f: clorhidrato de 4-(5-bromo-2-cloro-fenoxi)-piperidina
	44%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH-NH ₄ OH: 90:9:1 R _f = 0,26	sólido	1g: clorhidrato de 4-(2-cloro-fenoxi)-piperidina
	79%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH-NH ₄ OH: 90:9:1 R _f = 0,29	sólido	1h: clorhidrato de 4-(3,4-dicloro-fenoxi)-piperidina

PhOH	Rendimiento total	TLC	Estado	Sustancias intermedias 1b-1m
	73%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH- NH ₄ OH: 90:9:1 Rf = 0,25	sólido	1i: clorhidrato de 4-(2,4-dicloro-fenoxi)-piperidina
	77%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH- NH ₄ OH: 90:9:1 Rf = 0,24	sólido	1j: clorhidrato de 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piperidina
	40%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH- NH ₄ OH: 90:9:1 Rf = 0,26	sólido	1k: clorhidrato de 4-(2,5-difluoro-fenoxi)-piperidina
	58%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH- NH ₄ OH: 90:9:1 Rf = 0,56	sólido	1l: clorhidrato de 4-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-piperidina
	45%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH- AcOH: 90:9:1 Rf = 0,10	sólido	1m: clorhidrato de 4-(3-ter-butyl)-piperidina

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck.

c) clorhidrato de 3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoximetil)-pirrolidina (1n)

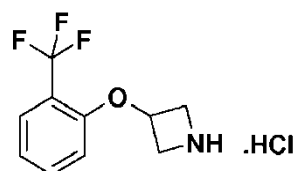
5



La síntesis de la sustancia intermedia 1n se lleva a cabo a partir de 3-hidroximetil-1-BOC-pirrolidina siguiendo el modo operativo que se describe respecto de la síntesis de la sustancia intermedia 1a (sólido blanco; rendimiento total del 72%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-AcOH: 90:9:1; Rf = 0,10.

10

d) clorhidrato de 3-(2-trifluorometil-fenoxi)-azetidina (1o)



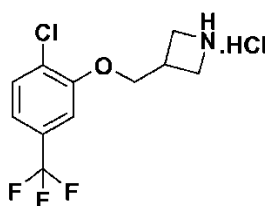
15

Se colocan 5 g (21 mmoles) de bencihidrilazetan-3-ol en 50 ml de piridina a -20°C, 2,5 ml (31 mmoles), y se agrega por goteo cloruro de mesilo. El medio de reacción se agita durante una hora a -20°C, se coloca a una temperatura de 6°C durante 48 horas, tras lo cual se vierte en hielo. El precipitado formado se filtra, se enjuaga con agua y luego con éter de petróleo y, finalmente, se seca durante 48 horas a 40°C. Se obtienen 6,59 g de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 99%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-AcOEt: 80:20; Rf = 0,48. Se colocan 1,12 g (6,94 mmoles) de 2-trifluorometilfenol en 16 ml de DMF en nitrógeno. A una temperatura de 0°C, se agregan en porciones 0,38 g (9,46 mmoles) de NaH (60% en parafina). El medio de

20

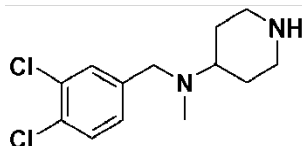
reacción se agita durante diez minutos a 0°C, tras lo cual se agregan en porciones 2 g (6,31 mmoles) del sólido previamente obtenido. El medio de reacción se agita durante cinco minutos a 0°C, durante una hora a temperatura ambiente, y luego durante toda la noche a 80°C. Después de agregar 5 ml de agua y de concentrar hasta la sequedad, el residuo obtenido se solubiliza en agua y se extrae con CH₂Cl₂. Después de secarlas en Na₂SO₄, las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (éter de petróleo y AcOEt; en un gradiente de 100:0 a 55:45 a lo largo de 40 minutos). Se obtienen 2,05 g de un aceite incoloro (rendimiento del 84%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 90:10; R_f = 0,63. Este aceite se coloca en 35 ml de 1,2-dicloroetano en la presencia de 1,73 ml (16 mmoles) de clorofornato de 1-cloroetilo, y esta solución luego se agita durante 8 horas a 70°C. Tras ello, se agregan 35 ml de MeOH y el medio de reacción se agita durante toda la noche a una temperatura de 70°C. Tras la concentración hasta secarse, el residuo obtenido se tritura en éter de petróleo, se filtra y luego se enjuaga en éter de petróleo. De esta manera se obtienen 1,10 g de la sustancia intermedia 1o en la forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 72%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 95:4,5:0,5; R_f = 0,38.

e) clorhidrato de 3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoximetil)-azetidina (1p)



Se colocan 3 g (11,84 mmoles) de difenilmetil-3-(hidroximetil)azetidina en la presencia de 2,55 g (13,02 mmoles) de 2-cloro-5-(trifluorometil)fenol y 3,72g (14,20 mmoles) trietilfosfina en 70 ml de THF. A una temperatura de 0°C, se agregan por goteo 2,23 ml (14,20 mmoles) de DEAD. El medio de reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente, y luego se calienta durante 24 horas a 70°C. Tras la concentración, el residuo obtenido se solubiliza en CH₂Cl₂ y se lava con solución de hidróxido de sodio (1 N). Después de secarlas en MgSO₄, las fases orgánicas se concentran hasta el punto de sequedad, y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (éter de petróleo y AcOEt; en un gradiente de 100:0 a 85:15 a lo largo de 50 minutos). Se obtienen 5 g de un aceite de color amarillo (rendimiento del 97%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; éter de petróleo-AcOEt: 80:20; R_f = 0,39. Este aceite se coloca en 75 ml 1,2-dicloroetano en la presencia de 3,71 ml (34,44 mmoles) de clorofornato de 1-cloroetilo, y esta solución luego se agita durante 20 horas a 70°C. Tras ello, se agregan 75 ml de MeOH y el medio de reacción se agita durante 24 horas a una temperatura de 70°C. Tras la concentración hasta secarse, el residuo obtenido se tritura en éter de petróleo, se filtra y luego se enjuaga en éter de petróleo. El sólido obtenido se solubiliza en agua y se trata con NaHCO₃, tras lo cual se extrae con CH₂Cl₂. Después de secarlas en MgSO₄, las fases orgánicas se concentran hasta el punto de sequedad, y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH; en un gradiente de 100:0:0 hasta 90:9:1 a lo largo de 50 minutos). Se obtienen 0,69 g de un sólido de color beis. Este sólido se solubiliza en un mínimo de EtOH, y luego se trata con 0,52 ml de solución de HCl (5N en iPrOH). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 3 horas, el precipitado se filtra, se enjuaga con éter de etilo y se seca. Se obtienen, de esta manera, 0,691 g de la sustancia intermedia 1p en la forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 20%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 90:9:1; R_f = 0,15.

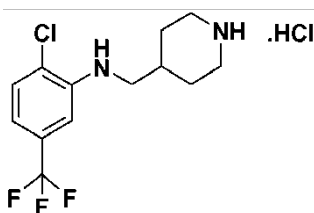
f) (3,4-Dicloro-bencil)-metil-piperidin-4-il-amina (1q)



Se colocan 9,72 g (57 mmoles) de *N*-carbetoxi-4-piperidona en la presencia de 10 g (57 mmoles) de 3,4-diclorobencilamina en 170 ml de 1,2-dicloroetano. Se agregan en porciones 16,9 g (79 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio y, luego, se agregan por goteo 3,2 ml de AcOH. El medio de reacción se agita durante 6 horas a temperatura ambiente, y luego se agregan 6 g (28 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio. Tras la agitación durante toda la noche a temperatura ambiente, el medio de reacción se trata con 60 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N) y se extrae con CH₂Cl₂. Después de secarlas en Na₂SO₄, las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂-AcOEt, con un gradiente de 100:0 hasta 0:100 a lo largo de 50 minutos). Se obtienen 19,7 g de un aceite amarillo (rendimiento cuantitativo). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 90:10; R_f = 0,59. 0,4 g (9,96 mmoles) de NaH (60% en parafina) se colocan en 33 ml de DMF en una atmósfera de

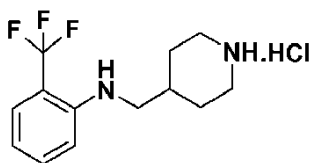
nitrógeno. A una temperatura de 0°C, se agregan por goteo 3 g (9,06 mmoles) del aceite que se obtuvo previamente en 15 ml de DMF. Después de agitar durante 15 minutos a la temperatura ambiente, se agregan 0,62 ml (9,96 mmoles) de yodometano. Tras agitar durante toda la noche a la temperatura ambiente, el medio de reacción se trata con 300 ml de agua y se extrae con AcOEt. Después del secado en Na₂SO₄, las fases orgánicas se concentran hasta el punto de sequedad. Se obtienen 3,46 g de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento cuantitativo). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 90:10; R_f = 0,78. Este aceite se coloca en 14 ml EtOH en la presencia de 1,72 g (30,8 mmoles) de hidróxido de potasio (previamente disuelto en 6 ml de agua). Este medio de reacción se agita a reflujo durante 46 horas, tras lo cual se lleva a pH 8 con una solución acuosa de HCl (6 N). Después de la concentración hasta el punto de sequedad, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice ((CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH, con un gradiente de 100:0:0 hasta 82:17:1 a lo largo de 40 minutos). Se obtienen, de esta manera, 1,59 g de la sustancia intermedia 1q en la forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 64%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 90:9:1; R_f = 0,24.

g) clorhidrato de (2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-ilmetil-amina (1r)



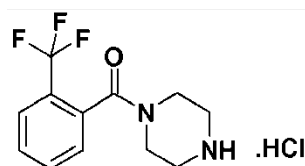
Se colocan 6 g (23,12 mmoles) de 2-bromo-1-cloro-4-trifluorometil-benzene en la presencia de 8,65 ml (41,61 mmoles) de 1-BOC-4-aminometil-piperidina, 3,05 g (31,67 mmoles) de ter-butilato de sodio, 1,06 g (2,24 mmoles) de X-Phos y 1,06 g (2,24 mmoles) de Pd₂(dba)₃ en 75 ml de tolueno. El medio de reacción se agita durante toda la noche a 80°C, luego se filtra a través de celita y se concentra hasta secarse. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (éter de petróleo-AcOEt, con un gradiente de 100:0 hasta 80:20 a lo largo de 45 minutos). Se obtienen 5,96 g de un aceite amarillo (rendimiento del 65%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; éter de petróleo-AcOEt: 80:20; R_f = 0,68. 3,47 g (8,83 mmoles) de este aceite se colocan en 4 ml de diclorometano en la presencia de 4 ml (52,98 mmoles) de TFA, tras lo cual se agita esta solución durante toda la noche a la temperatura ambiente. El medio se concentra, el residuo obtenido se solubiliza en CH₂Cl₂ y se lava con solución de hidróxido de sodio (2 N). Después del secado en MgSO₄, las fases orgánicas se concentran hasta el punto de sequedad. Se obtienen 1,99g de un sólido de color beige. Este sólido se solubiliza en un mínimo de EtOH, y luego se trata con 1,35 ml de solución de HCl (5 N en iPrOH). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 3 horas, el precipitado se filtra, se enjuaga con éter de etilo y, seguidamente, se seca. Se obtienen, de esta manera, 2 g de la sustancia intermedia 1r en la forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 68%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 90:9:1; R_f = 0,18.

h) clorhidrato de (2-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-ilmetil-amina (1s)



La síntesis de la sustancia intermedia 1s se lleva a cabo a partir de 1-bromo-2-trifluorometil-benceno siguiendo el modo operativo para la síntesis de la sustancia intermedia 1r (sólido de color blanco, con un rendimiento total del 47%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 90:9:1; R_f = 0,23.

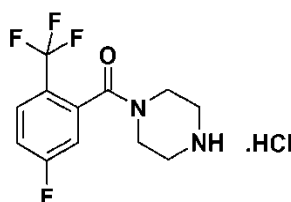
i) clorhidrato de (2-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il-metanona (1t)



Se colocan 16,20 g (86,90 mmoles) de BOC-piperazina en 120 ml de CH₂Cl₂ y 23 ml (165 mmoles) de Et₃N en atmósfera de nitrógeno. A una temperatura de 0°C, se agregan por goteo 17,27 g (82,80 mmoles) de cloruro de (2-trifluorometil)-benzoilo, y el medio de reacción se agita durante 30 minutos a 0°C, y luego durante 2 horas a

la temperatura ambiente. Después de la concentración hasta la sequedad, el residuo obtenido se solubiliza en agua y se extrae con AcOEt. Después del secado sobre Na_2SO_4 , las fases orgánicas se concentran hasta secarse y el residuo obtenido se tritura en éter de petróleo, tras lo cual se filtra, se enjuaga y se seca al vacío. Se obtienen 28,5 g de un sólido de color beige (rendimiento del 96%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; hexane-AcOEt: 50:50; $R_f = 0,24$. Este sólido se coloca en la presencia de 100 ml de solución de HCl (5 N en iPrOH) en 60 ml de EtOH, y el medio de reacción se agita durante 2 horas a una temperatura de 65°C. Tras la concentración hasta la sequedad, el residuo obtenido se tritura en 200 ml de éter de dietilo, tras lo cual se filtra, se enjuaga y se seca al vacío. Se obtienen, de esta manera, 22,6 g de la sustancia intermedia 1t en la forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 96%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 90:9:1; $R_f = 0,34$.

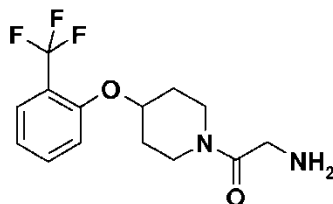
j) clorhidrato de (5-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il-metanona (1u)



La síntesis de la sustancia intermedia 1u se lleva a cabo a partir de cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometil-benzoilo, siguiendo el modo operativo que describe respecto de la síntesis de 1t (sólido de color blanco; con un rendimiento total del 96%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 90:9:1; $R_f = 0,28$.

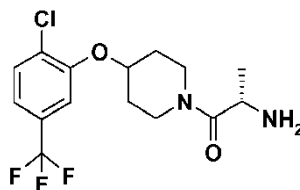
Sustancias intermedias 2:

a) 2-Amino-1-[4-(2-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-etanona (2a)



Método A: 2,26 g (12,92 mmoles) de BOC-glicina se colocan en la presencia de 4,56 g (14,21 mmoles) de TBTU en 17 ml DMF. El medio de reacción se agita durante 15 minutos a la temperatura ambiente, tras lo cual se agregan 5,4 ml de trietilamina (38,76 mmoles). Después de transcurridos 45 minutos de agitación a la temperatura ambiente, se agregan por goteo 3,17 g (12,92 mmoles) de la sustancia intermedia 1a en forma de base (previamente disuelta en 17 ml de DMF). El medio de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente, y luego se concentra hasta la sequedad. El residuo obtenido se solubiliza en AcOEt, se lava con agua y luego son una solución saturada de NaCl. Después de secarlas en Na_2SO_4 , las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH , con un gradiente de 100:0:0 a 98:1,8:0,2 a lo largo de 35 minutos). Se obtienen 3,9 g de un aceite incoloro (rendimiento del 75%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 95:4,5:0,5; $R_f = 0,72$. Este aceite se coloca en 4 ml de diclorometano en la presencia de 4,26 ml (57,36 mmoles) de TFA; tras lo cual esta solución se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El medio se concentra y el residuo obtenido se solubiliza en CH_2Cl_2 , se lava con una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N), y luego con agua saturada en NaCl. Después del secado en Na_2SO_4 , las fases orgánicas se concentran hasta la sequedad. Se obtienen, de esta manera, 2,41 g de la sustancia intermedia 2a en la forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 83%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 95:4,5:0,5; $R_f = 0,10$.

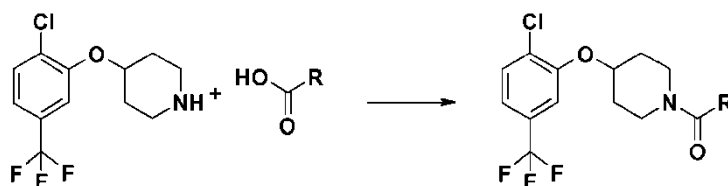
b) (S)-2-Amino-1-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-propan-1-ona (2b)



Método B: 2,43 g (12,86 mmoles) de BOC-L-alanina se colocan en la presencia de 6 ml (42,88 mmoles) Et_3N ,

1,73 g (12,86 mmoles) de HOBt, 3 g (10,72 mmoles) de la sustancia intermedia 1c en forma de una base, 2,46 g (12,86 mmoles) de EDCI en 150 ml CH₂Cl₂. El medio de reacción se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente, luego se diluye en agua y se extrae con CH₂Cl₂. Después de secarlas en Na₂SO₄, las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH, con un gradiente de 100:0 hasta 94:6 a lo largo de 40 minutos). Se obtienen 4,12 g de un aceite incoloro (rendimiento del 85%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97:3; R_f = 0,54. Este aceite se coloca en 5 ml de diclorometano en la presencia de 3,9 ml (52,56 mmoles) de TFA; tras lo cual esta solución se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El medio se concentra y el residuo obtenido se solubiliza en CH₂Cl₂, se lava con una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N), y luego con agua saturada en NaCl. Después de secarlas en Na₂SO₄, las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH, con un gradiente de 100:0:0 hasta 85:13,5:1,5 a lo largo de 45 minutos). Se obtienen, de esta manera, 2,68 g de la sustancia intermedia 2b en la forma de un aceite incoloro (rendimiento del 87%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 95:4,5:0,5; R_f = 0,39.

c) Sustancias intermedias 2c, 2d



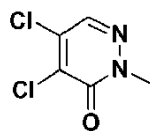
La síntesis de las sustancias intermedias 2c y 2d se lleva a cabo siguiendo el modo operativo que se describe respecto a la síntesis de 2a o 2b con la utilización de varios ácidos R-COOH.

R-COOH	Método	Rendimiento total	TLC	Estado	Sustancias intermedias 2c, 2d
	A	91%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH-NH ₄ OH: 90:9:1 R _f =0,32	aceite	2c: 2-Amino-1-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-etanona
	B	65%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH-NH ₄ OH: 90:9:1 R _f =0,06	aceite	2d: (R)-2-Amino-1-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-propan-1-ona

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck.

Sustancias intermedias 3:

a) 4,5-Dicloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona (3a)



Se colocan 25 g (151 mmoles) de 4,5-dicloropiridazinona en un reactor de acero inoxidable en la presencia de 25,13 g (181 mmoles) de K₂CO₃, 1 g (3,03 mmoles) de bromuro de tetrabutilamonio y 14,2 ml (227 mmoles) de yodometano en 150 ml de acetonitrilo. El medio de reacción se agita durante 4 horas a una temperatura de 115°C, tras lo cual se filtra. El filtrado se concentra hasta secarse, luego se solubiliza en AcOEt y se lava en agua ácida (a pH 1), y luego con agua saturada con NaCl. Después de secarlas en Na₂SO₄, las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂). Se obtienen, de esta manera, 19,1 g de la sustancia intermedia 3a en la forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 70%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; éter de petróleo-AcOEt: 70:30; R_f = 0,48.

b) 4,5-Dibromo-2-metil-2H-piridazin-3 (3b)

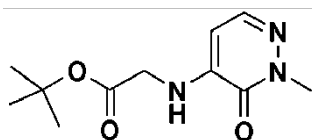


- 5 La síntesis de la sustancia intermedia 3b se realiza a partir de 4,5-dibromopiridazinona siguiendo el modo operativo que se describe respecto de la síntesis de la sustancia intermedia 3a (sólido; con un rendimiento del 67%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; éter de petróleo-AcOEt: 90:10; Rf = 0,50.

Sustancias intermedias 4:

10

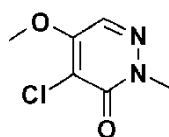
a) Éster ter-butilico del ácido (2-Metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-acético (4a)



- 15 Se colocan 1,44 g (8,08 mmoles) de la sustancia intermedia 3a en la presencia de 1,06 g (8,08 mmoles) de éster ter-butilico de glicina, 0,09 g (0,4 mmoles) de acetato de paladio, 0,367 g (0,58 mmoles) de BINAP y 2,63 g (8,08 mmoles) de Cs₂CO₃ en 20 ml de tolueno. El medio de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente y, a continuación, durante 5 horas a 70°C. Después de la concentración hasta la sequedad, el residuo se solubiliza en AcOEt y se lava con agua. Después de secarlas en Na₂SO₄, las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂). Se obtienen 0,69 g de un sólido de color amarillo (rendimiento del 30%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 97,5:2,25:0,25; Rf = 0,56. Este sólido se coloca en la presencia de 0,07 g de paladio (10% al carbono) y 0,35 ml (2,52 mmoles) de Et₃N en 70 ml de THF. El medio de reacción se agita en una atmósfera de hidrógeno (6 bares) durante 48 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se filtra a través de celita. El filtrado se concentra hasta secarse, y el residuo se solubiliza en CH₂Cl₂, tras lo cual se lava con agua.
- 20
- 25 Después de secarlas en MgSO₄, las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH, 99:0,9:0,1). Se obtienen, de esta manera, 0,35 g de la sustancia intermedia 4a en la forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 58%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 97,5:2,25:0,25; Rf = 0,24.

30

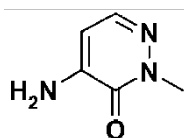
b) 4-Cloro-5-metoxi-2-metil-2H-piridazin-3-ona (4b)



- 35 Se colocan 10 g (55,8 mmoles) de la sustancia intermedia 3a en la presencia de 115 g (837 mmoles) de K₂CO₃ en 725 ml MeOH. El medio de reacción se agita durante una hora a la temperatura de reflujo, y luego se filtra a través de celita. El filtrado se concentra hasta secarse, y el residuo se solubiliza en CH₂Cl₂, tras lo cual se lava con agua. Después de secarlas en Na₂SO₄, las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂-AcOEt, con un gradiente de 100:0 hasta 60:40 a lo largo de 45 minutos). Se obtienen, de esta manera, 9,14 g de la sustancia intermedia 4b en la forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 94%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-AcOEt: 50:50; Rf = 0,36.
- 40

c) 4-Amino-2-metil-2H-piridazin-3-ona (4c)

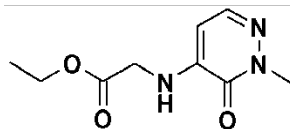
45



Se colocan 9,14 g (52 mmoles) de la sustancia intermedia 4b en 73 ml de monohidrato de hidracina. El medio de reacción se agita durante 3 horas a 80°C, después se diluye en 100 ml de agua y se extrae con CH₂Cl₂ y,

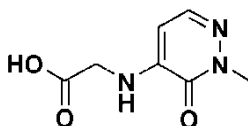
luego, con AcOEt. Después de secarlas en Na₂SO₄, las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂-AcOEt, con un gradiente de 100:0 hasta 0:100 a lo largo de 50 minutos). Se obtienen, de esta manera, 4,17 g de la sustancia intermedia 4c en la forma de un sólido de color anaranjado (rendimiento del 63%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-AcOEt: 50:50; R_f = 0,16.

d) Éster etílico del ácido (2-Metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-acético (4d)



Se colocan 4,17 g (33,3 mmoles) de la sustancia intermedia 4c en la presencia de 10 ml (50 mmoles) de glicoxalato de etilo (50% en tolueno) y 1,06 g (25% en peso) de paladio (10% al carbono) en 200 ml de etanol y 8,3 ml de HCl concentrado. El medio de reacción se agita en una atmósfera de hidrógeno (6 bares) durante 20 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se filtra a través de celita. El filtrado se concentra hasta la sequedad, y el residuo se solubiliza en agua, tras lo cual se extrae con CH₂Cl₂. Después de secarlas en Na₂SO₄, las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se tritura en éter de petróleo (la operación se repite 3 veces). Se obtienen, de esta manera, 7,3 g de la sustancia intermedia 4d en la forma de un sólido de color amarillo (rendimiento cuantitativo). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-AcOEt: 50:50; R_f = 0,35.

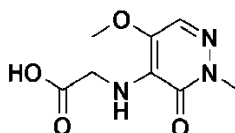
e) ácido (2-Metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-acético (4e)



Método A: 0,34g (1,41 mmoles) de la sustancia intermedia 4d se colocan en 6 ml de diclorometano en la presencia de 0,84 ml (11,28 mmoles) de TFA, tras lo cual se agita esta solución durante toda la noche a la temperatura ambiente. El medio se concentra hasta la sequedad y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH, 90:10). Se obtienen, de esta manera, 0,15 g de la sustancia intermedia 4e en la forma de un sólido (rendimiento del 58%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-AcOH: 90:9:1; R_f = 0,11.

Método B: 7,3 g (34,5 mmoles) de la sustancia intermedia 4d se colocan en 160 ml de metanol. A una temperatura de 0°C, se agregan por goteo 41,5 ml (41,5 mmoles) de solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N), y el medio de reacción se agita durante 1 hora a 0°C, y luego durante 2,5 horas a la temperatura ambiente. Después de la concentración hasta la sequedad, el residuo se solubiliza en 50 ml de agua, y la solución resultante se acidifica (a pH 3) con solución acuosa de HCl (6 N). El precipitado formado se filtra, luego se enjuaga en agua a pH 3 y se seca al vacío en la presencia de ácido fosfórico. Se obtiene un primer lote (4,95 g) de la sustancia intermedia 4e. El filtrado se concentra hasta secarse, tras lo cual se tritura en 60 ml de agua (a pH 3), se filtra y se enjuaga con agua a pH 3. Una vez que se seca al vacío en la presencia de ácido fosfórico, se obtiene un segundo lote (0,3 g) de la sustancia intermedia 4e. Los dos lotes se combinan y, de esta manera, se obtienen 5,25 g de la sustancia intermedia 4e en la forma de un sólido de color gris (rendimiento del 83%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-AcOH: 70:29:1; R_f = 0,33.

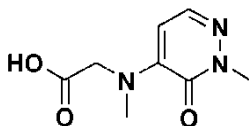
f) ácido (5-Metoxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-acético (4f)



Se coloca 1 g (5,75 mmoles) de la sustancia intermedia 4b en la presencia de 1 ml (7,47 mmoles) de éster ter-butílico del glicina, 0,064 g (0,29 mmoles) de acetato de paladio, 0,270 g (0,43 mmoles) de BINAP y 3,73 g (11,5 mmoles) de Cs₂CO₃ en 58 ml de tolueno. El medio de reacción se agita durante 24 horas a 80°C, luego se agregan 0,064 g (0,29 mmoles) de acetato de paladio y 0,270 g de BINAP. Después de agitar durante 24 horas a 80°C, se agregan 0,064 g (0,29 mmoles) de acetato de paladio y 0,270 g de BINAP, y el medio se agita durante 24 horas a 80°C. El medio de reacción se diluye en AcOEt y se lava con agua. Después de secarlas en Na₂SO₄, las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se purifica dos veces mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂-AcOEt, con un gradiente de 100:0 hasta 50:50 a lo largo de 40 minutos). Se obtienen 0,289 g de un aceite anaranjado (rendimiento del 19%). TLC: gel de sílice 60 F 254

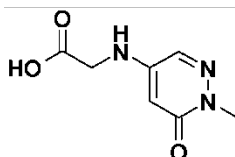
Merck; CH_2Cl_2 -AcOEt: 50:50; $R_f = 0,32$. Este aceite se coloca en 5 ml de diclorometano en la presencia de 0,48 ml (6,44 mmoles) de TFA; tras lo cual esta solución se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. El medio se concentra hasta secarse y el residuo obtenido se coevapora con EtOH (2 x 20 ml). Se obtienen, de esta manera, 0,278 g de la sustancia intermedia 4f en la forma de un sólido de color anaranjado (rendimiento cuantitativo). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH-AcOH: 90:9:1; $R_f = 0,04$.

g) ácido [Metil-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amino]-acético (4g)



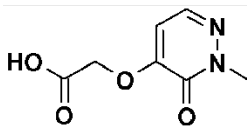
Se colocan 5,19g (29,03 mmoles) de la sustancia intermedia 4b en la presencia de 6,33 g (34,84 mmoles) del clorhidrato del éster ter-butilico de sarcosina, 0,325 g (1,45 mmoles) de acetato de paladio, 1,31 g (2,11 mmoles) de BINAP y 20,80 g (63,86 mmoles) de Cs_2CO_3 en 50 ml de tolueno. El medio de reacción se agita durante toda la noche a 80°C , tras lo cual se agregan 0,325 g (1,45 mmoles) de acetato de paladio y 40 ml de tolueno. Después de agitar durante 24 horas a 80°C , el medio de reacción se concentra hasta secarse y el residuo se solubiliza en AcOEt, se lava en agua y luego con una solución saturada en NaCl. Después de secarlas en Na_2SO_4 , las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH_2Cl_2 -MeOH, con un gradiente de 100:0 hasta 99:1 a lo largo de 40 minutos). Se obtienen 1,88g de un sólido de color amarillo (rendimiento del 18%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 97,5:2,25:0,25; $R_f = 0,61$. Este sólido se coloca en la presencia de 0,188 g de paladio (10% al carbono) y 0,915 ml (6,53 mmoles) de Et_3N en 40 ml de THF. El medio de reacción se agita en una atmósfera de hidrógeno (6 bares) durante 24 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se filtra a través de celita. El filtrado se concentra hasta secarse, y el residuo se solubiliza en CH_2Cl_2 , tras lo cual se lava con agua. Después de secarlas en MgSO_4 , las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH , con un gradiente de 100:0:0 hasta 97:2,7:0,3 a lo largo de 40 minutos). Se obtienen 1,14 g de un sólido de color amarillo (rendimiento del 68%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 90:9:1; $R_f = 0,80$. Este aceite se coloca en 11 ml de diclorometano en la presencia de 2,6 ml (35,37 mmoles) de TFA; tras lo cual esta solución se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. El medio se concentra hasta secarse y el residuo obtenido se coevapora con etanol, se tritura en CH_2Cl_2 , se filtra y se seca. Se obtienen 0,419 g de la sustancia intermedia 4g en la forma de un sólido de color beige (rendimiento del 48%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH-AcOH: 80:18:2; $R_f = 0,09$.

h) ácido (1-Metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-ilamino)-acético (4h)



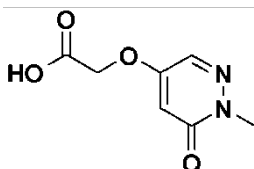
Se colocan 3,14 g (11,72 mmoles) de la sustancia intermedia 3b en un reactor de acero inoxidable en la presencia de 3,2 (23,44 mmoles) de éster ter-butilico del glicina en 30 ml de EtOH. El medio de reacción se agita durante 15 horas a 110°C , y luego se concentra hasta la sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice CH_2Cl_2 -MeOH, con un gradiente de 100:0 hasta 99:1 a lo largo de 40 minutos). Se obtienen 0,825 g de un aceite de color amarillo (rendimiento del 22%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 97,5:2,25:0,25; $R_f = 0,23$. Este aceite se coloca en la presencia de 0,08 g de paladio (10% al carbono) y 0,36 ml (2,58 mmoles) de Et_3N en 20 ml de THF. El medio de reacción se agita en una atmósfera de hidrógeno (6 bares) durante toda la noche a temperatura ambiente, tras lo cual se filtra a través de celita. El filtrado se concentra hasta secarse y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH ; 96:3,6:0,4). Se obtienen 0,55g de un aceite incoloro (rendimiento del 89%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 90:9:1; $R_f = 0,68$. Este aceite se coloca en 5 ml de CH_2Cl_2 en la presencia de 1,33 ml (17,97 mmoles) de TFA, y esta solución después se agita durante 26 horas a temperatura ambiente. El medio se concentra hasta secarse y el residuo obtenido se tritura en CH_2Cl_2 , se filtra y se seca. Se obtienen, de esta manera, 0,37 g de la sustancia intermedia 4h en la forma de un sólido de color beige (rendimiento del 89%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH: 80:20; $R_f = 0,14$.

i) ácido (2-Metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-iloxi)-acético (4i)



Se colocan 5 g (123 mmoles) de NaH (60% en parafina) en 250 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno. A una temperatura de 0°C, una solución de 10,26 g (11,3 mmoles) de glicolato de metilo en 20 ml de THF se agrega por goteo y el medio de reacción se agita durante 2,5 horas a temperatura ambiente. A 0°C, se agrega por goteo una solución de 17 g (94,9 mmoles) de la sustancia intermedia 3a en 220 ml de THF. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, el medio se concentra hasta la sequedad, el residuo obtenido se solubiliza en agua y luego se extrae con CH₂Cl₂. A continuación, las fases orgánicas se lavan con agua y tras ello con agua saturada en NaCl. Después de secarlas en Na₂SO₄, las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se tritura en 100 ml de éter de diisopropilo. El precipitado obtenido se filtra, se enjuaga con éter de diisopropilo y se seca a 40°C. Se obtienen 14,2 g de un sólido de color blanco (rendimiento del 65%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; éter de petróleo-AcOEt: 70:30; R_f = 0,41. Este sólido se coloca en la presencia de 1,1 g de paladio (10% al carbono) en 200 ml de MeOH y 25 ml de CH₂Cl₂. El medio de reacción se agita en una atmósfera de hidrógeno (6 bares) durante 21 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se filtra a través de celita. El filtrado se concentra hasta el punto de sequedad, y el residuo obtenido se tritura en 150 ml de éter de diisopropilo. El precipitado obtenido se filtra, se enjuaga en éter de diisopropilo y se seca a 40°C. Se obtienen 12 g de un sólido de color blanco (rendimiento cuantitativo). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,18. Este sólido se coloca en 250 ml de MeOH. A una temperatura de 0°C, se agregan por goteo 75 ml (72,6 mmoles) de solución acuosa de hidróxido de sodio, y el medio de reacción se agita durante 30 minutos a una temperatura de 0°C. Después de la concentración hasta la sequedad, el residuo se solubiliza en 100 ml de agua, y la solución resultante se acidifica (a pH 2) con solución acuosa de HCl (6 N). El precipitado formado se filtra, luego se enjuaga con agua a pH 2 y se seca al vacío en la presencia de ácido fosfórico. Se obtiene un primer lote (5,44 g) de la sustancia intermedia 4i. El filtrado se concentra hasta secarse, tras lo cual se tritura en 15 ml de agua (a pH 2), se filtra y se enjuaga con agua a pH 2. Una vez que se seca al vacío en la presencia de ácido fosfórico, se obtiene un segundo lote (2,3 g) de la sustancia intermedia 4i. El filtrado se concentra hasta secarse, tras lo cual se tritura en 20 ml de MeOH. El sólido obtenido se elimina por filtración y, después de concentrar el filtrado hasta secarlo, se obtiene un tercer lote (3,9 g) de la sustancia intermedia 4i. Los tres lotes se agrupan y, de esta manera, se obtienen 11,64 g de la sustancia intermedia 4i en forma de un sólido de color anaranjado (rendimiento cuantitativo). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 60:40; R_f = 0,16.

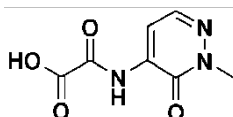
j) ácido (1-Metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-iloxi)-acético (4j)



Se colocan 8 g (44,6 mmoles) de la sustancia intermedia 3a en la presencia de 32 ml de solución de KOH (8 N) en 110 ml de hexametilfosforamida. El medio de reacción se agita durante 4 horas a 125°C luego se diluye en 100 ml de agua. Después de lavar con CH₂Cl₂, la fase acuosa se acidifica con solución acuosa de HCl (6 N), tras lo cual se lava con CH₂Cl₂. La fase acuosa se concentra hasta la sequedad, el residuo obtenido se tritura en MeOH y, seguidamente, se filtra. El filtrado se concentra hasta secarse y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5). Se obtienen 4 g de un sólido de color blanco (rendimiento del 56%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 80:20; R_f = 0,43. Este sólido se coloca en la presencia de 2,6 ml (27,4 mmoles) de bromo acetato de metilo y 8,6 g (62,2 mmoles) de K₂CO₃ en 100 ml de DMF. El medio de reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, y luego se concentra hasta la sequedad. El residuo obtenido se solubiliza en CH₂Cl₂, se lava con agua y luego con una solución saturada de NaCl. Después de secarlas en Na₂SO₄, las fases orgánicas se evaporan y se obtienen 5,7 g de un aceite de color amarillo (con un rendimiento del 98%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,57. Este aceite se coloca en la presencia de 1 g de paladio (10% al carbono) en 120 ml MeOH y 10 ml de CH₂Cl₂. El medio de reacción se agita en una atmósfera de hidrógeno (7 bares) durante 20 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se filtra a través de celita. El filtrado se concentra hasta secarse y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH, con un gradiente de 100:0 hasta 95:5 a lo largo de 40 minutos). Se obtienen 3,9 g de un sólido de color beige (rendimiento del 73%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,36. Este sólido se coloca en 90 ml de MeOH. A una temperatura de 0°C, se agregan por goteo 25 ml (23,6 mmoles) de solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N), y el medio de reacción se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente.

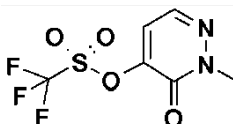
Después de la concentración hasta la sequedad, el residuo se solubiliza en 50 ml de agua, y la solución resultante se acidifica (a pH 2) con el empleo de una solución acuosa de HCl (6 N). El precipitado formado se filtra, luego se enjuaga con agua a pH 2 y se seca al vacío en la presencia de ácido fosfórico. Se obtiene un primer lote (3,16 g) de la sustancia intermedia 4j. El filtrado se concentra hasta secarse, tras lo cual se tritura en 15 ml de agua (a pH 2), se filtra y se enjuaga con agua a pH 2. Una vez que se seca al vacío en la presencia de ácido fosfórico, se obtiene un segundo lote (0,2 g) de la sustancia intermedia 4j. Los dos lotes se combinan y, de esta manera, se obtienen 3,31 g de la sustancia intermedia 4j en la forma de un sólido de color anaranjado (rendimiento del 91%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 70:30; R_f = 0,18.

k) ácido N-(2-Metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-oxalámico (4k)



Se colocan 0,69 g (5,52 mmoles) de la sustancia intermedia 4c en 7,2 ml de piridina y 5 ml de CH₂Cl₂. A una temperatura de 0°C, 1,23 ml (11 mmoles) de cloruro de etiloxalilo se agregan por goteo y el medio de reacción se agita durante 2,5 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se concentra hasta el punto de sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH; con un gradiente de 100:0 hasta 95:5 en 20 minutos). Se obtienen 1,11 g de un sólido de color amarillo (rendimiento del 89%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,70. Este aceite se coloca en 22,5 ml de MeOH. A una temperatura de 0°C, se agregan por goteo 5,8 ml (5,8 mmoles) de solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N), el medio de reacción se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente y, a continuación, se concentra hasta la sequedad. El residuo se solubiliza en agua y se lava con AcOEt. La fase acuosa se concentra hasta la sequedad y se solubiliza en 15 ml de agua, seguidamente se acidifica a pH 4 con solución acuosa de HCl (6 N). El precipitado formado se filtra, luego se enjuaga con agua a pH 4 y se seca al vacío en la presencia de ácido fosfórico. Se obtiene un primer lote (0,57 g) de la sustancia intermedia 4k. El filtrado se concentra hasta secarse, tras lo cual se tritura en MeOH. El sólido obtenido se elimina por filtración y, después de concentrar el filtrado hasta secarlo, se obtiene un segundo lote (0,40 g) de la sustancia intermedia 4k. Los dos lotes se combinan y, de esta manera, se obtienen 0,97 g de la sustancia intermedia 4k en la forma de un sólido de color anaranjado (rendimiento del 64%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-AcOH: 80:20:1; R_f = 0,09.

l) éster 2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (4l)

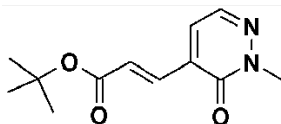


Se colocan 3,13 g (27,9 mmoles) de ter-butilato de potasio en 75 ml de THF en atmósfera de nitrógeno. A una temperatura de 0°C, se agregan por goteo 1,16 ml (27,9 mmoles) de MeOH y el medio de reacción se agita durante 10 minutos a 0°C. Esta suspensión se agrega por goteo a 5 g (27,9 mmoles) de la sustancia intermedia 3a que ya se había disuelto en 40 ml de THF en atmósfera de nitrógeno. El medio de reacción se agita durante 1 hora a 0°C y luego durante 3 horas a la temperatura ambiente. Se agregan 60 ml de agua, y el medio se extrae con CH₂Cl₂. Después de secarlas en Na₂SO₄, las fases orgánicas se concentran hasta secarse y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂-AcOEt; 95:5). Se obtienen 4,45 g de un sólido de color blanco (rendimiento del 91%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-AcOEt: 90:10; R_f = 0,53. 6,75 g (38,6 mmoles) de este sólido se colocan en la presencia de 0,67 g de paladio (10% al carbono) y 5,4 ml Et₃N en 300 ml de THF. El medio de reacción se agita en una atmósfera de hidrógeno (7 bares) durante 48 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se filtra a través de celita. El filtrado se concentra hasta secarse y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂-AcOEt, con un gradiente de 90:10 hasta 10:90 en 40 minutos). Se obtienen 4,7g de un sólido de color blanco (rendimiento del 86%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-AcOEt: 50:50; R_f = 0,15. Este sólido se coloca en la presencia de 19,2 g (335 mmoles) de KOH en 500 ml de agua. Este medio de reacción se agita durante 24 horas a una temperatura de 100°C, tras lo cual se lleva a pH 1 con una solución acuosa de HCl (35%). Después de la concentración hasta el punto de sequedad, el residuo se tritura en una mezcla de CH₂Cl₂-MeOH (90:10) y, a continuación, se filtra. El filtrado se concentra hasta secarse y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH; 95:5). Se obtienen 3,9 g de un sólido de color rosado (rendimiento del 92%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 80:18:2; R_f = 0,20. 1 g (7,92 mmoles) de este sólido se colocan en 15 ml de CH₂Cl₂ en atmósfera de nitrógeno. A una temperatura de -9°C, se agregan por goteo 1,45 ml (10,3 mmoles) de Et₃N y luego 1,8 ml (10,7 mmoles) de anhídrido trifluorometanosulfónico (temperatura máxima -1°C). El medio de reacción se agita durante 20 minutos a -7°C, y luego se trata con 5 ml de solución acuosa de HCl (1 N). Después de la decantación, la fase

orgánica se lava con agua, luego con solución saturada de NaHCO_3 (1%) y con agua saturada en NaCl . Después del secado en Na_2SO_4 , las fases orgánicas se concentran hasta el punto de sequedad. Se obtienen, de esta manera, 1,9 g de la sustancia intermedia 4l en la forma de un sólido de color beige (rendimiento del 93%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH: 95:5; $R_f = 0,78$.

5

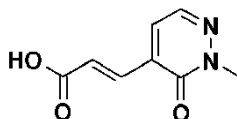
m) Éster ter-butilico del ácido (E)-3-(2-Metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-acrílico (4m)



10 Se colocan 1,51 g (5,85 mmoles) de la sustancia intermedia 4l en la presencia de 1,18 g (14 mmoles) de NaHCO_3 , 3,42 g (11,7 mmoles) de cloruro de tetrabutilamonio, 1,71 ml (11,7 mmoles) de acrilato de ter-butilo y 0,026 g (0,12 mmoles) de acetato de paladio en 35 ml de DMF. El medio de reacción se agita durante 3 horas a 80°C , y luego se concentra hasta la sequedad. El residuo se solubiliza en 150 ml de AcOEt y 50 ml de agua, tras lo cual se filtra a través de celita. El filtrado se decanta y se lava con agua y, tras ello, con agua saturada

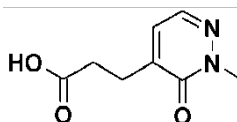
15 en NaCl . Después de secarlas en Na_2SO_4 , las fases orgánicas se concentran hasta secarse y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2). Se obtienen, de esta manera, 0,9 g de la sustancia intermedia 4m en la forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 49%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -AcOEt: 90:10; $R_f = 0,42$.

20 n) ácido (E)-3-(2-Metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-acrílico (4n)



25 Se colocan 0,9 g (3,81 mmoles) de la sustancia intermedia 4m en 30 ml de diclorometano en la presencia de 1,7 ml (22,8 mmoles) de TFA, tras lo cual se agita esta solución durante 3 horas a la temperatura ambiente. El medio se concentra, el residuo que se obtiene se tritura en 15 ml de CH_2Cl_2 , se filtra y, a continuación, se seca al vacío. Se obtienen, de esta manera, 0,39 g de la sustancia intermedia 4n en la forma de un sólido de color beige (rendimiento del 57%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH: 90:10; $R_f = 0,14$.

30 o) ácido 3-(2-Metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-propiónico (4o)



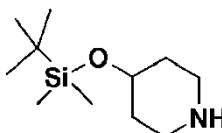
35 Se colocan 0,7 g (2,96 mmoles) de la sustancia intermedia 4n en la presencia de 0,11 g de paladio (10% al carbono) en 30 ml de MeOH y 5 ml de CH_2Cl_2 . El medio de reacción se agita en una atmósfera de hidrógeno (7 bares) durante 17 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se filtra a través de celita. El filtrado se concentra hasta secarse y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel del sílice (CH_2Cl_2 -AcOEt, con un gradiente de 100:0 hasta 90:10 en 40 minutos). Se obtienen 0,29 g de un aceite incoloro (rendimiento del 41%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -AcOEt: 90:10; $R_f = 0,27$. Este aceite

40 se coloca en 30 ml de diclorometano en la presencia de 1,1 ml (14,56 mmoles) de TFA; tras lo cual esta solución se agita durante 8 horas a temperatura ambiente. El medio se concentra y el residuo obtenido se coevapora con AcOEt. Se obtienen, de esta manera, 0,2 g de la sustancia intermedia 4o en la forma de un sólido de color beige (rendimiento del 91%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH: 90:10; $R_f = 0,21$.

45

Sustancias intermedias 5:

a) 4-(ter-Butil-dimetil-sililo)-piperidina (5a)

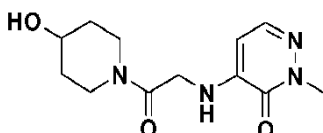


50

Se colocan 7,94 g (78,57 mmoles) de 4-hidroxipiperidina en 175 ml de CH_2Cl_2 y 35 ml de Et_3N en atmósfera de

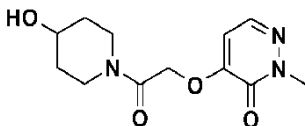
nitrógeno. A una temperatura de 0°C, se agrega por goteo una solución de 25 g (165 mmoles) de cloruro de ter-butildimetilsilano en 350 ml de CH₂Cl₂. El medio de reacción se agita durante 6 horas a temperatura ambiente, y luego se agregan 2,36 g (15,7 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, se agregan 0,69 g (0,55 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina y 2,36 g (15,7 mmoles) de cloruro de ter-butildimetilsilano. El medio de reacción se agita durante toda la noche a la temperatura ambiente, luego se diluye en agua y se extrae con CH₂Cl₂. Después de secarlas en MgSO₄, las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH, con un gradiente de 100:0:0 hasta 90:9:1 en 50 minutos). Se obtienen, de esta manera, 12,71 g de la sustancia intermedia 5a en la forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 75%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 90:9:1; R_f = 0,47.

b) 4-[2-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona (5b)



Se colocan 6,32 g (34,50 mmoles) de la sustancia intermedia 4e en la presencia de 19,3 ml (138 mmoles) de Et₃N, 5,59 g (41,4 mmoles) de HOBt y 7,93 g (41,4 mmoles) de EDCI en 630 ml de CH₂Cl₂. Se agregan 9,66 g (44,85 mmoles) de la sustancia intermedia 5a y el medio de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se diluye en agua y se extrae con CH₂Cl₂. Después de secarlas en MgSO₄, las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH, con un gradiente de 100:0 hasta 94:6 en 50 minutos). Se obtienen 5,75 g de un aceite incoloro (rendimiento del 43%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 90:10; R_f = 0,64. Este aceite se coloca en la presencia de 11,19 g (302 mmoles) de fluoruro de amonio en 220 ml de MeOH. El medio de reacción se agita durante 48 horas a la temperatura de reflujo, y luego se concentra hasta la sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en sílice (CH₂Cl₂-MeOH, con un gradiente de 100:0 hasta 90:10 en 50 minutos). Se obtienen, de esta manera, 2,98g de la sustancia intermedia 5b en la forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 74%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 90:10; R_f = 0,34.

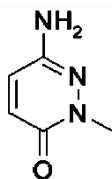
c) 4-[2-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-2-metil-2H-piridazin-3-ona (5c)



Se colocan 11,1 g (60,2 mmoles) de la sustancia intermedia 4i en 250 ml de DMF en atmósfera de nitrógeno. A una temperatura de 0°C, se agregan 21,3 g (66,3 mmoles) de TBTU, luego 16,8ml (120 mmoles) de Et₃N y, finalmente, 6,1 g (60,2 mmoles) de 4-hidroxipiperidina. El medio de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente, y luego se concentra hasta la sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH, con un gradiente de 100:0 hasta 90:10 en 40 minutos). Se obtienen, de esta manera, 10,14 g de la sustancia intermedia 5c en la forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 63%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 80:20; R_f = 0,59.

Sustancias intermedias 6:

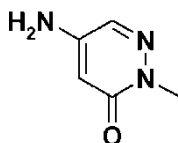
a) 6-Amino-2-metil-2H-piridazin-3-ona (6a)



Se colocan 22,47 g (150 mmoles) de 3,6-dicloropiridazina en 50 ml de ácido acético y se agitan durante 9 horas a la temperatura de reflujo. El medio de reacción se diluye en 50 ml de agua y se concentra hasta el punto de la sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH₂Cl₂-AcOEt, con un gradiente de 100:0 hasta 50:50 en 45 minutos). Se obtienen 16,35 g de un sólido de color blanco (rendimiento del 82%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-AcOEt: 50:50; R_f = 0,31. 8 g (61,3 mmoles) de este sólido se colocan en un reactor de acero inoxidable en la presencia de 10,15 g (73 mmoles)

de K_2CO_3 , 0,39 g (1,2 mmoles) de bromuro de tetrabutilamonio y 5,8 ml (91,9 mmoles) de yodometano en 100 ml de acetonitrilo. El medio de reacción se agita durante 5 horas a una temperatura de $115^\circ C$, tras lo cual se filtra a través de celita. El filtrado se concentra hasta secarse, y el residuo se solubiliza en agua, tras lo cual se extrae con CH_2Cl_2 . Después de secarlas en Na_2SO_4 , las fases orgánicas se evaporan y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (éter de petróleo-AcOEt, con un gradiente de 100:0 hasta 55:45 en 40 minutos). Se obtienen 7,68 g de un sólido de color amarillo (rendimiento del 87%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -AcOEt: 95:5; $R_f = 0,28$. 3 g (20,7 mmoles) de este sólido se colocan en un reactor de acero inoxidable en 60 ml de amoniaco al 32%. El medio de reacción se agita durante 60 horas a $150^\circ C$, y luego se concentra hasta la sequedad. El residuo obtenido se purifica dos veces mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH_2Cl_2 -MeOH, con un gradiente de 100:0 hasta 90:10 en 40 minutos). Se obtienen, de esta manera, 1,35 g de la sustancia intermedia 6a en la forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 52%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH: 90:10; $R_f = 0,31$.

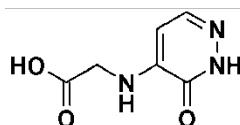
b) 5-Amino-2-metil-2H-piridazin-3-ona (6b)



Se colocan 5 g (27,9 mmoles) de 4,5-dicloropiridazinona en 162 ml de ácido yodhídrico (57%) y el medio de reacción se agita durante 6 horas a una temperatura de $137^\circ C$. El medio de reacción se vierte en una solución de tiosulfato de sodio (64 g) en 500 ml de agua, y luego se extrae con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se lavan con agua y luego con una solución saturada de NaCl, tras lo cual se seca en Na_2SO_4 . Tras la evaporación, el residuo obtenido se purifica dos veces mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH_2Cl_2). Se obtienen 4,3 g de un sólido de color blanco que consisten en 53% de un derivado de 5-iodo y 47% de un derivado de 5-cloro (con un rendimiento del 84%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -AcOEt: 70:30; $R_f = 0,45$. 2 g (9,68 mmoles) de este sólido se colocan en un reactor de acero inoxidable en la presencia de 70 ml de amoniaco (32%), y el medio de reacción se agita durante 17 h a $110^\circ C$ y, a continuación, se concentra hasta el punto de sequedad. El residuo obtenido se purifica dos veces mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH_2Cl_2 -MeOH, con un gradiente de 100:0 hasta 90:10 en 50 minutos). Se obtienen, de esta manera, 0,45 g de la sustancia intermedia 6b en la forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 37%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH: 90:10; $R_f = 0,42$.

Sustancias intermedias 7:

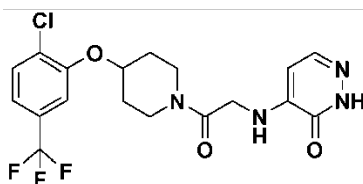
a) ácido (3-Oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-acético (7a)



Se colocan 2 g (12,20 mmoles) de 4,5-dicloropiridazin-3-ona en la presencia de 2,4 g (14,29 mmoles) de (2,4-dimetoxifenil)metanol y 4 g (15,27 mmoles) de trifenilfosfina en 100 ml de THF. A una temperatura de $0^\circ C$, 2,24 ml (14,29 mmoles) de DEAD se agregan por goteo y el medio de reacción se agita durante 7 horas a temperatura ambiente, luego se diluye en 200 ml de agua y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con una solución saturada de NaCl, luego se secan en Na_2SO_4 y se concentran hasta secarse. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (éter de petróleo-AcOEt, con un gradiente de 90:10 hasta 75:15 en 50 minutos). Se obtienen 1,5 g de un aceite incoloro (rendimiento del 37%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; éter de petróleo-AcOEt: 80:20; $R_f = 0,44$. 0,54 g (4,77 mmoles) de terbutilato de potasio se colocan en 20 ml de THF en atmósfera de nitrógeno. A una temperatura de $0^\circ C$, se agregan por goteo 0,19 ml (4,77 mmoles) de MeOH y el medio de reacción se agita durante 10 minutos a $0^\circ C$. Esta suspensión se agrega por goteo a una solución del aceite que se obtuvo previamente, que ya se había disuelto en 30 ml de THF en atmósfera de nitrógeno. El medio de reacción se agita durante 1 hora a $0^\circ C$ y luego durante 3 horas a la temperatura ambiente. Se agregan 12 ml de agua, y el medio se extrae con CH_2Cl_2 . Después de secarlas en Na_2SO_4 , las fases orgánicas se concentran hasta secarse, y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (éter de petróleo-AcOEt, con un gradiente de 100:0 hasta 80:20 en 40 minutos). Se obtienen 1,18 g de un sólido de color beige (rendimiento del 80%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; éter de petróleo-AcOEt: 90:10; $R_f = 0,37$. 5,5 g de este sólido se colocan en la presencia de 1 g de paladio (10% al carbono) y 2 g de Et_3N en 200 ml de THF. El medio de reacción se agita en una atmósfera de hidrógeno (7 bares) durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras la filtración a través de celita, el filtrado se concentra hasta secarse. Se obtienen 4,5 g de un sólido de color blanco (rendimiento del 87%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH: 90:10; $R_f = 0,22$. Este sólido se coloca en la presencia

de 39 g (696 mmoles) de KOH en 600 ml de agua. El medio de reacción se agita durante toda la noche a 100°C, luego se enfría a 0°C y, finalmente, se lleva a pH 4-5 con el empleo de una solución acuosa de HCl (1 N). El precipitado obtenido se filtra, tras lo cual se seca al vacío. Se obtienen 4 g de un sólido de color blanco (rendimiento del 89%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 90:10; R_f = 0,15. Este sólido se coloca en 150 ml de CH₂Cl₂ en una atmósfera de nitrógeno. A -5°C, se agregan por goteo 2,8 ml (20 mmoles) de Et₃N, y luego 3,5 ml (20 mmoles) de anhídrido trifluorometanosulfónico (temperatura máxima -1°C). El medio de reacción se agita durante 10 minutos a -5°C luego se diluye en 200 ml de agua helada. Después de la decantación, la fase orgánica se lava con agua saturada en NaCl. Después del secado en Na₂SO₄, las fases orgánicas se concentran hasta la sequedad. Se obtienen 6 g de un aceite amarillo (rendimiento del 90%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; éter de petróleo-AcOEt: 80:20; R_f = 0,37. Este aceite se coloca en la presencia de 3,3 g (19,76 mmoles) éster ter-butílico de glicina en 63 ml de Et₃N y 200 ml de CH₃CN. El medio de reacción se agita durante 24 horas a 85°C, y luego se concentra hasta la sequedad. El residuo se solubiliza en 200 ml de CH₂Cl₂, luego se lava con agua y, a continuación, con solución saturada de NaHCO₃. Después de secarlas en Na₂SO₄, las fases orgánicas se concentran hasta secarse, y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (éter de petróleo-AcOEt, con un gradiente de 90:10 hasta 75:15 en 40 minutos). Se obtienen 1,5 g de un aceite incoloro (rendimiento del 26%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 90:10; R_f = 0,33. Este aceite se coloca en 50 ml de CH₂Cl₂ en la presencia de 50 ml de TFA. El medio de reacción se agita durante 4 horas a 40°C, y luego se concentra hasta la sequedad. El residuo obtenido se recrystaliza en éter de dietilo, seguidamente se filtra y se seca al vacío. Se obtienen, de esta manera, 0,8 g de la sustancia intermedia 7a en la forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 67%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 70:30; R_f = 0,40.

b) 4-[2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino]-2H-piridazin-3-ona (7b)



Se colocan 4 g (100 mmoles) de NaH (60% en parafina) en 290 ml de DMF en nitrógeno. A una temperatura de 0°C, se agregan en porciones 15 g (90,9 mmoles) de 4,5-dicloropiridazin-3-ona. Después de agitar durante 45 minutos a la temperatura ambiente, se agregan por goteo 17 g (109 mmoles) de cloruro de benciloximetilo, y el medio de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregan 3 ml de agua, y el medio de reacción se concentra hasta el punto de sequedad. El residuo se solubiliza en agua y se extrae con CH₂Cl₂. Después del secado en Na₂SO₄, las fases orgánicas se concentran hasta la sequedad. Se obtienen 22,8 g de un sólido de color blanco (rendimiento del 88%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-AcOEt: 50:50; R_f = 0,70. 5,74 g (51,2 mmoles) de ter-butolato de potasio se colocan en 70 ml de THF en atmósfera de nitrógeno. A una temperatura de 0°C, se agregan por goteo 2,1 ml (51,2 mmoles) de MeOH y el medio de reacción se agita durante 20 minutos a 0°C. Esta suspensión se agrega por goteo a 14,6 g (51,2 mmoles) del sólido blanco que se obtuvo previamente, que ya se había disuelto en 70 ml de THF en atmósfera de nitrógeno. El medio de reacción se agita durante 1 hora a 0°C y luego durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se agregan 100 ml de agua, y el medio se extrae con CH₂Cl₂. Después de secarlas en Na₂SO₄, las fases orgánicas se concentran hasta secarse, y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (éter de petróleo-AcOEt, con un gradiente de 95:5 hasta 90:10 en 50 minutos). Se obtienen 10,3 g de un sólido de color blanco (rendimiento del 72%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-AcOEt: 95:5; R_f = 0,63. Este sólido se coloca en la presencia de 21 g (366 mmoles) de KOH en 900 ml de agua. Este medio de reacción se agita durante 3 horas a una temperatura de 100°C, tras lo cual se lleva a pH 1 con una solución acuosa de HCl (35%). El precipitado obtenido se filtra, luego se enjuaga con agua y se seca en un horno ventilado durante 24 horas a 40°C. Se obtienen 8,5 g de un sólido de color rosa claro (rendimiento del 87%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 90:10; R_f = 0,51. 8 g de este sólido se colocan en 100 ml de CH₂Cl₂ en atmósfera de nitrógeno. A una temperatura de -10°C, se agregan por goteo 5,45 ml (39 mmoles) de Et₃N y, luego, 6,8 ml (40,5 mmoles) de anhídrido trifluorometanosulfónico (temperatura máxima -2°C). El medio de reacción se agita durante 15 minutos a -5°C luego se trata con 10 ml de solución acuosa de HCl (1N). Después de la decantación, la fase orgánica se lava con agua, luego con solución saturada de NaHCO₃ (1%) y con agua saturada en NaCl. Después del secado en Na₂SO₄, las fases orgánicas se concentran hasta la sequedad. Se obtienen 12 g de un sólido de color anaranjado (rendimiento cuantitativo). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,85. 9,6 g (24 mmoles) de este sólido se colocan en la presencia de 8,9 g (26,4 mmoles) de la sustancia intermedia 1c en 33,5 ml (240 mmoles) de Et₃N y 600 ml de acetonitrilo. El medio de reacción se agita durante 3 horas a 85°C, y luego se concentra hasta la sequedad. El residuo se solubiliza en 150 ml de CH₂Cl₂, se lava con agua, luego con solución saturada de NaHCO₃ y, por último, con solución saturada de NaCl. Después de secarlas en Na₂SO₄, las fases orgánicas se concentran hasta el punto de sequedad y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo-AcOEt, 60:40). Se obtienen 8,9 g de un aceite amarillo (rendimiento del 63%). TLC: gel

de sílice 60 F 254 Merck; éter de petróleo-AcOEt: 60:40; R_f = 0,49. Este aceite se coloca en la presencia de 1,75 g paladio (10% al carbono) en 300 ml de EtOH. El medio de reacción se agita en una atmósfera de hidrógeno (3 bares) durante 5 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se filtra a través de celita. Tras la evaporación, el residuo obtenido se purifica dos veces mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH_2Cl_2 -MeOH; 97:3). Se obtienen, de esta manera, 3,8 g de la sustancia intermedia 7b en la forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 58%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH: 95:5; R_f = 0,22.

Se obtiene una muestra analíticamente pura mediante la purificación de 0,4 g de la sustancia intermedia 7b, para lo cual se emplea cromatografía en columna rápida en fase inversa (C_{18} , agua-acetonitrilo, con un gradiente de 70:30 hasta 0:100 en 50 minutos).

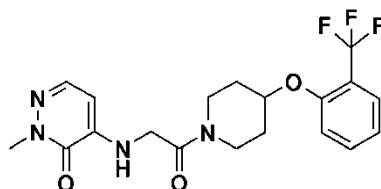
Punto de fusión: 222°C

Espectro de RMN de ^1H (DMSO) ppm: 1,56-1,79 (m, 2H); 1,84-2,05 (m, 2H); 3,39-3,57 (m, 2H); 3,61-3,79 (m, 2H); 4,03 (d, 2H, J = 4,40 Hz); 4,94-5,01 (m, 1H); 6,12 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 6,53-6,59 (m, 1H); 7,34 (d, 1H, J = 8,40 Hz); 7,59 (d, 1H, J = 4,40 Hz); 7,62 (s, 1H); 7,69 (d, 1H, J = 8,00 Hz); 10,62 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 431 (MH^+).

Ejemplos

Ejemplo 1: 2-Metil-4-{2-oxo-2-[4-(2-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-ona (1)



El compuesto 1 se elabora siguiendo el método de síntesis 1: 0,87 g (2,88 mmoles) del derivado 2a y 0,51 g (2,88 mmoles) de la sustancia intermedia 3a se colocan en 10 ml de tolueno en la presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (32 mg; 0,14 mmol), BINAP (130 mg; 0,21 mmol) y carbonato de cesio (0,94 g; 2,88 mmol). Esta mezcla se agita al reflujo durante 5,5 horas. Después de la concentración del medio de reacción hasta la sequedad, el residuo obtenido se solubiliza en AcOEt y se lava con agua. Después del secado en MgSO_4 , la fase orgánica se concentra. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en sílice (CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 97,5:2,25:0,25). Se aíslan 0,46g de un aceite transparente, el cual se cristaliza (con un rendimiento del 36%). TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 95:4,5:0,5; R_f = 0,61. A continuación, este aceite se coloca en un reactor de acero inoxidable en la presencia de 46 mg de Pd/C y 25 ml de MeOH. La mezcla se coloca bajo 6 bares de H_2 a temperatura ambiente durante 17 horas. Después del filtrado y la concentración hasta la sequedad, se recoge un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (CH_2Cl_2 -MeOH; 97:3). Se aíslan 0,29 g de un sólido de color amarillo (rendimiento del 71%).

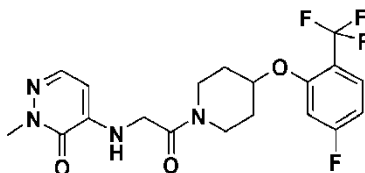
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 95:4,5:0,5; R_f = 0,37.

Punto de fusión: 50°C.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 1,82-1,96 (m, 2H); 1,97-2,10 (m, 2H); 3,41-3,52 (m, 2H); 3,59-3,69 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,90 (d, 2H, J = 4,55 Hz); 4,11-4,19 (m, 1H); 4,77-4,84 (m, 1H); 5,89 (d, 1H, J = 5,05 Hz); 6,66-6,74 (m, 1H); 6,98 (d, 1H, J = 8,59 Hz); 7,03 (t, 1H, J = 7,58 Hz); 7,49 (td, 1H, J = 7,83Hz, J = 1,26 Hz); 7,54 (d, 1H, J = 4,08 Hz); 7,60 (dd, 1H, J = 7,83Hz, J = 1,26 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 411 (MH^+).

Ejemplo 2: 4-{2-[4-(5-Fluoro-2-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (2)



El compuesto 2 se elabora siguiendo el método de síntesis 2: 0,50 g (2,72 mmol) de la sustancia intermedia 4e y de la sustancia intermedia 1b en forma de una base (0,857 g; 3,26 mmol) se colocan en 30 ml de CH₂Cl₂ en la presencia de EDCI (0,625 g; 3,26 mmol), HOBt (0,441 g; 3,26 mmol) y Et₃N (1,51 ml; 10,88 mmol). El medio de reacción se agita a la temperatura ambiente durante toda la noche, tras lo cual se solubiliza en agua y se extrae con CH₂Cl₂. Una vez que se secan las fases orgánicas en MgSO₄, se concentran hasta la sequedad y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en sílice (en un gradiente de CH₂Cl₂-MeOH: 100:0 hasta 93:7 en 40 minutos). Se aísla un sólido de color blanco (0,807 g; con un rendimiento del 69%).

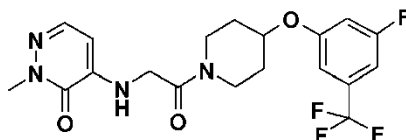
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-AcOH: 90:9:1; R_f = 0,49.

Punto de fusión: 140°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,57-1,80 (m, 2H); 1,84-2,05 (m, 2H); 3,41-3,51 (m, 1H); 3,52-3,68 (m, 6H), 4,04 (d, 2H, J = 4,54 Hz); 4,88-4,96 (m, 1H); 6,15 (d, 1H, J = 4,92 Hz); 6,61-6,68 (m, 1H); 6,93 (t, 1H, J = 8,08 Hz); 7,36 (d, 1H, J = 11,37 Hz); 7,59 (d, 1H, J = 4,67 Hz); 7,69 (t, 1H, J = 7,45 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 429 (MH⁺).

Ejemplo 3: 4-{2-[4-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (3)



El compuesto 3 se elabora siguiendo el método de síntesis 3: 0,7 g (2,62 mmol) de la sustancia intermedia 5b se colocan en 30 ml de THF a 0°C en la presencia de 1,64 g (6,28 mmol) de PPh₃ y 0,943 g (5,24 mmol) de 3-fluoro, 5-trifluorometilfenol. Tras ello, se agregan 1,23 ml (6,28 mmol) de DIAD, el medio de reacción se agita durante 5 minutos a 0°C y, a continuación, a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de la concentración hasta el punto de sequedad, el residuo que se obtiene se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (en un gradiente de CH₂Cl₂-AcOEt: 100:0 hasta 40:60 durante 45 minutos), y luego en sílice en fase inversa C18 (en un gradiente de CH₃CN-H₂O: 30:70 hasta 70:30 durante 40 minutos). Se aíslan 0,352 g de un sólido de color blanco (rendimiento del 15%).

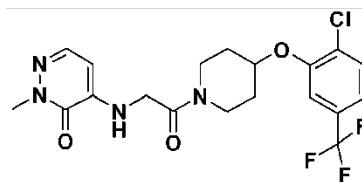
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,25.

Punto de fusión: 175°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,49-1,72 (m, 2H); 1,89-2,06 (m, 2H); 2,31-2,42 (m, 2H); 3,63 (s, 3H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,85-3,94 (m, 1H), 4,03 (d, 2H, J = 4,67 Hz); 4,78-4,86 (m, 1H); 6,16 (d, 1H, J = 4,92 Hz); 6,66 (t, 1H, J = 4,42 Hz); 7,18-7,24 (m, 2H); 7,31 (d, 1H, J = 10,73 Hz); 7,60 (d, 1H, J = 4,92 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 429 (MH⁺).

Ejemplo 4: 4-{2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (4)



El compuesto 4 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1c en forma de una base y la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 62%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-AcOEt: 80:20; R_f = 0,13.

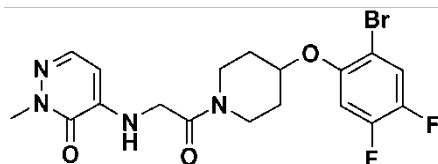
Punto de fusión: 158°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,57-1,80 (m, 2H); 1,85-2,05 (m, 2H); 3,40-3,56 (m, 2H); 3,59-3,79

(m, 5H); 4,04 (d, 2H, J = 4,9 Hz); 4,93-5,02 (m, 1H); 6,15 (d, 1H, J = 5,05 Hz); 6,62-6,68 (m, 1H); 7,34 (d, 1H, J = 8,33 Hz); 7,60 (d, 1H, J = 4,92 Hz); 7,62 (s, 1H); 7,69 (d, 1H, J = 8,46 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 445 (MH⁺).

Ejemplo 5: 4-{2-[4-(2-Bromo-4,5-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (5)



El compuesto 5 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1e en forma de una base y la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 71%).

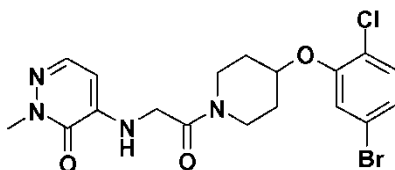
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5:2,5; R_f = 0,40.

Punto de fusión: 137°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,57-1,77 (m, 2H); 1,81-2,01 (m, 2H); 3,39-3,58 (m, 2H); 3,59-3,73 (m, 5H); 4,03 (d, 2H, J = 4,40 Hz); 4,73-4,80 (m, 1H); 6,15 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 6,62-6,67 (m, 1H); 7,52 (dd, 1H, J = 12,80Hz y J = 7,60 Hz); 7,59 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 7,84 (t, 1H, J = 9,6 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 457 (MH⁺).

Ejemplo 6: 4-{2-[4-(5-Bromo-2-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (6)



El compuesto 6 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1f en forma de una base y la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 63%).

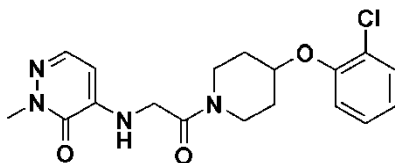
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-AcOH: 90:9:1; R_f = 0,50.

Punto de fusión: 160°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,55-1,77 (m, 2H); 1,84-2,03 (m, 2H); 3,28-3,52 (m, 2H); 3,60-3,79 (m, 5H); 4,04 (d, 2H, J = 4,67 Hz); 4,82-4,89 (m, 1H); 6,15 (d, 1H, J = 5,05 Hz); 6,63-6,68 (m, 1H); 7,17 (dd, 1H, J = 8,58Hz, y J = 1,89 Hz); 7,40 (d, 1H, J = 8,58 Hz); 7,53 (d, 1H, J = 1,89 Hz); 7,59 (d, 1H, J = 4,92 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 457 (MH⁺).

Ejemplo 7: 4-{2-[4-(2-Cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (7)



El compuesto 7 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1g en forma de una base y de la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 22%).

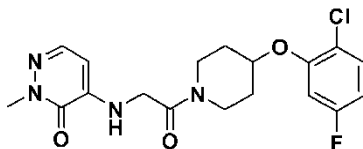
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 90:9:1; R_f = 0,59.

Punto de fusión: 142°C.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 1,83-2,06 (m, 4H), 3,38-3,49 (m, 1H); 3,59-3,81 (m, 5H); 3,90 (d, 2H, $J = 4,04$ Hz); 3,97-4,05 (m, 1H); 7,64-7,71 (m, 1H); 5,89 (d, 1H, $J = 4,80$ Hz); 6,67-6,73 (m, 1H); 6,91-6,99 (m, 2H); 7,22 (t, 1H, $J = 7,83$ Hz); 7,39 (d, 1H, $J = 7,83$ Hz); 7,53 (d, 1H, $J = 4,80$ Hz).

5 Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 377 (MH^+).

Ejemplo 8: 4-{2-[4-(2-Cloro-5-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (8).



10 El compuesto 8 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1d en forma de una base y la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 33%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 90:9:1; $R_f = 0,69$.

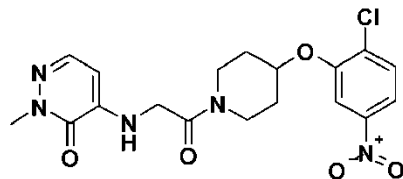
15 Punto de fusión: 159°C.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 1,85-2,05 (m, 4H), 3,41-3,50 (m, 1H); 3,56-3,66 (m, 1H); 3,66-3,75 (m, 1H); 3,78 (s, 3H), 3,90 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz); 4,04-4,08 (m, 1H); 4,62-4,67 (m, 1H); 5,89 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz); 6,64-6,72 (m, 3H), 7,33 (dd, 1H, $J = 8,8\text{Hz}$ y $J = 6,4$ Hz); 7,54 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz).

20 Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 395 (MH^+).

Ejemplo 9: 4-{2-[4-(2-Cloro-5-nitro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (9)

25



El compuesto 9 se elabora a partir de la sustancia intermedia 5b y a partir de 2-cloro-5-nitro-fenol siguiendo el método de síntesis 3 (con un rendimiento del 7%).

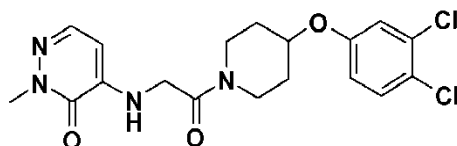
30 TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH: 95:5; $R_f = 0,19$.

Punto de fusión: 162°C.

35 Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) ppm: 1,60-1,82 (m, 2H); 1,89-2,08 (m, 2H); 3,43-3,57 (m, 2H); 3,60-3,78 (m, 5H); 4,05 (d, 2H, $J = 4,80$ Hz); 5,01-5,08 (m, 1H); 6,16 (d, 1H, $J = 5,05$ Hz); 6,65 (t, 1H, $J = 4,80$ Hz); 7,60 (d, 1H, $J = 4,80$ Hz); 7,77 (d, 1H, $J = 8,71$ Hz); 7,85 (dd, 1H, $J = 8,58$ Hz y $J = 2,14$ Hz); 8,04 (d, 1H, $J = 1,89$ Hz).

40 Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 422 (MH^+).

Ejemplo 10: 4-{2-[4-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (10)



45 El compuesto 10 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1h en forma de una base y la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 56%).

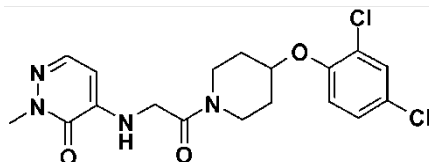
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH-AcOH: 90:9:1; $R_f = 0,58$.

50 Punto de fusión: 169°C.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 1,46-1,69 (m, 2H); 1,86-2,03 (m, 2H); 3,27-3,40 (m, 2H); 3,63 (s, 3H), 3,65-3,75 (m, 1H); 3,83-3,92 (m, 1H); 4,02 (d, 2H, $J = 4,42$ Hz); 4,67-4,75 (m, 1H); 6,15 (d, 1H, $J = 4,92$ Hz); 6,65 (t, 1H, $J = 4,42$ Hz); 7,03 (dd, 1H, $J = 8,84$ Hz y $J = 2,52$ Hz); 7,33 (d, 1H, $J = 2,40$ Hz); 7,52 (d, 1H, $J = 8,84$ Hz); 7,59 d, 1H, $J = 4,80$ Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 411 (MH^+).

Ejemplo 11: 4-{2-[4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (11)



El compuesto 11 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1i en forma de una base y de la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 82%).

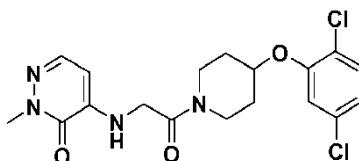
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH-AcOH: 90:9:1; $R_f = 0,55$.

Punto de fusión: 152°C.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 1,55-1,78 (m, 2H); 1,83-2,04 (m, 2H); 3,38-3,54 (m, 2H); 3,59-3,78 (m, 5H); 4,00-4,07 (m, 2H); 4,73-4,81 (m, 1H); 6,14-6,18 (m, 1H); 6,62-6,68 (m, 1H); 7,29-7,41 (m, 2H); 7,57-7,63 (m, 2H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 411 (MH^+).

Ejemplo 12: 4-{2-[4-(2,5-Dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (12)



El compuesto 12 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1j en forma de una base y de la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 61%).

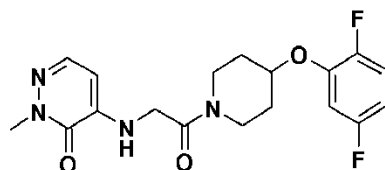
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH-AcOH: 90:9:1; $R_f = 0,66$.

Punto de fusión: 162°C.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 1,55-1,77 (m, 2H); 1,84-2,04 (m, 2H); 3,38-3,53 (m, 2H); 3,59-3,79 (m, 5H); 4,04 (d, 2H, $J = 4,54$ Hz); 4,81-4,89 (m, 1H); 6,16 (d, 1H, $J = 5,05$ Hz); 6,62-6,68 (m, 1H); 7,04 (dd, 1H, $J = 8,46$ Hz y $J = 1,76$ Hz); 7,43 (d, 1H, $J = 1,76$ Hz); 7,47 (d, 1H, $J = 8,46$ Hz); 7,59 (d, 1H, $J = 5,05$ Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 411 (MH^+).

Ejemplo 13: 4-{2-[4-(2,5-Difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (13)



El compuesto 13 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1k en forma de una base y la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 84%).

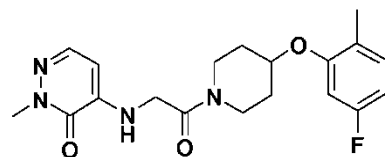
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH-AcOH: 90:9:1; $R_f = 0,58$.

Punto de fusión: 160°C.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 1,50-1,62 (m, 1H); 1,63-1,74 (m, 1H); 1,89-2,06 (m, 2H); 3,27-3,41 (m, 2H); 3,63 (s, 3H), 3,66-3,75 (m, 1H); 3,84-3,93 (m, 1H); 4,03 (d, 2H, J = 4,67 Hz); 4,66-4,74 (m, 1H); 6,16 (d, 1H, J = 5,05 Hz); 6,65 (t, 1H, J = 4,29 Hz); 6,74-6,82 (m, 1H); 7,23-7,31 (m, 2H); 7,59 (d, 1H, J = 4,92 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 379 (MH $^+$).

Ejemplo 14: 4-{2-[4-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (14)



El compuesto 14 se elabora a partir de la sustancia intermedia 5b y a partir de 5-fluoro-2-metil-fenol siguiendo el método de síntesis 3 (con un rendimiento del 15%).

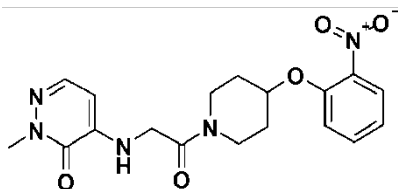
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH $_2$ Cl $_2$ -AcOEt: 50:50; R $_f$ = 0,16.

Punto de fusión: 176°C.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 1,53-1,75 (m, 2H); 1,83-2,03 (m, 2H); 2,12 (s, 3H), 3,38-3,52 (m, 2H); 3,60-3,70 (m, 4H), 3,71-3,81 (m, 1H), 4,00-4,07 (m, 2H); 4,65-4,74 (m, 1H); 6,16 (d, 1H, J = 4,67 Hz); 6,62-6,70 (m, 2H); 6,96 (d, 1H, J = 11,49 Hz); 7,12-7,19 (m, 1H); 7,60 (d, 1H, J = 4,80 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 375 (MH $^+$).

Ejemplo 15: 2-Metil-4-{2-[4-(2-nitro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2H-piridazin-3-ona (15)



El compuesto 15 se elabora a partir de la sustancia intermedia 5b y a partir de 2-cloro-5-nitro-fenol siguiendo el método de síntesis 3 (con un rendimiento del 24%).

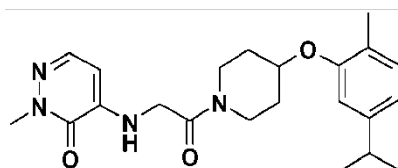
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH $_2$ Cl $_2$ -MeOH: 80:20; R $_f$ = 0,22.

Punto de fusión: 160°C.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 1,59-1,80 (m, 2H); 1,83-2,03 (m, 2H); 3,42-3,51 (m, 1H); 3,53-3,66 (m, 6H), 4,04 (d, 2H, J = 4,4 Hz); 4,90-4,98 (m, 1H); 6,15 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 6,65 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 7,12 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,47 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,59 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 7,64 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,86 (d, 1H, J = 8 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 388 (MH $^+$).

Ejemplo 16: 4-{2-[4-(5-Isopropil-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (16)



El compuesto 16 se elabora a partir de 4-(5-isopropil-2-metil-fenoxi)-piperidina (que se obtiene siguiendo el método que se describe respecto de 1a) y de la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 18%).

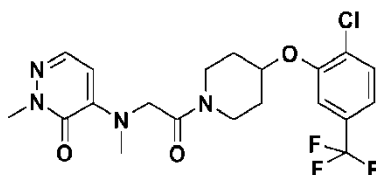
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; AcOEt: 100; R_f = 0,52.

Punto de fusión: 159°C.

5 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,18 (d, 6H, J = 6,8 Hz); 1,55-1,75 (m, 2H); 1,83-2,01 (m, 2H); 2,11 (s, 3H), 2,82 (septeto, 1H, J = 7,2 Hz); 3,39-3,54 (m, 2H); 3,60-3,76 (m, 5H); 4,03 (d, 2H, J = 5,2 Hz); 4,63-4,70 (m, 1H); 6,15 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 6,66 (t, 1H, J = 4,4 Hz); 6,71 (dd, 1H, J = 7,6 Hz y J = 1,2 Hz); 6,85 (d, 1H, J = 1,2 Hz); 7,04 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,60 (d, 1H, J = 4,80 Hz).

10 Relación masa a carga según EM (ionización química a presión atmosférica): 399 (MH⁺).

Ejemplo 17: 4-({2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-metil-amino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona (17)



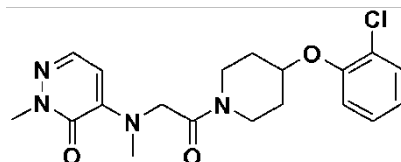
15 El compuesto 17 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1c en forma de una base y la sustancia intermedia 4g siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 63%).

20 TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97:3; R_f = 0,16.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,50-1,63 (m, 1H); 1,66-1,78 (m, 1H); 1,80-1,91 (m, 1H); 1,94-2,04 (m, 1H); 2,91 (s, 3H), 3,33-3,42 (m, 2H); 3,51-3,71 (m, 5H); 4,86-5,05 (m, 3H), 6,20 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 7,33 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,57 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 7,59-7,61 (m, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

25 Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 459 (MH⁺).

Ejemplo 18: 4-({2-[4-(2-Cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-metil-amino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona (18)



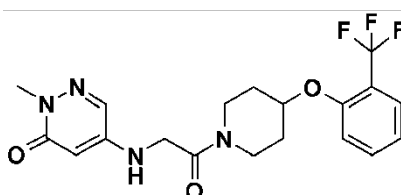
35 El compuesto 18 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1g en forma de una base y la sustancia intermedia 4g siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 47%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97:3; R_f = 0,15.

40 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,50-1,62 (m, 1H); 1,64-1,76 (m, 1H); 1,78-1,80 (m, 1H); 1,91-2,02 (m, 1H); 2,91 (s, 3H), 3,32-3,40 (m, 2H); 3,52-3,69 (m, 5H); 4,71-4,77 (m, 1H); 4,90 (d, 1H, J = 16,80 Hz); 5,02 (d, 1H, J = 16,80 Hz); 6,21 (d, 1H, J = 5,30 Hz); 6,94-6,98 (m, 1H); 7,23-7,32 (m, 2H); 7,43 (dd, 1H, J = 8,08 Hz y J = 1,14 Hz); 7,57 (d, 1H, J = 5,17 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 391 (MH⁺).

45 **Ejemplo 19: 2-Metil-5-{2-oxo-2-[4-(2-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-ona (19)**



50 El compuesto 19 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1a en forma de una base y la sustancia

intermedia 4h siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 40%).

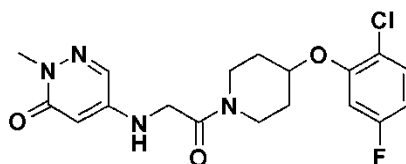
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 90:9:1; R_f = 0,55.

5 Punto de fusión: 245-260°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,58-1,79 (m, 2H); 1,83-2,04 (m, 2H); 3,39-3,50 (m, 5H); 3,51-3,65 (m, 2H); 3,97 (d, 2H, J = 4,8 Hz); 4,86-4,93 (m, 1H); 5,60 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 6,91 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 7,09 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 7,36 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,59-7,65 (m, 2H); 7,73 (d, 1H, J = 2,8 Hz).

10 Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 411 (MH⁺).

Ejemplo 20: 5-{2-[4-(2-Cloro-5-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (20)



El compuesto 20 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1d en forma de una base y la sustancia intermedia 4h siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 27%).

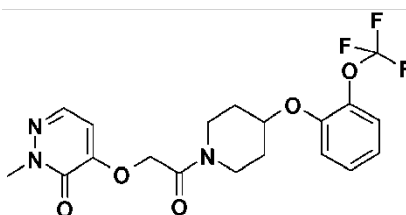
20 TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 90:9:1; R_f = 0,70.

Punto de fusión: 224°C.

25 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,54-1,77 (m, 2H); 1,84-2,03 (m, 2H); 3,37-3,52 (m, 5H); 3,60-3,78 (m, 2H); 3,97 (d, 2H, J = 4,80 Hz); 4,76-4,84 (m, 1H); 5,60 (d, 1H, J = 2,40 Hz); 6,83 (td, 1H, J = 8,46Hz y J = 2,77 Hz); 6,91 (t, 1H, J = 4,67 Hz); 7,27 (dd, 1H, J = 10,99Hz y J = 2,77 Hz); 7,47 (dd, 1H, J = 8,71Hz y J = 6,18 Hz); 7,73 (d, 1H, J = 2,52 Hz).

30 Relación masa a carga según EM (ionización química a presión atmosférica): 395 (MH⁺).

Ejemplo 21: 2-Metil-4-{2-oxo-2-[4-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-etoxi}-2H-piridazin-3-ona (21)



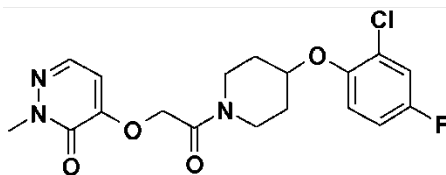
35 El compuesto 21 se elabora a partir de la sustancia intermedia 5c y 2-trifluorometoxi-fenol siguiendo el método de síntesis 3 (con un rendimiento del 20%).

40 TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,35.

Punto de fusión: 126°C.

45 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,52-1,63 (m, 1H); 1,66-1,78 (m, 1H); 1,86-2,05 (m, 2H); 3,33-3,44 (m, 2H); 3,53-3,75 (m, 5H); 4,71-4,80 (m, 1H); 5,01 (s, 2H); 6,68 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 6,99-7,06 (m, 1H); 7,32-7,38 (m, 3H); 7,74 (d, 1H, J = 4,80 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 428 (MH⁺).

Ejemplo 22: 4-{2-[4-(2-Cloro-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoxi}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (22)

- 5 El compuesto 22 se elabora a partir de la sustancia intermedia 5c y a partir de 2-cloro-4-fluoro-fenol siguiendo el método de síntesis 3 (con un rendimiento del 18%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,35.

- 10 Punto de fusión: 135°C.

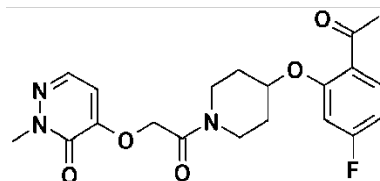
Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,54-1,66 (m, 1H); 1,68-1,79 (m, 1H); 1,81-1,91 (m, 1H); 1,93-2,03 (m, 1H); 3,32-3,46 (m, 2H); 3,55-3,74 (m, 5H); 4,65-4,73 (m, 1H); 5,01 (s, 2H); 6,68 (d, 1H, J = 5,20 Hz); 7,17 (td, 1H, J = 8,40 Hz y J = 2,80 Hz); 7,30 (dd, 1H, J = 9,20 Hz y J = 5,20 Hz); 7,45 (dd, 1H, J = 8,40 Hz y J = 3,20 Hz); 7,74 (d, 1H, J = 5,20 Hz).

- 15 Relación masa a carga según EM (ionización química a presión atmosférica): 396 (MH⁺).

Relación masa a carga según EM (ionización química a presión atmosférica): 396 (MH⁺).

Ejemplo 23: 4-{2-[4-(2-Acetil-5-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoxi}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (23)

20



El compuesto 23 se elabora a partir de la sustancia intermedia 5c y a partir de 1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etanona siguiendo el método de síntesis 3 (con un rendimiento del 17%).

25

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,25.

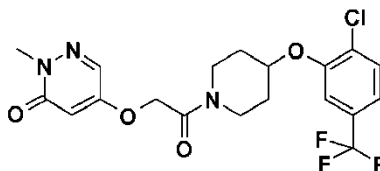
Punto de fusión: 192°C.

- 30 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,58-1,70 (m, 1H); 1,73-1,85 (m, 1H); 1,93-2,12 (m, 2H); 2,54 (s, 3H); 3,32-3,41 (m, 2H); 3,59-3,69 (m, 4H); 3,77-3,86 (m, 1H); 4,82-4,90 (m, 1H); 5,02 (s, 2H); 6,68 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 6,85 (td, 1H, J = 8 Hz y J = 2,00 Hz); 7,22 (dd, 1H, J = 11,60 Hz y J = 1,60 Hz); 7,66-7,72 (m, 1H); 7,74 (d, 1H, J = 4,80 Hz).

- 35 Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 404 (MH⁺).

Ejemplo 24: 5-{2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoxi}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (24)

40



El compuesto 24 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1c en forma de una base y de la sustancia intermedia 4j siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 53%).

- 45 TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,40.

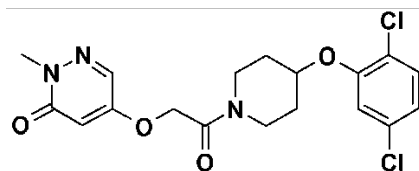
Punto de fusión: 176°C.

- 50 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,55-1,68 (m, 1H); 1,70-1,82 (s, 1H); 1,85-1,94 (m, 1H); 1,95-2,06 (m, 1H); 3,32-3,51 (m, 2H); 3,52-3,63 (m, 4H); 3,64-3,75 (m, 1H); 4,92-5,05 (m, 3H); 6,32 (d, 1H, J = 2,90 Hz); 7,34

(d, 1H, J = 8,21 Hz); 7,61 (s, 1H); 7,69 (d, 1H, J = 8,33 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 2,78 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización química a presión atmosférica): 446 (MH⁺).

5 Ejemplo 25: 5-{2-[4-(2,5-Dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoxi}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (25)



10 El compuesto 25 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1j en forma de una base y la sustancia intermedia 4j siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 86%).

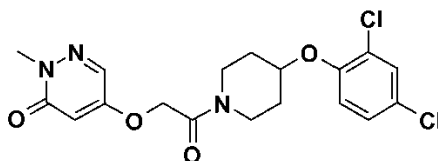
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,30.

Punto de fusión: 163°C.

15 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,54-1,65 (m, 1H); 1,68-1,79 (m, 1H); 1,84-1,93 (m, 1H); 1,94-2,04 (m, 1H); 3,33-3,46 (m, 2H); 3,52-3,62 (m, 4H); 3,65-3,75 (m, 1H); 4,80-4,87 (m, 1H); 5,00 (s, 2H); 6,31 (d, 1H, J = 2,8 Hz); 7,04 (dd, 1H, J = 8,8 Hz y J = 2,4 Hz); 7,42 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,47 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 2,8 Hz).

20 Relación masa a carga según EM (ionización química a presión atmosférica): 412 (MH⁺).

Ejemplo 26: 5-{2-[4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoxi}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (26)



25 El compuesto 26 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1i en forma de una base y la sustancia intermedia 4j siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 83%).

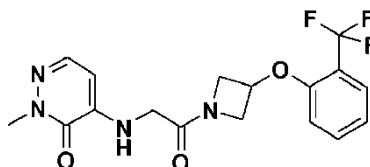
30 TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,30.

Punto de fusión: 140°C.

35 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,52-1,66 (m, 1H); 1,67-1,79 (m, 1H); 1,82-2,04 (m, 2H); 3,31-3,47 (m, 2H); 3,52-3,61 (m, 4H); 3,62-3,72 (m, 1H); 4,72-4,80 (m, 1H); 5,00 (s, 2H); 6,31 (d, 1H, J = 2,8 Hz); 7,30 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 9,2 Hz y J = 2,4 Hz); 7,59 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,79 (d, 1H, J = 2,8 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización química a presión atmosférica): 412 (MH⁺).

40 Ejemplo 27: 2-Metil-4-{2-oxo-2-[3-(2-trifluorometil-fenoxi)-azetidin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-ona (27)



45 El compuesto 27 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1o en forma de una base y la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 35%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 90:10; R_f = 0,52.

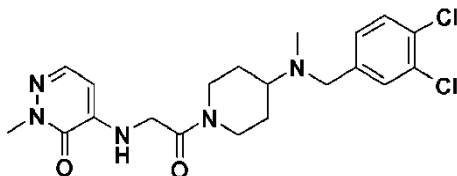
Punto de fusión: 122°C.

50 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,72-1,85 (m, 2H); 1,93-2,04 (m, 2H); 3,45-3,56 (m, 2H); 3,63-3,75

(m, 5H); 4,97-5,04 (m, 1H); 7,33 (d, 1H, J = 8,21 Hz); 7,60-7,63 (m, 1H); 7,70 (d, 1H, J = 8,33 Hz); 7,89 (d, 1H, J = 4,67 Hz); 8,02 (d, 1H, J = 4,80 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 383 (MH⁺).

Ejemplo 28: 4-(2-{4-[(3,4-Dicloro-benzil)-metil-amino]-piperidin-1-il}-2-oxo-etilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona (28)



El compuesto 28 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1q y la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 49%).

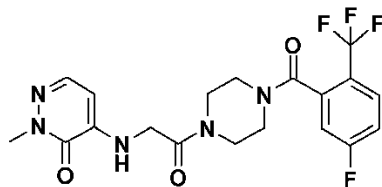
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,24.

Punto de fusión = 155°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,27-1,42 (m, 1H); 1,43-1,58 (m, 1H); 1,72-1,84 (m, 2H); 2,10 (s, 3H), 2,57-2,74 (m, 2H); 2,93-3,05 (m, 1H); 3,55 (s, 2H); 3,62 (s, 3H), 3,86-4,08 (m, 3H), 4,37-4,48 (m, 1H); 6,13-6,19 (m, 1H); 6,61-6,68 (m, 1H); 7,28-7,34 (m, 1H); 7,53-7,63 (m, 3H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 438 (MH⁺).

Ejemplo 29: 4-{2-[4-(5-Fluoro-2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (29)



El compuesto 29 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1u en forma de una base y la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 68%).

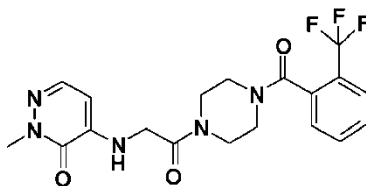
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-AcOH: 90:9:1; R_f = 0,65.

Punto de fusión: 210°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 3,03-3,26 (m, 2H); 3,34-3,80 (m, 9H), 3,98-4,03 y 4,05-4,10 (dos picos, 2H); 6,06 y 6,15 (dos dobletes, 1H, J = 4,2 Hz); 6,62-6,67 (m, 1H); 7,49-7,62 (m, 3H), 7,90-7,96 (m, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 442 (MH⁺).

Ejemplo 30: 2-Metil-4-{2-oxo-2-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-ona (30)



El compuesto 30 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1t en forma de una base y de la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 69 %).

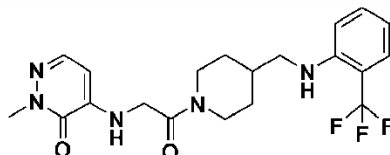
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-AcOH: 90:9:1; R_f = 0,57.

Punto de fusión: 170°C.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 3,01-3,22 (m, 2H); 3,34-3,48 (m, 3H), 3,51-3,81 (m, 6H), 3,96-4,01 y 4,05-4,10 (dos picos, 2H); 6,05 y 6,16 (dos dobletes, 1H, $J = 4,2$ Hz); 6,62-6,67 (m, 1H); 7,50-7,62 (m, 2H); 7,64-7,70 (m, 1H); 7,73-7,80 (m, 1H); 7,81-7,86 (m, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 424 (MH $^+$).

Ejemplo 31: 2-Metil-4-(2-oxo-2-{4-[(2-trifluorometil-fenilamino)-metil]-piperidin-1-il}-etilamino)-2H-piridazin-3-ona (31)



El compuesto 31 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1s en forma de una base y la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 63%).

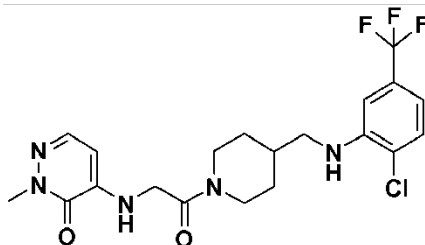
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH-AcOH: 90:9:1; $R_f = 0,71$.

Punto de fusión: 182°C.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 0,95-1,21 (m, 2H); 1,65-1,79 (m, 2H); 1,83-1,97 (m, 1H); 2,56-2,68 (m, 1H); 2,91-3,02 (m, 1H); 3,05-3,14 (m, 2H); 3,62 (s, 3H), 3,82-4,06 (m, 3H), 4,31-4,41 (m, 1H); 5,45-5,53 (m, 1H); 6,15 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz); 6,61-6,70 (m, 2H); 6,84 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,35-7,43 (m, 2H); 7,59 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 424 (MH $^+$).

Ejemplo 32: 4-(2-{4-[(2-cloro-5-trifluorometil-fenilamino)-metil]-piperidin-1-il}-2-oxo-etilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona (32)



El compuesto 32 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1r y de la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 46%).

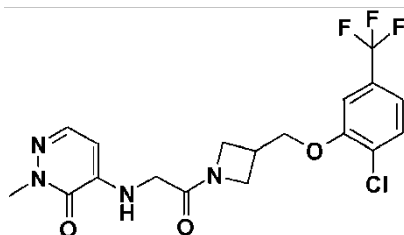
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH-AcOH: 90:9:1; $R_f = 0,50$.

Punto de fusión: 64°C.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 0,98-1,26 (m, 2H); 1,68-1,81 (m, 2H); 1,82-1,96 (m, 1H); 2,58-2,69 (m, 1H); 2,93-3,04 (m, 1H); 3,06-3,18 (m, 2H); 3,62 (s, 3H), 3,82-4,06 (m, 3H), 4,32-4,42 (m, 1H); 5,87 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz); 6,15 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz); 6,65 (t, 1H, $J = 4,4$ Hz); 6,85 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,92 (s, 1H); 7,46 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,59 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 458 (MH $^+$).

Ejemplo 33: 4-{2-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoximetil)-azetidín-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (33)



5 El compuesto 33 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1p en forma de una base y de la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 47%).

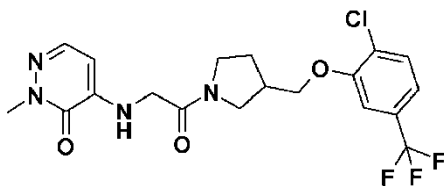
10 TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-AcOH: 90:9:1; R_f = 0,70.

Punto de fusión: 174°C.

15 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 3,05-3,15 (m, 1H); 3,62 (s, 3H), 3,75-3,83 (m, 3H), 4,00-4,10 (m, 2H); 4,28-4,38 (m, 3H), 6,04 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 6,68 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 7,34 (dd, 1H, J = 8,0 Hz y J = 1,2 Hz); 7,50 (d, 1H, J = 1,6 Hz); 7,57 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 7,68 (dd, 1H, J = 8,4 Hz y J = 0,8 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 431 (MH⁺).

20 **Ejemplo 34:** 4-{2-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona (34)



25 El compuesto 34 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1n en forma de una base y de la sustancia intermedia 4e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 16%).

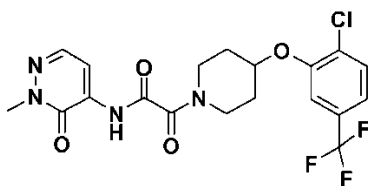
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-AcOH: 90:9:1; R_f = 0,71.

30 Punto de fusión: 183°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,72-2,19 (m, 2H); 2,65-2,83 (m, 1H); 3,34-3,42 (m, 2H); 3,47-3,75 (m, 5H); 3,87-3,99 (m, 2H); 4,12-4,23 (m, 2H); 6,10 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 6,62 (t, 1H, J = 5,2 Hz); 7,31-7,36 (m, 1H); 7,45-7,49 (m, 1H); 7,57 (dd, 1H, J = 4,8 Hz y J = 3,6 Hz); 7,68 (d, 1H, J = 8,0 Hz).

35 Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 445 (MH⁺).

Ejemplo 35: 2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-N-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-2-oxo-acetamida (35)



40 El compuesto 35 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1c en forma de una base y de la sustancia intermedia 4k siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 27%).

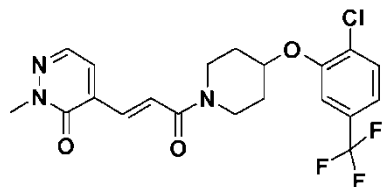
45 TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-AcOEt: 80:20; R_f = 0,51.

Punto de fusión: 205°C.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 1,72-1,85 (m, 2H); 1,93-2,04 (m, 2H); 3,45-3,56 (m, 2H); 3,63-3,75 (m, 5H); 4,97-5,04 (m, 1H); 7,33 (d, 1H, J = 8,21 Hz); 7,60-7,63 (m, 1H); 7,70 (d, 1H, J = 8,33 Hz); 7,89 (d, 1H, J = 4,67 Hz); 8,02 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 10,78 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 459 (MH⁺).

Ejemplo 36: 4-[(E)-3-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-oxo-propenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona (36).



El compuesto 36 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1c en forma de una base y de la sustancia intermedia 4n siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 82%).

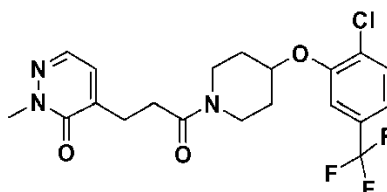
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5:2,5; R_f = 0,45.

Punto de fusión: 154°C.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 1,59-1,78 (m, 2H); 1,89-2,05 (m, 2H); 3,52-3,68 (m, 2H); 3,72 (s, 3H), 3,75-3,88 (m, 2H); 4,94-5,03 (m, 1H); 7,34 (d, 1H, J = 8,40 Hz); 7,45 (d, 1H, J = 15,20 Hz); 7,62 (s, 1H); 7,70 (d, 1H, J = 8,40 Hz); 7,78 (d, 1H, J = 4,40 Hz); 7,89 (d, 1H, J = 15,20 Hz); 7,97 (d, 1H, J = 4,40 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 442 (MH⁺).

Ejemplo 37: 4-[3-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-oxo-propil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona (37)



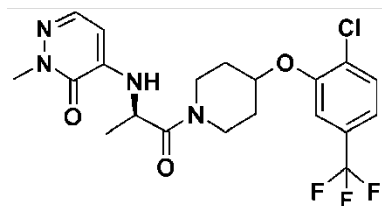
El compuesto 37 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1c en forma de una base y de la sustancia intermedia 4o siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 88%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,45.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 1,51-1,71 (m, 2H); 1,81-1,98 (m, 2H); 2,60-2,72 (m, 4H), 3,38-3,48 (m, 2H); 3,61-3,75 (m, 5H); 4,90-4,98 (m, 1H); 7,28 (d, 1H, J = 4,40 Hz); 7,33 (dd, 1H, J = 8,00 Hz y J = 0,80 Hz); 7,60 (d, 1H, J = 1,20 Hz); 7,69 (d, 1H, J = 8,40 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 4,00 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 444 (MH⁺).

Ejemplo 38: 4-[(R)-2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona (38).



El compuesto 38 se elabora siguiendo el método de síntesis 4: 0,5 g (1,93 mmol) de la sustancia intermedia 4l se coloca en la presencia de 0,742 g (2,12 mmol) de la sustancia intermedia 2d en la presencia de 2,69 ml

(19,3 mmol) Et₃N en 30 ml de acetonitrilo. El medio de reacción se calienta a 85°C durante 3 horas. Después de la concentración hasta el punto de sequedad, el residuo se solubiliza en diclorometano, se lavó con agua, luego con una solución saturada de bicarbonato de sodio y, finalmente, con salmuera. Las fases orgánicas se secan en MgSO₄, tras lo cual se concentran hasta secarse. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (éter de petróleo-AcOEt, 100:0 hasta 10:90 durante 45 minutos). Se aíslan 0,201 g de un sólido de color blanco (rendimiento del 23%).

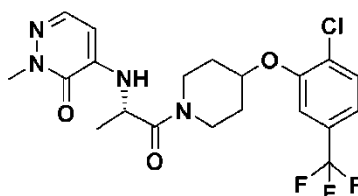
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,43.

Punto de fusión: 70°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,26 (d, 3H, J = 6,4 Hz); 1,54-1,77 (m, 2H); 1,84-2,05 (m, 2H); 3,36-3,55 (m, 2H); 3,56-3,89 (m, 5H); 4,58-4,69 (m, 1H); 4,91-5,03 (m, 1H); 6,23 (t, 1H, J = 4,4 Hz); 6,66 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 7,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,58-7,63 (m, 2H); 7,69 (d, 1H, J = 8 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 459 (MH⁺).

Ejemplo 39: 4-[(S)-2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona (39)



El compuesto 39 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4l y la sustancia intermedia 2b siguiendo el método de síntesis 4 (con un rendimiento del 22%).

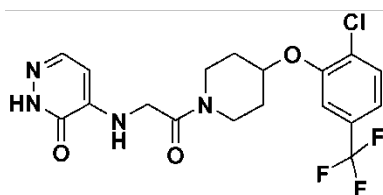
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,43.

Punto de fusión: 70°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,26 (d, 3H, J = 6,4 Hz); 1,54-1,77 (m, 2H); 1,84-2,05 (m, 2H); 3,36-3,55 (m, 2H); 3,56-3,89 (m, 5H); 4,58-4,69 (m, 1H); 4,91-5,03 (m, 1H); 6,23 (t, 1H, J = 4,4 Hz); 6,66 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 7,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,58-7,63 (m, 2H); 7,69 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 459 (MH⁺).

Ejemplo 40: 4-[2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino]-2H-piridazin-3-ona (40)



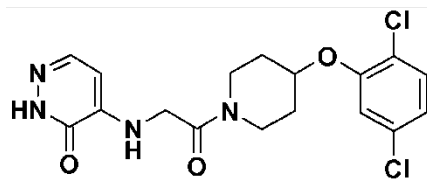
El compuesto 40 se elabora siguiendo el método de síntesis 5 que se describe respecto de la sustancia intermedia 7b (con un rendimiento del 59%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,40.

Punto de fusión: 222°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,58-1,68 (m, 1H); 1,69-1,79 (m, 1H); 1,86-1,95 (m, 1H); 1,96-2,05 (m, 1H); 3,41-3,56 (m, 2H); 3,62-3,78 (m, 2H); 4,03 (d, 2H, J = 4,40 Hz); 4,94-5,01 (m, 1H); 6,12 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 6,56 (t, 1H, J = 3,60 Hz); 7,34 (d, 1H, J = 8,40 Hz); 7,59 (d, 1H, J = 4,40 Hz); 7,62 (s, 1H); 7,70 (d, 1H, J = 8,00 Hz); 12,62 (s, 1H).

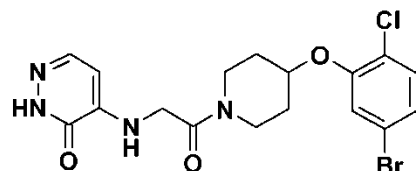
Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 431 (MH⁺).

Ejemplo 41: 4-{2-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2H-piridazin-3-ona (41)

5 El compuesto 41 se elabora a partir de la sustancia intermedia 7a y la sustancia intermedia 1j siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 50%).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 1,55-1,77 (m, 2H); 1,84-2,04 (m, 2H); 3,53-3,37 (m, 2H); 3,61-3,80 (m, 2H); 3,98-4,07 (m, 2H); 4,80-4,89 (m, 1H); 6,10-6,15 (m, 1H); 6,52-6,59 (m, 1H); 7,04 (d, 1H, J = 8,80 Hz); 7,43 (s, 1H); 7,37 (d, 1H, J = 8,40 Hz); 7,56-7,62 (m, 1H); 12,62 (s, 1H).

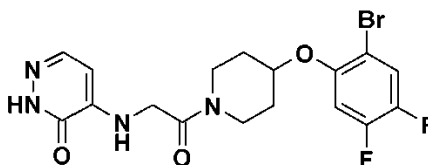
Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 398 (MH $^+$).

Ejemplo 42: 4-{2-[4-(5-Bromo-2-Cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2H-piridazin-3-ona (42)

20 El compuesto 42 se elabora a partir de la sustancia intermedia 7a y la sustancia intermedia 1f siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 41%).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 1,54-1,77 (m, 2H); 1,84-2,02 (m, 2H); 3,37-3,52 (m, 2H); 3,60-3,79 (m, 2H); 3,98-4,06 (m, 2H); 4,81-4,90 (m, 1H); 6,10-6,15 (m, 1H); 6,52-6,59 (m, 1H); 7,17 (d, 1H, J = 8,40 Hz); 7,40 (d, 1H, J = 8,80 Hz); 7,53 (s, 1H); 7,57-7,61 (m, 1H); 12,63 (s, 1H).

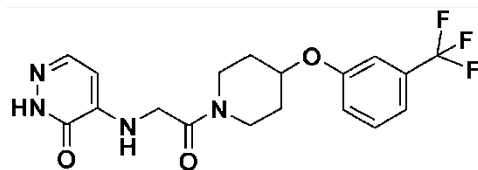
25 Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 441 (MH $^+$).

Ejemplo 43: 4-{2-[4-(2-Bromo-4,5-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2H-piridazin-3-ona (43)

30 El compuesto 43 se elabora a partir de la sustancia intermedia 7a y de la sustancia intermedia 1e siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 36%).

35 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 1,56-1,76 (m, 2H); 1,81-2,01 (m, 2H); 3,45-3,74 (m, 4H); 3,99-4,06 (m, 2H); 4,72-4,79 (m, 1H); 6,09-6,15 (m, 1H); 6,51-6,58 (m, 1H); 7,48-7,56 (m, 1H); 7,62-7,56 (m, 1H); 7,80-7,87 (m, 1H); 12,62 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 444 (MH $^+$).

Ejemplo 44: 4-{2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2H-piridazin-3-ona (44)

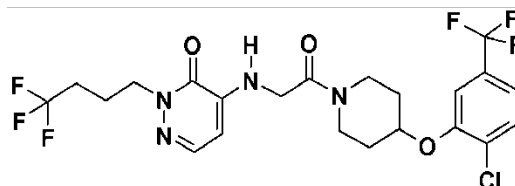
45 El compuesto 44 se elabora a partir de la sustancia intermedia 7a y a partir de 4-(3-trifluorometil-fenoxi)-piperidina (que se obtiene siguiendo el método que se describe respecto de 1a) con la aplicación del método de

síntesis 2 (con un rendimiento del 36%).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 1,50-1,73 (m, 2H); 1,88-2,05 (m, 2H); 3,33-3,44 (m, 2H); 3,66-3,77 (m, 1H); 3,83-3,92 (m, 1H); 3,99-4,05 (m, 2H); 4,74-4,84 (m, 1H); 6,13 (d 1H, J = 4,4 Hz); 6,63-6,60 (m, 1H); 7,26-7,36 (m, 3H); 7,52 (t, 1H, J = 7,20 Hz); 7,59 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 12,63 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 396 (MH+).

Ejemplo 45: 4-{2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-piridazin-3-ona (45)



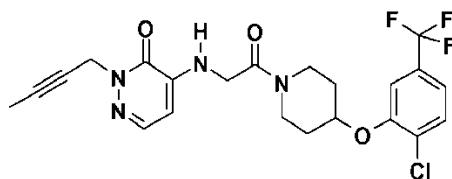
El compuesto 45 se elabora siguiendo el método de síntesis 6: 0,3 g (0,7 mmol) de la sustancia intermedia 7b se colocan en 10 ml DMF en la presencia de 0,13 g (0,94 mmol) de K_2CO_3 , luego 0,222 g (0,90 mmol) de 1,1,1-trifluoro-4-yodo-butano y se agita a una temperatura de 80°C durante 32 horas. Después de la concentración hasta la sequedad, el residuo se solubiliza en agua y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan en salmuera, se secan en Na_2SO_4 y, tras ello, se concentran hasta secarse. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (en un gradiente de CH_2Cl_2 -MeOH: 100:0 hasta 99:1 durante 30 minutos). Se recogen 0,250 g del compuesto 45 (con un rendimiento del 67%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH: 97,5:2,5; R_f = 0,70.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 1,56-1,80 (m, 2H); 1,87-2,06 (m, 4H); 2,22-2,38 (m, 2H); 3,40-3,57 (m, 2H); 3,62-3,80 (m, 2H); 4,02-4,08 (m, 2H); 4,12 (t, 2H, J = 7,07 Hz); 4,94-5,05 (m, 1H); 6,16 (d, 1H, J = 5,05 Hz); 6,65-6,71 (m, 1H); 7,34 (d, 1H, J = 8,34 Hz); 7,62 (s, 1H); 7,65 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 8,33 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 541 (MH+).

Ejemplo 46: 2-But-2-inil-4-{2-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2H-piridazin-3-ona (46)

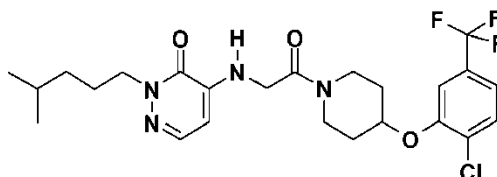


El compuesto 46 se elabora a partir de la sustancia intermedia 7b y a partir de 1-bromo-but-2-ino siguiendo el método de síntesis 6 (con un rendimiento del 9%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH: 95:5; R_f = 0,65.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) ppm: 1,57-1,69 (m, 1H); 1,69-1,80 (m, 4H); 1,85-2,05 (m, 2H); 3,40-3,55 (m, 2H); 3,62-3,79 (m, 2H); 4,05 (d, 2H, J = 4,40 Hz); 4,77 (s, 2H); 4,94-5,02 (m, 1H); 6,15 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 6,67-6,72 (m, 1H); 7,34 (d, 1H, J = 8,40 Hz); 7,60-7,66 (m, 2H); 7,70 (d, 1H, J = 8,40 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 483 (MH+).

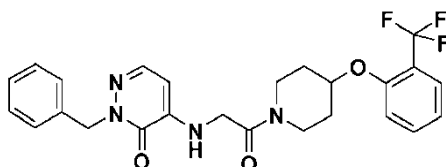
Ejemplo 47: 4-{2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-(4-metil-pentil)-2H-piridazin-3-ona (47)

El compuesto 47 se elabora a partir de la sustancia intermedia 7b y a partir de 1-bromo-4-metil-pentano siguiendo el método de síntesis 6 (con un rendimiento del 33%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,70.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 0,84 (d, 6H, J = 6,80 Hz); 1,11-1,19 (m, 2H); 1,47-1,79 (m, 5H); 1,86-2,04 (m, 2H); 3,41-3,55 (m, 2H); 3,62-3,79 (m, 2H); 3,96-4,07 (m, 4H); 4,93-5,02 (m, 1H); 6,14 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 6,65 (t, 1H, J = 4,40 Hz); 7,34 (d, 1H, J = 8,40 Hz); 7,60-7,64 (m, 2H); 7,69 (d, 1H, J = 8,40 Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 515 (MH⁺).

Ejemplo 48: 2-bencil-4-{2-oxo-2-[4-(2-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-ona (48)

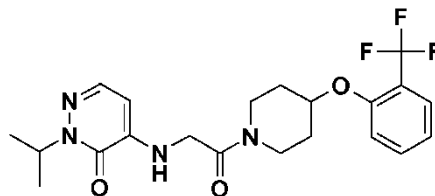
El compuesto 48 se elabora a partir de ácido (2-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-acético (que se obtiene siguiendo el modo operativo para la sustancia intermedia 4e con el empleo de bromuro de bencilo para alquilar el nitrógeno 2 de la piridazinona) y de la sustancia intermedia 1a en forma de una base, siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 30%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-AcOEt: 50:50; R_f = 0,41.

Punto de fusión: 80°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,58-1,80 (m, 2H); 1,83-2,05 (m, 2H); 3,42-3,52 (m, 1H); 3,53-3,67 (m, 3H); 4,05 (d, 2H, J = 4,55 Hz); 4,87-4,94 (m, 1H); 5,53 (s, 2H); 6,17 (d, 1H, J = 5,05 Hz); 6,66-6,72 (m, 1H); 7,09 (t, 1H, J = 7,70 Hz); 7,23-7,39 (m, 6H); 7,58-7,67 (m, 3H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 487 (MH⁺).

Ejemplo 49: 2-Isopropil-4-{2-oxo-2-[4-(2-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-ona (49)

El compuesto 49 se elabora a partir de ácido (2-isopropil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-acético (que se obtiene siguiendo el modo operativo respecto de 4e con el empleo de 2-yodo-propano para alquilar el nitrógeno 2 de piridazinona) y de la sustancia intermedia 1a en forma de una base, siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 69%).

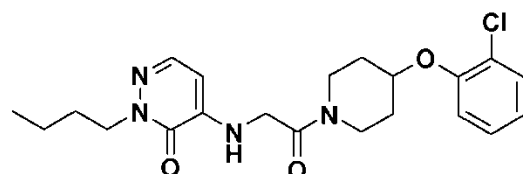
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 95:4,5:0,5; R_f = 0,40.

Punto de fusión: 180°C.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 1,30 (d, 6H, $J = 6,57$ Hz); 1,81-1,96 (m, 2H); 1,97-2,12 (m, 2H); 3,37-3,51 (m, 2H); 3,56-3,67 (m, 1H); 3,77-3,82 (m, 2H); 4,12-4,20 (m, 1H); 4,82 (s br., 1H); 5,24 (septeto, 1H, $J = 6,56$ Hz); 5,54-5,63 (m, 2H); 6,99 (d, 1H, $J = 8,33$ Hz); 7,04 (t, 1H, $J = 7,57$ Hz); 7,45-7,53 (m, 2H); 7,61 (d, 1H, $J = 7,57$ Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 439 (MH $^+$).

Ejemplo 50: 2-Butil-4-{2-[4-(2-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2H-piridazin-3-ona (50)



El compuesto 50 se elabora a partir de ácido (2-butyl-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-acético (que se obtiene siguiendo el modo operativo respecto de la sustancia intermedia 4e con el empleo de 1-yodo-butano para alquilar el nitrógeno 2 de la piridazinona) y de la sustancia intermedia 1g en forma de una base, siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 34%).

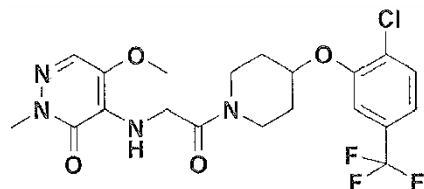
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 90:9:1; $R_f = 0,75$.

Punto de fusión: 82°C.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) ppm: 0,95 (t, 3H, $J = 7,32$ Hz); 1,38 (m, 2H); 1,79 (qt, 2H, $J = 7,58$ Hz); 1,83-2,05 (m, 4H); 3,39-3,49 (m, 1H); 3,59-3,78 (m, 2H); 3,89 (d, 2H, $J = 4,54$ Hz); 3,96-4,05 (m, 1H); 4,15 (t, 2H, $J = 7,32$ Hz); 4,64-4,70 (m, 1H); 5,87 (d, 1H, $J = 4,80$ Hz); 6,66-6,73 (m, 1H); 6,91-6,99 (m, 2H); 7,21 (t, 1H, $J = 7,83$ Hz); 7,39 (d, 1H, $J = 7,58$ Hz); 7,55 (d, 1H, $J = 4,80$ Hz).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 419 (MH $^+$).

Ejemplo 51: 4-{2-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-5-metoxi-2-metil-2H-piridazin-3-ona (51)



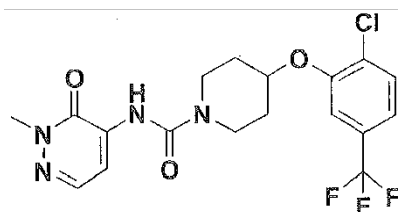
El compuesto 51 se elabora a partir de la sustancia intermedia 1c en forma de una base y de la sustancia intermedia 4f, siguiendo el método de síntesis 2 (con un rendimiento del 21%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; AcOEt: 100; $R_f = 0,26$.

Punto de fusión: 60°C.

Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) ppm: 1,56-1,77 (m, 2H); 1,84-2,03 (m, 2H); 3,34-3,40 (m, 1H); 3,41-3,50 (m, 1H); 3,53-3,63 (m, 4H); 3,68-3,79 (m, 4H); 4,33 (d, 2H, $J = 5,68$ Hz); 4,94-5,01 (m, 1H); 6,04 (t, 1H, $J = 5,68$ Hz); 7,33 (dd, 1H, $J = 8,00$ Hz y $J = 0,8$ Hz); 7,61 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz); 7,69 (d, 1H, $J = 8,00$ Hz); 7,85 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 475 (MH $^+$).

Ejemplo 52: ácido 4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-amida (52)

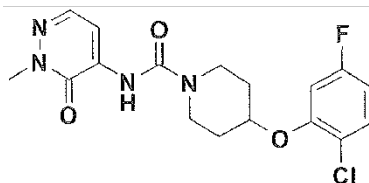
El compuesto 52 se elabora siguiendo el método de síntesis 7: la sustancia intermedia 4c (0,5 g; 4 mmol) se coloca en 84 ml de THF en atmósfera de nitrógeno, y se vierte por goteo 1 g (4,8 mmol) de 4-nitrofenilclorofornato, tras lo cual el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregan 1,7 g (6 mmol) de la sustancia intermedia 1c y 2,23 ml (16 mmol) de trietilamina; a continuación el medio de reacción se calienta a 50°C durante 24 horas. Después de la concentración hasta la sequedad, el residuo obtenido se solubiliza en agua y se extrae con diclorometano. Una vez que se secan las fases orgánicas y se concentran hasta la sequedad y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (en un gradiente de CH₂Cl₂-AcOEt: 100:0 hasta 85:15 en 30 minutos). Se aíslan 0,695g de un sólido de color blanco (rendimiento del 40%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-AcOEt: 50:50; R_f = 0,47.

Punto de fusión: 148°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,65-1,77 (m, 2H); 1,93-2,03 (m, 2H); 3,42-3,51 (m, 2H); 3,62-3,73 (m, 5H); 4,92-5,00 (m, 1H); 7,34 (d, 1H, J = 8,33 Hz); 7,61 (s, 1H); 7,67-7,73 (m, 2H); 7,81 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 8,49 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 431 (MH⁺).

Ejemplo 53: ácido 4-(2-Cloro-5-fluoro-fenoxi)-piperidina-1- carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-amida (53)

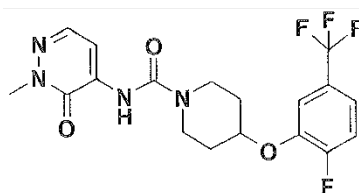
El compuesto 53 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y de la sustancia intermedia 1d en forma de una base, siguiendo el método de síntesis 7 (con un rendimiento del 25%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5-2,5; R_f = 0,35.

Punto de fusión: 116°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,63-1,75 (m, 2H); 1,92-2,02 (m, 2H); 3,39-3,48 (m, 2H); 3,61-3,72 (m, 5H); 4,74-4,82 (m, 1H); 6,83 (td, 1H, J = 8,40 Hz y J = 2,80 Hz); 7,26 (dd, 1H, J = 10,80 Hz y J = 2,80 Hz); 7,47 (dd, 1H, J = 8,80 Hz y J = 6 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 5,20 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 8,49 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 381 (MH⁺).

Ejemplo 54: ácido 4-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidina-1- carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-amida (54)

El compuesto 54 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y a partir de 4-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidina (que se obtiene conforme al método que se describe respecto de la sustancia intermedia 1a), con la aplicación del método de síntesis 7 (con un rendimiento del 41%).

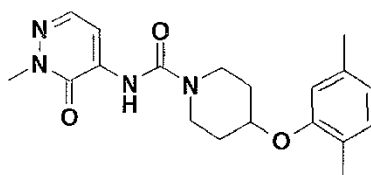
5 TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5:2,5; R_f = 0,35.

Punto de fusión: 102°C.

10 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,60-1,72 (m, 2H); 1,95-2,04 (m, 2H); 3,32-3,41 (m, 2H); 3,67-3,78 (m, 5H); 4,79-4,88 (m, 1H); 7,34-7,40 (m, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,65 (dd, 1H, J = 7,60 Hz y J = 1,60 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 8,49 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 415 (MH⁺).

15 **Ejemplo 55: ácido 4-(2,5-dimetil-fenoxi)-piperidina-1- carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida (55)**



20 El compuesto 55 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y a partir de 4-(2,5-dimetil-fenoxi)-piperidina (que se obtiene conforme al método que se describe respecto de la sustancia intermedia 1a), con la aplicación del método de síntesis 7 (con un rendimiento del 43%).

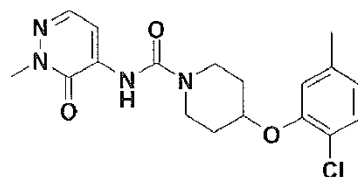
25 TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5:2,5; R_f = 0,35.

Punto de fusión: 108°C.

30 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,61-1,72 (m, 2H); 1,89-1,99 (m, 2H); 2,10 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,37-3,46 (m, 2H); 3,61-3,71 (m, 5H); 4,57-4,64 (m, 1H); 6,64 (d, 1H, J = 7,20), 6,83 (s, 1H); 7 (d, 1H, J = 7,60 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 8,47 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 357 (MH⁺).

35 **Ejemplo 56: ácido 4-(2-cloro-5-metil-fenoxi)-piperidina-1- carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida (56)**



40 El compuesto 56 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y a partir de 4-(2-cloro-5-metil-fenoxi)-piperidina (que se obtiene conforme al método que se describe respecto de la sustancia intermedia 1a) con la aplicación del método de síntesis 7 (con un rendimiento del 28%).

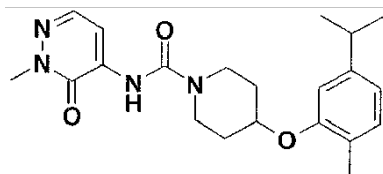
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5:2,5; R_f = 0,35.

45 Punto de fusión: 133°C.

50 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,63-1,74 (m, 2H); 1,91-2,00 (m, 2H); 2,29 (s, 3H), 3,39-3,48 (m, 2H); 3,62-3,72 (m, 5H); 4,67-4,74 (m, 1H); 6,78 (dd, 1H, J = 8 Hz y J = 1,20 Hz); 7,09 (s, 1H); 7,28 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 8,48 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 377 (MH⁺).

Ejemplo 57: ácido 4-(2-metil-5-isopropil-fenoxi)-piperidina-1- carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida (57)



5 El compuesto 57 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y a partir de 4-(5-isopropil-2-metil-fenoxi)-piperidina (que se obtiene conforme al método que se describe respecto de la sustancia intermedia 1a,) con la aplicación del método de síntesis 7 (con un rendimiento del 51%).

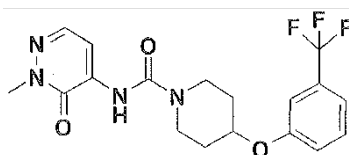
10 TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5:2,5; R_f = 0,25.

Punto de fusión: 104°C.

15 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,17 (d, 6H, J = 6,80 Hz); 1,63-1,73 (m, 2H); 1,89-1,99 (m, 2H); 2,11 (s, 3H), 2,76-2,88 (m, 1H); 3,40-3,49 (m, 2H); 3,61-3,72 (m, 5H); 4,61-4,68 (m, 1H); 6,70 (dd, 1H, J = 7,60 Hz y J = 0,80 Hz); 6,85 (s, 1H); 7,03 (d, 1H, J = 7,60 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 8,46 (s, 1H).

20 Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 385 (MH⁺).

Ejemplo 58: ácido 4-(5-trifluorometil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida (58)



25 El compuesto 58 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y a partir de 4-(3-trifluorometil-fenoxi)-piperidina (que se obtiene conforme al método que se describe respecto de la sustancia intermedia 1a), con la aplicación del método de síntesis 7 (con un rendimiento del 36%).

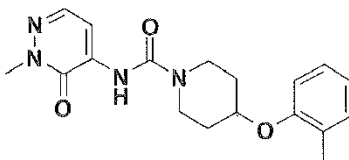
30 TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5:2,5; R_f = 0,45.

Punto de fusión: 101°C.

35 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,58-1,70 (m, 2H); 1,94-2,04 (m, 2H); 3,33-3,41 (m, 2H); 3,67-3,78 (m, 5H); 4,72-4,80 (m, 1H); 7,25-7,34 (m, 3H); 7,49-7,55 (m, 1H); 7,70 (d, 1H, J = 5,20 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 8,48 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 397 (MH⁺).

40 **Ejemplo 59: ácido 4-(2-metil-fenoxi)-piperidina-1- carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida (59)**



45 El compuesto 59 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y a partir de 4-o-toliloxi-piperidina (que se obtiene conforme al método que se describe respecto de la sustancia intermedia 1a), con la aplicación del método de síntesis 7 (con un rendimiento del 50%).

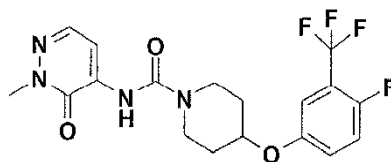
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5:2,5; R_f = 0,25.

50 Punto de fusión: 124°C.

Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) ppm: 1,62-1,73 (m, 2H); 1,89-2 (m, 2H); 2,16 (s, 3H), 3,38-3,47 (m, 2H); 3,61-3,71 (m, 5H); 4,58-4,67 (m, 1H); 6,83 (t, 1H, $J = 7,60$ Hz); 7,00 (d, 1H, $J = 8,00$ Hz); 7,11-7,16 (m, 2H); 7,70 (d, 1H, $J = 4,80$ Hz); 7,80 (d, 1H, $J = 4,80$ Hz); 8,47 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 343 (MH⁺).

Ejemplo 60: ácido 4-(4-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidina-1- carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-amida (60)



El compuesto 60 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y a partir de 4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-piperidina (que se obtiene conforme al método que se describe respecto de la sustancia intermedia 1a), con la aplicación del método de síntesis 7 (con un rendimiento del 51%).

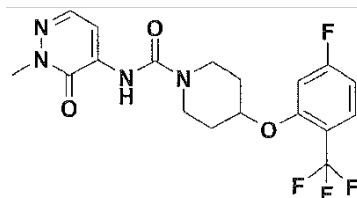
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH: 97,5:2,5; $R_f = 0,25$.

Punto de fusión: 127°C.

Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) ppm: 1,56-1,69 (m, 2H); 1,91-2,02 (m, 2H); 3,30-3,40 (m, 2H); 3,66-3,78 (m, 5H); 4,67-4,74 (m, 1H); 7,30-7,48 (m, 3H), 7,70 (d, 1H, $J = 4,80$ Hz); 7,80 (d, 1H, $J = 4,80$ Hz); 8,48 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 415 (MH⁺).

Ejemplo 61: ácido 4-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenoxi)-piperidina-1- carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-amida (61)



El compuesto 61 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y de la sustancia intermedia 1b en forma de una base, siguiendo el método de síntesis 7 (con un rendimiento del 43%).

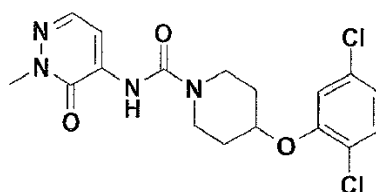
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH_2Cl_2 -MeOH: 97,5:2,5; $R_f = 0,45$.

Punto de fusión: 145°C.

Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) ppm: 1,65-1,76 (m, 2H); 1,92-2,02 (m, 2H); 3,43-3,52 (m, 2H); 3,53-3,62 (m, 2H); 3,70 (s, 3H), 4,86-4,93 (m, 1H); 6,93 (td, 1H, $J = 8,40$ Hz y $J = 2$ Hz); 7,35 (dd, 1H, $J = 11,20$ Hz y $J = 1,60$ Hz); 7,66-7,72 (m, 2H); 7,80 (d, 1H, $J = 5,20$ Hz); 8,50 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 415 (MH⁺).

Ejemplo 62: ácido 4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piperidina-1- carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-amida (62)



El compuesto 62 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y de la sustancia intermedia 1j en forma de

una base, siguiendo el método de síntesis 7 (con un rendimiento del 34%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5:2,5; R_f = 0,45.

5 Punto de fusión: 125°C.

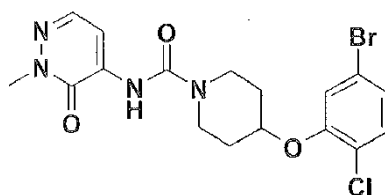
Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,62-1,74 (m, 2H); 1,91-2,01 (m, 2H); 3,38-3,48 (m, 2H); 3,61-3,72 (m, 5H); 4,78-4,86 (m, 1H); 7,04 (dd, 1H, J = 8,40 Hz y J = 2,40 Hz); 7,42 (d, 1H, J = 2,00 Hz); 7,47 (d, 1H, J = 8,40 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 8,50 (s, 1H).

10

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 397 (MH⁺).

Ejemplo 63: ácido 4-(2-cloro-5-bromo-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-amida (63)

15



El compuesto 63 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y de la sustancia intermedia 1f en forma de una base, siguiendo el método de síntesis 7 (con un rendimiento del 44%).

20

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5:2,5; R_f = 0,45.

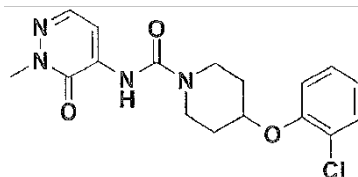
Punto de fusión: 124°C.

25 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,62-1,73 (m, 2H); 1,90-2,01 (m, 2H); 3,38-3,48 (m, 2H); 3,61-3,72 (m, 5H); 4,79-4,87 (m, 1H); 7,16 (dd, 1H, J = 8,40 Hz y J = 2 Hz); 7,40 (d, 1H, J = 8,40 Hz); 7,52 (d, 1H, J = 2 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 8,50 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 441 (MH⁺).

30

Ejemplo 64: ácido 4-(2-cloro-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-amida (64)



35

El compuesto 64 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y de la sustancia intermedia 1g en forma de una base, siguiendo el método de síntesis 7 (con un rendimiento del 45%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5:2,5; R_f = 0,40.

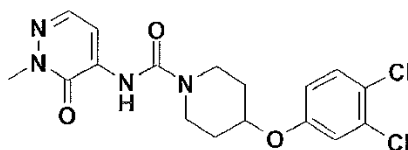
40

Punto de fusión: 124°C.

45 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,64-1,74 (m, 2H); 1,91-2,01 (m, 2H); 3,39-3,48 (m, 2H); 3,61-3,73 (m, 5H); 4,70-4,77 (m, 1H); 6,97 (td, 1H, J = 8 Hz y J = 1,60 Hz); 7,24-7,33 (m, 2H); 7,44 (dd, 1H, J = 8 Hz y J = 1,60 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 8,49 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 363 (MH⁺).

Ejemplo 65: ácido 4-(3,4-dicloro-fenoxi)-piperidina-1- carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida (65)



El compuesto 65 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y de la sustancia intermedia 1h en forma de una base, siguiendo el método de síntesis 7 (con un rendimiento del 49%).

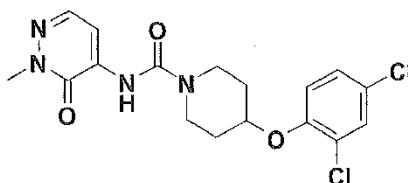
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5-2,5; R_f = 0,40.

Punto de fusión: 154°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,55-1,67 (m, 2H); 1,91-2,02 (m, 2H); 3,29-3,39 (m, 2H); 3,66-3,78 (m, 5H); 4,64-4,72 (m, 1H); 7,02 (dd, 1H, J = 8,80 Hz y J = 2,80 Hz); 7,33 (d, 1H, J = 2,80 Hz); 7,52 (d, 1H, J = 8,80 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 8,48 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 397 (MH⁺).

Ejemplo 66: ácido 4-(2,4-dicloro-fenoxi)-piperidina-1- carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida (66)



El compuesto 66 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y de la sustancia intermedia 1i en forma de una base, siguiendo el método de síntesis 7 (con un rendimiento del 43%).

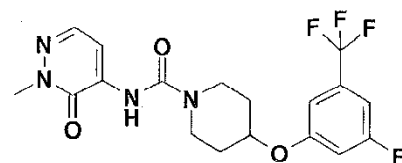
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5-2,5; R_f = 0,35.

Punto de fusión: 140°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,63-1,75 (m, 2H); 1,90-2,01 (m, 2H); 3,38-3,48 (m, 2H); 3,60-3,72 (m, 5H); 4,70-4,78 (m, 1H); 7,30 (d, 1H, J = 8,80 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 8,80 Hz y J = 2,40 Hz); 7,59 (d, 1H, J = 2,40 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 8,49 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 397 (MH⁺).

Ejemplo 67: ácido 4-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidina-1- carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida (67)



El compuesto 67 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y a partir de 4-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidina (que se obtiene conforme al método que se describe respecto de la sustancia intermedia 1a), con la aplicación del método de síntesis 7 (con un rendimiento del 42%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5-2,5; R_f = 0,35.

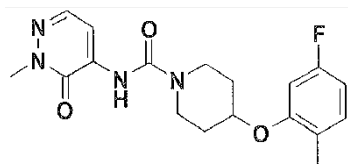
Punto de fusión: 115°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,58-1,69 (m, 2H); 1,94-2,05 (m, 2H); 3,39-3,31 (m, 2H); 3,66-3,79 (m, 5H); 4,76-4,84 (m, 1H); 7,16-7,24 (m, 2H); 7,30 (d, 1H, J = 11,20 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 7,80 (d, 1H,

J = 4,80 Hz); 8,49 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 415 (MH⁺).

Ejemplo 68: ácido 4-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida (68)



El compuesto 68 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y a partir de 4-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-piperidina (que se obtiene conforme al método que se describe respecto de la sustancia intermedia 1a), con la aplicación del método de síntesis 7 (con un rendimiento del 46%).

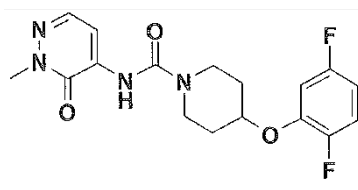
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5:2,5; R_f = 0,35.

Punto de fusión: 142°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,61-1,72 (m, 2H); 1,90-2 (m, 2H); 2,11 (s, 3H), 3,38-3,47 (m, 2H); 3,61-3,72 (m, 5H); 4,63-4,71 (m, 1H); 6,65 (td, 1H, J = 8,40 Hz y J = 2,40 Hz); 6,95 (dd, 1H, J = 11,60 Hz y J = 2,40 Hz); 7,15 (t, 1H, J = 7,60 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 5,20 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 8,48 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 361 (MH⁺).

Ejemplo 69: ácido 4-(2,5-difluoro-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida (69)



El compuesto 69 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y de la sustancia intermedia 1k en forma de una base, siguiendo el método de síntesis 7 (con un rendimiento del 51%).

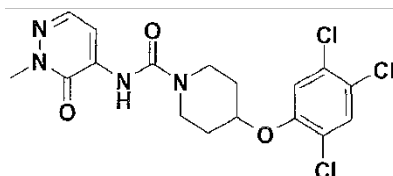
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5:2,5; R_f = 0,30.

Punto de fusión: 138°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,59-1,70 (m, 2H); 1,94-2,04 (m, 2H); 3,31-3,38 (m, 2H); 3,67-3,78 (m, 5H); 4,64-4,72 (m, 1H); 6,74-6,82 (m, 1H); 7,22-7,30 (m, 2H); 7,70 (d, 1H, J = 5,20 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 8,49 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 365 (MH⁺).

Ejemplo 70: ácido 4-(2,4,5-tricloro-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-amida (70)



El compuesto 70 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y a partir de 4-(2,4,5-tricloro-fenoxi)-piperidina (que se obtiene conforme al método que se describe respecto de la sustancia intermedia 1a) con la aplicación del método de síntesis 7 (con un rendimiento del 46%).

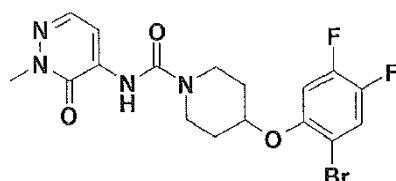
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5:2,5; R_f = 0,40.

Punto de fusión: 154°C.

5 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,62-1,73 (m, 2H); 1,91-2,02 (m, 2H); 3,38-3,48 (m, 2H); 3,60-3,72 (m, 5H); 4,80-4,89 (m, 1H); 6,64 (s, 1H); 7,70 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 7,83 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

10 Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 431 (MH⁺).

Ejemplo 71: ácido 4-(2-bromo-4,5-difluoro-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-amida (71)



15 El compuesto 71 se elabora a partir de la sustancia intermedia 4c y de la sustancia intermedia 1e en forma de una base, siguiendo el método de síntesis 7 (con un rendimiento del 47%).

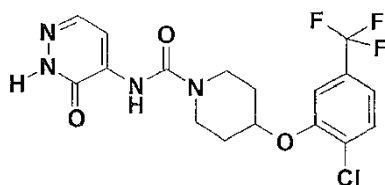
TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 97,5:2,5; R_f = 0,40.

Punto de fusión: 143°C.

20 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,62-1,75 (m, 2H); 1,88-1,99 (m, 2H); 3,41-3,50 (m, 2H); 3,57-3,67 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 4,70-4,78 (m, 1H); 7,52 (dd, 1H, J = 11,60 Hz y J = 7,20 Hz); 7,70 (d, 1H, J = 5,20 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 4,80 Hz); 7,84 (dd, 1H, J = 9,60 Hz y J = 8,8 Hz); 8,50 (s, 1H).

25 Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 445 (MH⁺).

Ejemplo 72: ácido 4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-amida (72)



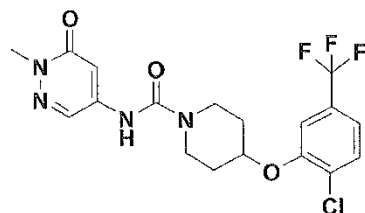
35 El compuesto 72 se elabora a partir de 4-amino-2-benziloximetil-2H-piridazin-3-ona (que se elabora conforme al método que se describe respecto de la sustancia intermedia 4c) y de la sustancia intermedia 1c, siguiendo el método de síntesis 7 (con un rendimiento del 49%). Seguidamente, el compuesto obtenido se coloca en EtOH en la presencia de Pd/C bajo una atmósfera de 3 bares de H₂ durante 11 horas. Después de la filtración y la concentración hasta el punto de sequedad, se obtiene el compuesto 72 (con un rendimiento del 61%).

40 TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,38.

Punto de fusión: 158°C.

45 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,64-1,76 (m, 2H); 1,92-2,02 (m, 2H); 3,39-3,51 (m, 2H); 3,60-3,72 (m, 2H); 4,90-4,99 (m, 1H); 7,33 (dd, 1H, J = 8,0 Hz y J = 1,2 Hz); 7,60 (d, 1H, J = 1,2 Hz); 7,67-7,71 (m, 2H); 7,79 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 8,42 (s, 1H); 13,20 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 417 (MH⁺).

Ejemplo 73: ácido 4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-amida (73)

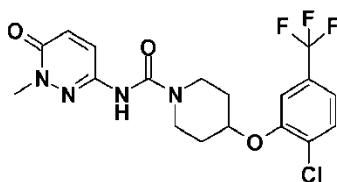
El compuesto 73 se elabora a partir de la sustancia intermedia 6b y de la sustancia intermedia 1c siguiendo el método de síntesis 7 (con un rendimiento del 36%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 90:10; R_f = 0,45.

Punto de fusión: 136°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,62-1,73 (m, 2H); 1,91-2,01 (m, 2H); 3,41-3,50 (m, 2H); 3,55 (s, 3H), 3,65-3,75 (m, 2H); 4,90-4,99 (m, 1H); 6,97 (d, 1H, J = 2 Hz); 7,34 (d, 1H, J = 8,40 Hz); 7,61 (s, 1H); 7,70 (d, 1H, J = 8,40 Hz); 8 (d, 1H, J = 2,00 Hz); 9,07 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 431 (MH⁺).

Ejemplo 74: ácido 4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-amida (74)

El compuesto 74 se elabora a partir de la sustancia intermedia 6a y la sustancia intermedia 1c siguiendo el método de síntesis 7 (con un rendimiento del 49%).

TLC: gel de sílice 60 F 254 Merck; CH₂Cl₂-MeOH: 95:5; R_f = 0,09.

Punto de fusión: 155°C.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) ppm: 1,58-1,73 (m, 2H); 1,87-2,00 (m, 2H); 3,36-3,48 (m, 2H); 3,58 (s, 3H), 3,64-3,75 (m, 2H); 4,89-4,97 (m, 1H); 6,87 (d, 1H, J = 9,6 Hz); 7,33 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 7,56-7,74 (m, 3H), 9,33 (s, 1H).

Relación masa a carga según EM (ionización por electropulverización, ión positivo): 431 (MH⁺).

Evaluación farmacológica

In vitro: actividad enzimática humana de la SCD-1 proveniente de microsomas de células HepG2 después del tratamiento con los compuestos inhibidores (% de inhibición).

Las células HepG2 del hepatocarcinoma humano (ATCC, HB-8065) se cultivan a la confluencia y luego se tripsinizan. El residuo celular se solubiliza en 10 mM de solución amortiguadora Tris (a pH 7,4), sacarosa (250 mM) y DTT (1 mM) y, a continuación las células se lisan por sonicación. Los microsomas se obtienen después de centrifugar a 10.000 g durante 20 minutos a 4°C, seguido de la centrifugación del sobrenadante a 100.000 g durante 60 minutos a 4°C. El residuo se solubiliza en 10 mM de solución amortiguadora Tris (a pH 7,4) y sacarosa (250 mM) a 4°C; las proteínas microsomales se someten a ensayo y se almacenan a -196°C (nitrógeno líquido).

La reacción enzimática mide la conversión de ácido esteárico (C18:0 ácido graso) en ácido oleico (C18:1 ácido graso) mediante la SCD-1. La reacción enzimática se inicia con el agregado de 125 µg de la fracción microsomal de células HepG2 a los tubos (volumen de reacción total de 500 µl) que contenían 62 µM de ácido esteárico (45 µM de ácido esteárico y 17 µM [¹⁴C] de ácido esteárico) en 100 mM de solución amortiguadora de fosfato (a pH 7,16) con 7,2 mM de ATP, 0,54 mM de CoA, 6 mM de MgCl₂, 0,8 mM de NADH y el compuesto

inhibidor o vehiculo (0,1% de DMSO). Los tubos se incuban durante 20 minutos a 37°C, tras lo cual se detiene la reacción enzimática con el agregado de KOH (12%) y la saponificación durante 30 minutos a 80°C. Después de la acidificación (3 N HCl), los ácidos grasos se extraen dos veces con éter de etilo, y se evaporan en nitrógeno antes de ser solubilizados en metanol/diclorometano (3:1). El producto de la reacción (C18:1) se separa del sustrato de reacción (C18:0) mediante HPLC (Perkin Elmer, columna en fase inversa C18) acoplado con un detector de radioactividad en línea (FlowOne). La actividad enzimática se mide en picomoles de ácido esteárico convertido en ácido oleico por minuto y por mg de proteína. Para cada compuesto inhibidor, se determina un valor de la IC₅₀, en comparación con la actividad enzimática de referencia (vehículo: 0,1% de DMSO). El ácido estercúlico es el compuesto inhibidor de referencia (Gómez F. E., Bauman D. E., Ntambi J. M., Fox B. G.: Effects of sterculic acid on stearoyl-CoA desaturase in differentiating 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 300 316-326 (2003).

Tabla 10: actividad enzimática humana de la SCD-1

Ejemplos	HSCD-1 (HEPG2) IC ₅₀ µM
Ácido estercúlico	0,3
1	0,1-1
2	0,03-0,1
3	0,1-1
4	0,01-0,1
5	0,03-0,1
6	0,003
7	0,1-1
8	0,1
9	0,1-1
10	0,3-1
11	0,1-0,3
12	0,03-0,1
14	0,1-1
16	0,03-0,1
18	3-10
20	~10
24	1-3
25	1-10
27	3-10
31	~0,3
32	0,3-1
34	0,03-0,1
35	0,1-1
36	0,3-1
37	0,3
40	0,01-0,1
41	0,01-0,1
42	0,01-0,1
43	0,01-0,1
44	0,1-1
45	0,1-1
46	1
47	0,3-1
48	1-10
51	0,1-1
52	0,03-0,1
53	0,03-0,1
54	0,03-0,1
55	0,1-1
56	0,1-1
57	0,01-0,1
58	0,01-0,1
59	~1
60	0,1-1
61	0,01-0,1
62	0,03
63	0,03
64	0,3-1
65	1
66	0,1-1

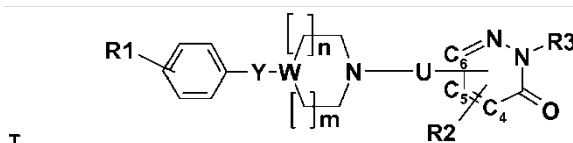
Ejemplos	HSCD-1 (HEPG2) IC ₅₀ μM
67	0,3
68	0,1-1
69	0,1-1
70	0,1-1
71	0,01-0,1
72	0,01
73	0,01-0,1
74	0,01-0,1

Los resultados obtenidos muestran que los compuestos de la fórmula general (I) inhiben la actividad enzimática de la enzima SCD-1.

- 5 Los compuestos de la fórmula general (I) pueden utilizarse como inhibidores de la enzima SCD-1.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I).



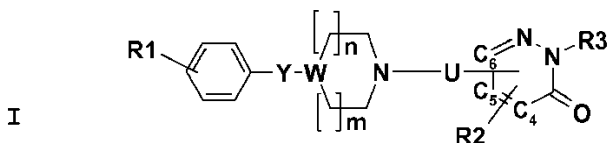
I

en la que

- R_1 representa uno o más grupos seleccionados de entre: trifluorometilo, halógeno, alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, nitro, trifluorometoxi, acetilo.
- cuando $n=m=1$,
 - W representa CH, entonces Y es oxígeno o $-CH_2N(CH_3)-$ o $-NHCH_2-$.
 - o W representa nitrógeno, entonces Y representa $C=O$.
- cuando $n=m=0$, W representa CH, entonces Y es O o $-OCH_2-$.
- cuando $n=1$ y $m=0$, W representa CH, entonces Y es $-OCH_2-$.
- U representa:
 - $-(C=O)CH_2O-$ y puede estar ramificado en la posición (4) o (5) de piridazinona y R_2 representa hidrógeno,
 - o $-(C=O)CHR_4NR_5-$ en la que $R_4=R_5=H$ o, independientemente uno del otro, puede ser igual a H o Me, y si U está ramificado en la posición (4) de piridazinona entonces R_2 está en la posición (5) y representa H u OMe, y si U está ramificado en la posición (5) de piridazinona entonces R_2 representa H
 - o $-(C=O)(C=O)NH-$, $-(C=O)CH=CH-$, $-(C=O)CH_2CH_2-$, y puede estar ramificado en la posición (4) de piridazinona, entonces R_2 representa H,
- R_3 representa:
 - un hidrógeno o
 - un radical alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, o bien un radical alquilo C_1 - C_3 sustituido por grupos,

y las sales de adición con las bases y los ácidos farmacéuticamente aceptables, y sus mezclas en cualquier proporción.

2. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizados por que



I

- R_1 representa uno o más grupos seleccionados de entre: trifluorometilo, halógeno, alquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado, trifluorometoxi,
- cuando $n=m=1$,
 - W representa CH, entonces Y es oxígeno o $-CH_2N(CH_3)-$
 - o W representa nitrógeno, entonces Y representa $C=O$.
- cuando $n=m=0$, W representa CH, entonces Y es $-OCH_2-$.
- U representa:
 - $-(C=O)CH_2NH-$ y si U está ramificado en la posición (4) de piridazinona entonces R_2 está en la

posición (5) y representa H u OMe, y si U está ramificado en la posición (5) de piridazinona entonces R₂ está en la posición 4 y representa H

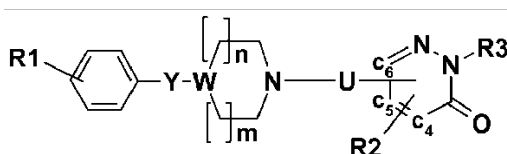
- o $-(C=O)(C=O)NH-$, $-(C=O)CH=CH-$, $-(C=O)CH_2CH_2-$, y U está ramificado en la posición (4) de piridazinona, entonces R₂ representa H,

- R₃ representa:

- un hidrógeno o
- un radical alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, y más particularmente metilo,

y las sales de adición con las bases y los ácidos farmacéuticamente aceptables y los diferentes isómeros, y sus mezclas en cualquier proporción.

3. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizados por que



- R₁ representa uno o más grupos seleccionados de entre: trifluorometilo, halógeno,
- cuando n=m=1, W representa CH, entonces Y representa oxígeno,
- U representa:

- $(C=O)CH_2NH-$ y está ramificado en la posición 4 de piridazinona, entonces R₂ representa H,
- R₃ representa un hidrógeno o metilo

y las sales de adición con las bases y los ácidos farmacéuticamente aceptables y sus mezclas en cualquier proporción.

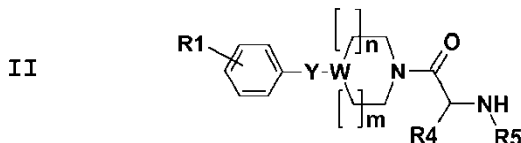
4. Derivados de la fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados por que se seleccionan de entre:

- 1: 2-Metil-4-{2-oxo-2-[4-(2-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-ona
- 2: 4-{2-[4-(5-Fluoro-2-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 3: 4-{2-[4-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 4: 4-{2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 5: 4-{2-[4-(2-Bromo-4,5-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 6: 4-{2-[4-(5-Bromo-2-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 7: 4-{2-[4-(2-Cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 8: 4-{2-[4-(2-Cloro-5-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 9: 4-{2-[4-(2-Cloro-5-nitro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 10: 4-{2-[4-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 11: 4-{2-[4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 12: 4-{2-[4-(2,5-Dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 13: 4-{2-[4-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 14: 4-{2-[4-(5-Isopropil-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 15: 4-{2-[4-(2-Cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 16: 5-{2-[4-(2-Cloro-5-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 17: 5-{2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoxi}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 18: 5-{2-[4-(2,5-Dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoxi}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 19: 2-Metil-4-{2-oxo-2-[3-(2-trifluorometil-fenoxi)-azetidin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-ona
- 20: 2-Metil-4-{2-oxo-2-[4-{(2-trifluorometil-fenilamino)-metil}-piperidin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-ona
- 21: 4-{2-[4-{(2-Cloro-5-trifluorometil-fenilamino)-metil}-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 22: 4-{2-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoximethyl)-pyrrolidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 23: 2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-N-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-2-oxo-acetamida
- 24: 4-{(E)-3-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-oxo-propenil}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 25: 4-{3-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-oxo-propil}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 26: 5-{2-[4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoxi}-2-metil-2H-piridazin-3-ona
- 27: 2-Metil-4-{2-oxo-2-[3-(2-trifluorometil-fenoxi)-azetidin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-ona

- 28: 4-(2-[4-[(3,4-Dicloro-benzil)-metil-amino]-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 29: 4-[2-[4-(5-Fluoro-2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 30: 2-Metil-4-[2-oxo-2-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-etilamino]-2H-piridazin-3-ona
 31: 2-Metil-4-(2-oxo-2-[4-[(2-trifluorometil-fenilamino)-metil]-piperidin-1-il]-etilamino)-2H-piridazin-3-ona
 32: 4-(2-[4-[(2-Cloro-5-trifluorometil-fenilamino)-metil]-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 33: 4-[2-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoximetil)-azetidín-1-il]-2-oxo-etilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 34: 4-[2-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoximetil)-pyrrolidin-1-il]-2-oxo-etilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 35: 2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-N-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il)-2-oxo-acetamida
 36: 4-[(E)-3-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-oxo-propenil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 37: 4-[3-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-oxo-propil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 38: 4-[(R)-2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 39: 4-[(S)-2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona
 40: 4-[2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino)-2H-piridazin-3-ona
 41: 4-[2-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino)-2H-piridazin-3-ona
 42: 4-[2-[4-(5-Bromo-2-Cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino)-2H-piridazin-3-ona
 43: 4-[2-[4-(2-Bromo-4,5-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino)-2H-piridazin-3-ona
 44: 4-[2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino)-2H-piridazin-3-ona
 45: 4-[2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino)-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-piridazin-3-ona
 46: 2-But-2-inil-4-[2-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino)-2H-piridazin-3-ona
 47: 4-[2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino)-2-(4-metilpentil)-2H-piridazin-3-ona
 48: 2-bencil-4-[2-oxo-2-[4-(2-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-etilamino)-2H-piridazin-3-ona
 49: 2-Isopropil-4-[2-oxo-2-[4-(2-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-etilamino)-2H-piridazin-3-ona
 50: 2-Butil-4-[2-[4-(2-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino)-2H-piridazin-3-ona
 51: 4-[2-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino)-5-metoxi-2-metil-2H-piridazin-3-ona

5. Procedimiento para preparar compuestos químicos de fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, cuando U = -(C=O)CHR₄NR₅- está ramificado en las posiciones (4) o (5) de piridazinona y cuando R₂=H, caracterizado por que:

un derivado de la fórmula general II



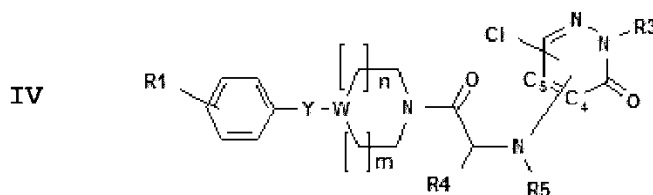
en la que R₁ representa uno o más grupos: trifluorometilo, Cl, F, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, trifluorometoxi, acetilo y R₄, y R₅, m, n, Y, W son tal como se definió en la fórmula general I,

está condensado con un derivado de la fórmula general III



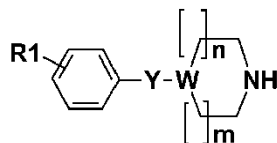
en la que R₃ es un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o un radical alquilo C₁-C₃ sustituido por grupos tales como: trifluorometilo, fenilo, en condiciones operativas tales como acoplamiento de Buchwald en presencia de un catalizador y una base en un solvente,

y por que el derivado de la fórmula general IV



previamente obtenido se deshalogena en condiciones operativas tales como en presencia de paladio sobre carbono bajo hidrógeno en un solvente.

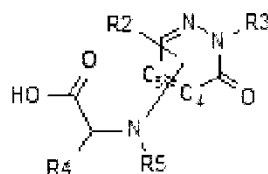
6. Procedimiento para preparar compuestos químicos de fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, cuando $U = -(C=O)CHR_4NR_5-$, $-(C=O)CH_2O-$, $-(C=O)(C=O)NH-$, $-(C=O)CH=CH-$, $-(C=O)(CH_2)_2-$ (para cada definición de U, las posiciones de sustitución de la piridazona son tales como se definió en la fórmula general I), caracterizado por que un derivado de la fórmula general VI



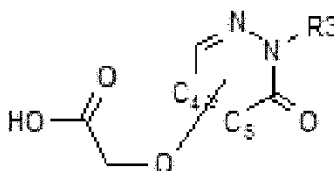
VI

en la que R_1 , m, n, Y, W son tal como se definieron en la fórmula general I, está condensado con los compuestos de las fórmulas generales VII, IX, XIII, XV

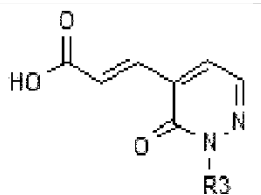
VII



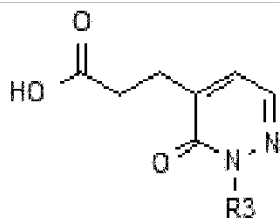
IX



XIII



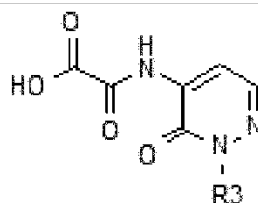
XV



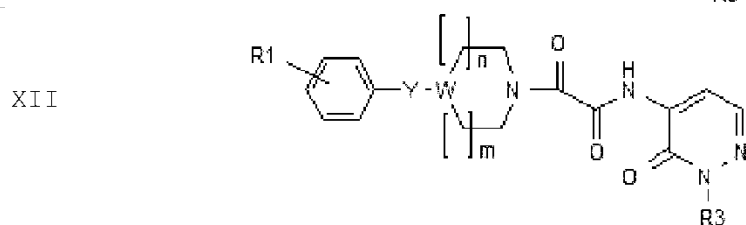
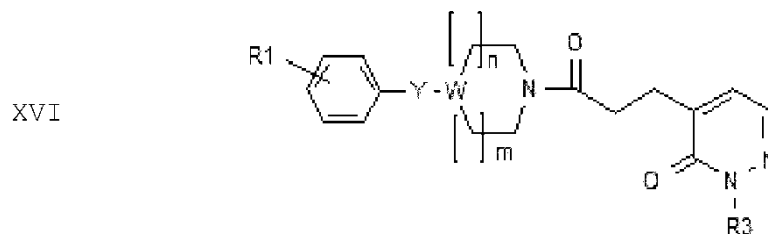
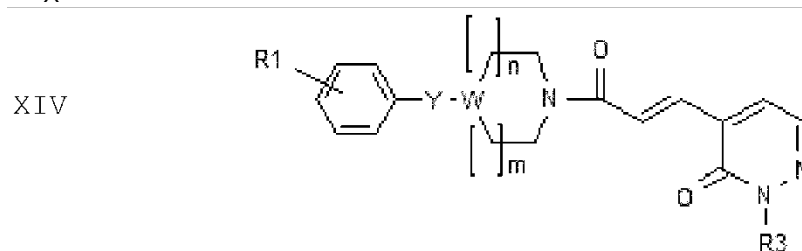
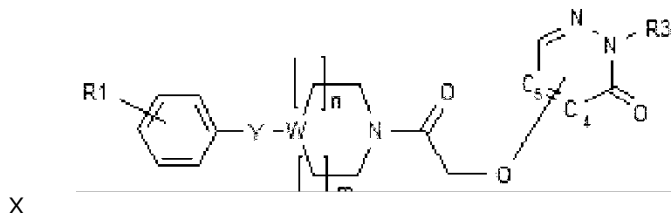
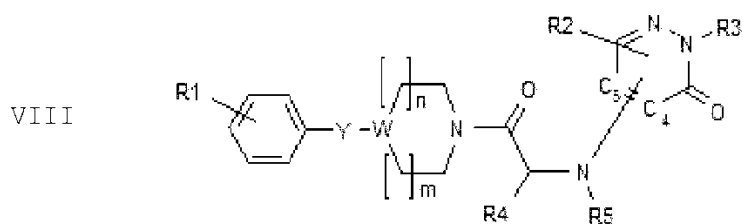
en las que R_2 , R_4 y R_5 son tal como se definió en la fórmula general I, y R_3 representa un hidrógeno o un radical alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, o un radical alquilo C_1 - C_3 sustituido por grupos seleccionados de entre:

trifluorometilo, fenilo o compuestos de la fórmula general XI

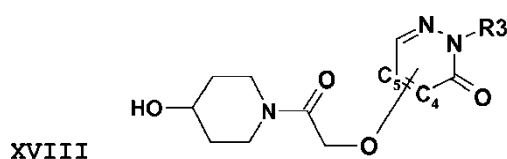
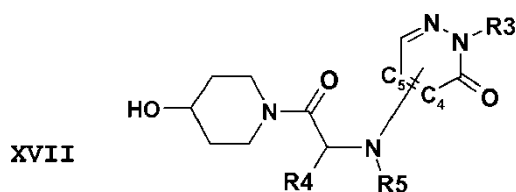
XI



en la que R_3 es tal como se definió en la fórmula general I, bajo condiciones operativas tales como las de acoplamiento de péptidos con reactivos tales como hidroxibenzotriazol, EDCI en presencia de una base en un solvente conduciendo esto respectivamente a los compuestos finales de las fórmulas VIII, X, XIV, XVI y XII.

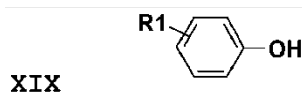


7. Procedimiento para preparar compuestos químicos de fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 cuando U = $-(C=O)CH(R_4)NR_5-$ o $-(C=O)CH_2O-$ (ramificado en las posiciones (4) o (5) de piridazinona) y cuando $R_2=H$, caracterizado por que los derivados de la fórmula general XVII o XVIII



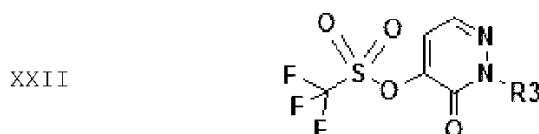
en las que R_3 representa un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o un radical alquilo C_1-C_3 sustituido por grupos seleccionados de entre: trifluorometilo o fenilo y R_4 y R_5 son tal como se definió en la fórmula general I,

están condensados con fenoles de la fórmula general XIX:

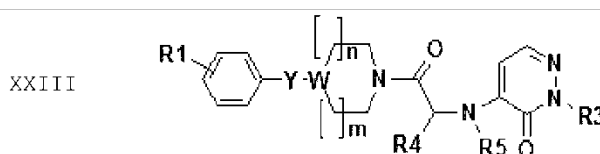


5 en la que R₁ es tal como se define en la fórmula general I, bajo condiciones operativas tales como las del acoplamiento de Mitsunobu en presencia de trietilfosfina, de azodicarboxilato de diisopropilo en THF para llegar a los compuestos XX y XXI respectivamente.

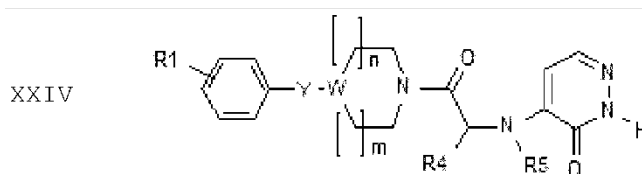
10 8. Procedimiento para preparar compuestos químicos de fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, cuando U = -(C=O)CHR₄NR₅- está ramificado en la posición (4) de piridazinona y cuando R₂=H, caracterizado por que los derivados de la fórmula general II, en la que R₁, R₄, R₅, n, m, Y, W son tal como se definió en la fórmula general I, están condensados con compuestos de fórmula general XXII



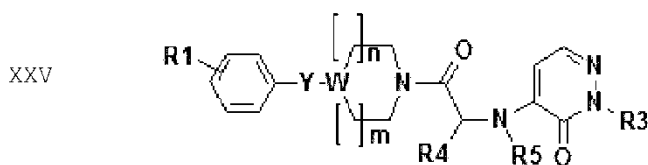
15 en la que R₃ es tal como se definió en la fórmula general I, bajo condiciones operativas tales como acetonitrilo en presencia de trietilamina para llegar a los compuestos XXIII



20 9. Procedimiento para preparar compuestos químicos de fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, cuando U = -(C=O)CHR₄NR₅- está ramificado en la posición (4) de piridazinona y cuando R₂=H, caracterizado por que los derivados de la fórmula general II, en la que R₁, R₄, R₅, n, m, Y, W son tal como se definió en la fórmula general I, están condensados con compuestos de la fórmula general XXII en la que R₃ es un grupo protector, bajo condiciones operativas tales como acetonitrilo en presencia de trietilamina para llegar a los compuestos XXIII, desprotegiéndose estos últimos a continuación para llegar a los compuestos XXIV



30 10. Procedimiento para preparar los compuestos químicos de fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, cuando U = -(C=O)CHR₄NR₅- está ramificado en la posición (4) de piridazinona y cuando R₂=H, caracterizado por que los derivados de la fórmula general XXIV, en la que R₁, R₄, R₅, n, m, Y, W son tal como se definió en la fórmula general I, se tratan con un agente alquilante R₃X en el que X representa un halógeno y R₃ representa un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o un radical alquilo C₁-C₃ sustituido por grupos seleccionados de entre: trifluorometilo, fenilo o alquilino C₃ bajo condiciones operativas para llegar a los compuestos XXV



11. Compuestos de la fórmula general (I), tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su utilización como producto medicinal.

12. Compuestos de la fórmula general (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su utilización como inhibidor de la enzima SCD1.
- 5 13. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que requieren los inhibidores de la actividad de la enzima SCD-1.
- 10 14. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas de entre el grupo que consiste en obesidad, diabetes tipo 2, dislipidemia diabética, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, aterosclerosis, estosis hepática o riesgos cardiovasculares.
- 15 15. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización en el tratamiento y/o la prevención del cáncer.
16. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de tumores líquidos y tumores sólidos.
- 20 17. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades dermatológicas relacionadas con los trastornos lipídicos de la piel.
- 25 18. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de acné, psoriasis, hirsutismo, rosácea, dermatitis seborreica, hiperseborrea o eczema.
- 30 19. Composición farmacéutica caracterizada por que, como principio activo, contiene un compuesto de la fórmula general I, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
20. Composición farmacéutica caracterizada por que contiene un compuesto de la fórmula general I, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, combinado con cualquier excipiente adecuado.
- 35 21. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19, combinada con un antidiabético.
22. Composición farmacéutica según la reivindicación 18 o 19, combinada con un agente antiobesidad.
- 40 23. Composición farmacéutica según la reivindicación 18 o 19, combinada con otros tratamientos anticancerosos, tanto citotóxicos como citostáticos, para aumentar la eficacia terapéutica con el fin de tratar tumores refractarios a las terapias habituales.
- 45 24. Composición farmacéutica según la reivindicación 18 o 19, combinada con un compuesto que se puede utilizar para el tratamiento o la prevención de enfermedades dermatológicas relacionadas con un trastorno lipídico de la piel.