

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 813**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2005 E 13154085 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2592075**

54 Título: **Compuestos de piridazina para el tratamiento de enfermedades inflamatorias**

30 Prioridad:

02.11.2004 US 624346 P

03.10.2005 US 723090 P

03.10.2005 US 723124 P

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

24.08.2015

73 Titular/es:

NORTHWESTERN UNIVERSITY (33.3%)

633 Clark Street

Evanston, IL 60208, US;

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG (33.3%) y

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE (33.3%)

72 Inventor/es:

WATTERSON, D. MARTIN;

VAN ELDIK, LINDA;

HAIECH, JACQUES;

HIBERT, MARCEL;

BOUGUIGNON, JEAN-JACQUES;

VELENTZA, ANASTASIA;

HU, WENHUI y

ZASADZKI, MAGDALENA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 543 813 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

Compuestos de piridazina para el tratamiento de enfermedades inflamatorias

- 5 La presente invención se financió, en parte, gracias a las becas del NIH P01AG21184 y R01NS47586. El gobierno de EE.UU. puede tener determinados derechos sobre la invención.

Campo de la invención

- 10 La invención se refiere a compuestos químicos novedosos, composiciones y métodos de fabricación y uso de los mismos. En particular, la invención proporciona compuestos de piridazina y/o derivados heterocíclicos relacionados, composiciones que los comprenden y compuestos de piridazina y/o derivados heterocíclicos relacionados y composiciones que los comprenden, para la modulación de rutas celulares (por ejemplo, rutas de transducción de señales), para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer), para investigación, cribado de fármacos y aplicaciones terapéuticas.

Antecedentes de la invención

- 20 La mayoría de las enfermedades y afecciones inflamatorias son consecuencia de la alteración del equilibrio homeostático entre las respuestas beneficiosas y perjudiciales del organismo. Por ejemplo, puede haber una disminución de la producción de moléculas tróficas que median la supervivencia celular y otros procesos celulares beneficiosos, o puede haber una sobreproducción de moléculas proinflamatorias u otras moléculas perjudiciales que median respuestas celulares tóxicas. Con frecuencia, la desregulación de las rutas de transducción de señales en las que participan proteína cinasas está implicada en la generación o progresión de estas enfermedades. Por ejemplo, la neuroinflamación es un proceso consecuencia de una activación anormalmente alta o crónica de la neuroglía (microglía y astrocitos). Este estado hiperactivo de la neuroglía da lugar al aumento de los niveles de moléculas inflamatorias y estrés oxidativo, lo que puede dar lugar a daño o muerte neuronal. El daño/muerte neuronal también puede inducir activación neuroglial, lo que facilita la propagación de un ciclo perjudicial localizado de neuroinflamación [7].

- 30 Se ha propuesto el ciclo de inflamación (por ejemplo, neuroinflamación) como posible objetivo terapéutico en el desarrollo de nuevos planteamientos para tratar las enfermedades inflamatorias (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer). Sin embargo, la eficacia y el perfil toxicológico de los compuestos que se centra únicamente en objetivos farmacológicos antiinflamatorios no esteroideos clásicos han sido decepcionantes hasta el momento, por ejemplo, la mayoría de los tratamientos antiinflamatorios son paliativos, proporcionan un alivio sintomático mínimo de corta duración con efectos limitados sobre el progreso de la enfermedad inflamatoria (por ejemplo, enfermedades neuroinflamatorias tales como la enfermedad de Alzheimer). Debido a que se espera que el gran impacto social de las enfermedades inflamatorias (por ejemplo, enfermedades neuroinflamatorias tales como la enfermedad de Alzheimer) aumente enormemente en las próximas décadas, existe una necesidad urgente de proporcionar tratamientos antiinflamatorios que tengan un impacto sobre la progresión de las enfermedades al administrarlos pronto tras el diagnóstico (por ejemplo, un diagnóstico de decadencia cognitiva), o en un modelo quimiopreventivo al identificar combinaciones de factores de riesgo con valor pronóstico. En cualquier modelo terapéutico, los fármacos nuevos deben tener un buen índice terapéutico, especialmente con respecto a la posible toxicología en ancianos.

- 45 El documento WO 2001/042241 divulga compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que exhiben utilidad para el tratamiento de enfermedades mediadas por citocinas tales como la artritis.

- 50 A pesar de la necesidad abrumadora y de la presencia de objetivos moleculares bien definidos, el desarrollo actual de fármacos antiinflamatorios en fase de investigación carece de compuestos químicamente diversos que funcionen en la ventana terapéutica pertinente y el modelo de tratamiento necesario para modificar la progresión de la enfermedad, un área comparativamente desatendida que se ajusta a esta ventana terapéutica es la neuroinflamación [1]. Por tanto, es necesario el desarrollo urgente de nuevas clases de compuestos antiinflamatorios que puedan modular las rutas pertinentes a las enfermedades inflamatorias.

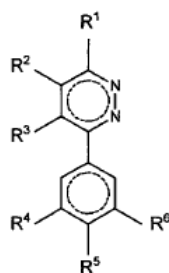
Sumario de la invención

- 60 La presente invención se refiere a compuestos químicos novedosos, composiciones y métodos de fabricación de los mismos. En particular, la presente invención proporciona compuestos de piridazina y/o derivados heterocíclicos relacionados, composiciones que los comprenden y compuestos de piridazina y/o derivados heterocíclicos relacionados y composiciones que los comprenden, para la modulación de rutas celulares (por ejemplo, rutas de transducción de señales), para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer), para investigación, cribado de fármacos y aplicaciones terapéuticas.

La invención proporciona un compuesto de fórmula I:

65

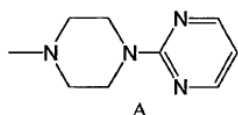
Fórmula I



Ib

en la que R^1 es un grupo amino sustituido, R^2 es un grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un modo de realización, R^1 es un piperazinilo o piperazinilo sustituido, en particular un piperazinilo sustituido con un pirimidinilo de fórmula A, que se indica a continuación.



En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento en un sujeto de una enfermedad que implica o caracterizada por la inflamación, en particular la neuroinflamación.

El compuesto de la invención puede ser utilizado para inhibir o reducir la neuroinflamación, la activación de la neuroglía, las citocinas proinflamatorias, las enzimas relacionadas con el estrés oxidativo, las proteínas de fase aguda y/o los componentes de la cascada del complemento.

Los compuestos de la invención se pueden usar para evitar o inhibir la activación de proteína cinasas, en particular la proteína cinasa asociada con la muerte (DAPK); reducir o inhibir la actividad cinasa, la activación neuroglial, el daño celular neuronal y/o la muerte de células neuronales; inhibir la producción de moléculas de señalización celular (por ejemplo, $IL-1\beta$ y $TNF\alpha$), mejorar la progresión de una enfermedad u obtener una fase menos grave de una enfermedad en un sujeto que padece tal enfermedad (por ejemplo, una enfermedad neuroinflamatoria, en particular una enfermedad neurodegenerativa, más en particular, la enfermedad de Alzheimer); retrasar la progresión de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad neuroinflamatoria, en particular una enfermedad neurodegenerativa, más en particular, la enfermedad de Alzheimer), aumentar la supervivencia de un sujeto que padece una enfermedad (por ejemplo enfermedades neuroinflamatorias, en particular una enfermedad neurodegenerativa, más en particular, la enfermedad de Alzheimer); tratar o evitar una enfermedad neurodegenerativa, en particular la enfermedad de Alzheimer; tratar el deterioro cognitivo leve (DCL); invertir o inhibir la neuroinflamación, la activación de las rutas de señalización implicadas en la inflamación (por ejemplo, la neuroinflamación), la producción de moléculas de señalización, la activación de la neuroglía o de las rutas y respuestas de activación neuroglial, citocinas o quimiocinas proinflamatorias o (por ejemplo, interleucinas (IL) o factor de necrosis tumoral (TNF), respuestas relacionadas con el estrés oxidativo tales como la producción de óxido nítrico sintasa y la acumulación de óxido nítrico, proteínas de fase aguda, componentes de la cascada del complemento, actividad proteína cinasa (por ejemplo, la actividad proteína cinasa asociada con la muerte), daño celular neuronal y/o muerte de células neuronales, tras la aparición de deficiencias cognitivas y la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer en un sujeto; mejorar la memoria de un sujeto sano o la memoria de un sujeto con deterioro de la memoria; mejorar la memoria, especialmente la memoria a corto plazo y otras disfunciones mentales asociadas con el proceso de envejecimiento; tratar a un mamífero que necesite mejorar su memoria, en el que el mamífero no tiene ninguna enfermedad, trastorno, achaque o dolencia diagnosticados que se sepa que deterioran o reducen de otro modo la memoria; y/o mejorar la esperanza de vida de un sujeto que padece la enfermedad de Alzheimer.

Opcionalmente, un compuesto de fórmula I puede comprender un transportador que interaccione con uno o más radicales del compuesto, por ejemplo R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 o R^6 en la fórmula I. Un transportador puede ser un polímero, un hidrato de carbono o un péptido o combinaciones de los mismos, y puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más alquilo, halo, hidroxilo, halo, o amino.

De acuerdo con aspectos de la invención, se proporcionan compuestos de piridazina de la invención para su uso en investigación, cribado de fármacos, para la modulación de rutas celulares (por ejemplo, rutas de transducción de señales) y para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias (por ejemplo, la enfermedad de

Alzheimer). En algunos modos de realización, la presente invención proporciona nuevas clases de compuestos químicos que pueden modular rutas de señalización celular proinflamatorias y relacionadas con el estrés oxidativo (por ejemplo, en células neurogliales activadas). Los compuestos de la invención se pueden usar para modular la actividad cinasa solos o en combinación con otros compuestos o tratamientos. En algunos modos de realización, la invención proporciona MW01-2-189WH y/o derivados heterocíclicos relacionados de este compuesto que se pueden usar para modular rutas celulares (por ejemplo, rutas de transducción de señales) para su uso en investigación, cribados de fármacos y aplicaciones terapéuticas.

En otro aspecto, la composición está en una forma tal que la administración a un sujeto que padece una enfermedad da lugar a una disminución o inversión de uno o más de los siguientes: inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), activación de rutas de señalización implicadas en la inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), producción de moléculas de señalización celular, activación de la neuroglía o de respuestas y rutas de activación neuroglial, citocinas o quimiocinas proinflamatorias (por ejemplo, interleucina (IL) o factor de necrosis tumoral (TNF), respuestas relacionadas con el estrés oxidativo tales como la producción de óxido nítrico sintasa y la acumulación de óxido nítrico, proteínas de fase aguda, componentes de la cascada del complemento, actividad proteína cinasa (por ejemplo, actividad proteína cinasa asociada con la muerte), daño celular (por ejemplo, daño celular en las neuronas) y/o muerte celular (por ejemplo, muerte de células neuronales). Una composición de la invención puede estar en una forma que dé lugar a uno o más de una disminución o inversión de uno o más de los siguientes: inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), activación de rutas de señalización implicadas en la inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), producción de moléculas de señalización celular, activación de la neuroglía o de respuestas y rutas de activación neuroglial, citocinas o quimiocinas proinflamatorias (por ejemplo, interleucina (IL) o factor de necrosis tumoral (TNF), respuestas relacionadas con el estrés oxidativo tales como la producción de óxido nítrico sintasa y la acumulación de óxido nítrico, proteínas de fase aguda, componentes de la cascada del complemento, actividad proteína cinasa (por ejemplo, actividad proteína cinasa asociada con la muerte), daño celular (por ejemplo, daño celular en las neuronas) y/o muerte celular (por ejemplo, muerte de células neuronales) en un sujeto.

En un aspecto, la invención describe una composición que comprende un compuesto de la invención en una cantidad terapéuticamente eficaz para disminuir o invertir uno o más de los siguientes: inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), activación de rutas de señalización implicadas en la inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), producción de moléculas de señalización celular, activación de la neuroglía o de respuestas y rutas de activación neuroglial, citocinas o quimiocinas proinflamatorias (por ejemplo, interleucina (IL) o factor de necrosis tumoral (TNF), respuestas relacionadas con el estrés oxidativo tales como la producción de óxido nítrico sintasa y la acumulación de óxido nítrico, proteínas de fase aguda, componentes de la cascada del complemento, actividad proteína cinasa (por ejemplo, actividad proteína cinasa asociada con la muerte), daño celular (por ejemplo, daño celular en las neuronas) y/o muerte celular (por ejemplo, muerte de células neuronales) en un sujeto. La composición puede estar en un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una vez preparada una composición, se puede colocar en un recipiente adecuado y etiquetarla para el tratamiento de una enfermedad indicada. Para la administración de una composición de la invención, este etiquetado incluiría la cantidad, la frecuencia y el método de administración.

Se pueden preparar pastillas, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina blanda y dura, pastillas para chupar, sobres, obleas, cápsulas vegetales, gotas líquidas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en un medio líquido), supositorios, soluciones inyectables estériles y/o polvos estériles envasados disponibles comercialmente que contengan un compuesto de la invención.

Los compuestos y composiciones de la invención se pueden administrar de forma terapéutica o profiláctica para tratar una enfermedad divulgada en el presente documento. Sin desear quedar ligados a teoría particular alguna, los compuestos y composiciones pueden actuar para mejorar el curso de una enfermedad usando, sin limitación, uno o más de los siguientes mecanismos: prevención, disminución y/o inhibición de la inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), activación de rutas de señalización implicadas en la inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), producción de moléculas de señalización celular, activación de la neuroglía o de respuestas y rutas de activación neuroglial, citocinas o quimiocinas proinflamatorias (por ejemplo, interleucina (IL) o factor de necrosis tumoral (TNF), respuestas relacionadas con el estrés oxidativo tales como la producción de óxido nítrico sintasa y la acumulación de óxido nítrico, proteínas de fase aguda, componentes de la cascada del complemento, actividad proteína cinasa (por ejemplo, actividad proteína cinasa asociada con la muerte), daño celular (por ejemplo, daño celular en las neuronas) y/o muerte celular (por ejemplo, muerte de células neuronales).

Se proporciona el uso de una composición que comprende al menos un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad divulgada en el presente documento. Adicionalmente, la invención se refiere a usos de una composición farmacéutica de la invención en la preparación de medicamentos para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad divulgada en el presente documento. El medicamento puede estar en una forma adecuada para su consumo por un sujeto, por ejemplo, una pastilla, comprimido, comprimido oblongo, cápsula de gelatina blanda y dura, pastilla para chupar, sobre, obleas, cápsula vegetal, gotas líquida, elixir, suspensión, emulsión, solución, jarabe, aerosol (como sólido o en un medio líquido), supositorio,

solución estéril inyectable y/o polvo estéril envasado.

El compuesto o composición de la invención se puede proporcionar en forma de kit. El kit puede comprender también un recipiente e instrucciones de uso. La composición de un kit de la invención puede comprender además un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I proporcionan un esqueleto estructural sobre el que basar composiciones para disminuir o invertir uno o más de los siguientes: inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), activación de rutas de señalización implicadas en la inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), producción de moléculas de señalización celular, activación de la neuroglía o de respuestas y rutas de activación neuroglial, citocinas o quimiocinas proinflamatorias (por ejemplo, interleucina (IL) o factor de necrosis tumoral (TNF), respuestas relacionadas con el estrés oxidativo tales como la producción de óxido nítrico sintasa y la acumulación de óxido nítrico, proteínas de fase aguda, componentes de la cascada del complemento, actividad proteína cinasa (por ejemplo, actividad proteína cinasa asociada con la muerte), daño celular (por ejemplo, daño celular en las neuronas) y/o muerte celular (por ejemplo, muerte de células neuronales), en los que el compuesto comprende una estructura de fórmula I.

Por tanto, la invención contempla también bancos o colecciones de compuestos, todos ellos representados por un compuesto de fórmula I. En particular, la invención contempla una colección combinatoria que comprende compuestos para disminuir o invertir uno o más de los siguientes: inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), activación de rutas de señalización implicadas en la inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), producción de moléculas de señalización celular, activación de la neuroglía o de respuestas y rutas de activación neuroglial, citocinas o quimiocinas proinflamatorias (por ejemplo, interleucina (IL) o factor de necrosis tumoral (TNF), respuestas relacionadas con el estrés oxidativo tales como la producción de óxido nítrico sintasa y la acumulación de óxido nítrico, proteínas de fase aguda, componentes de la cascada del complemento, actividad proteína cinasa (por ejemplo, actividad proteína cinasa asociada con la muerte), daño celular (por ejemplo, daño celular en las neuronas) y/o muerte celular (por ejemplo, muerte de células neuronales), en los que el compuesto comprende una estructura de fórmula I.

Estos y otros aspectos característicos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción detallada siguiente.

Descripción de las figuras

La figura 1 representa un esquema sintético para la síntesis de MWO1-3-183WH.

Las figuras 2 A y B son gráficas que muestran la inhibición dependiente de la concentración de la producción de citocinas proinflamatorias por MWO1-3-183WH en células BV-2.

La figura 3 A-H muestra gráficas y micrografías de la actividad de MWO1-5-188WH. A es una gráfica de los niveles de IL-1 β y (B) TNF α por la línea de células microgliales BV2. (C) No se inhibió la acumulación del metabolito NO, nitrito; Transferencias de bandas Western de la producción de iNOS, COX-2 o apoE en neuroglía activada en (D); iNOS, (E) COX-2 y (F) apoE de cultivos de neuroglía. En (G) y (H) se muestran micrografías del tratamiento con diluyente y compuesto.

La figura 4 A-H muestra gráficas y micrografías de la actividad de MW01-5-188WH después de su administración oral.

La figura 5 A-C muestra gráficas de los resultados de la administración oral de MW01-5-188WH.

La figura 6 A-D muestra gráficas e inmunotransferencias que ilustran la actividad basada en células de MW01-2-151SRM en células microgliales BV-2.

La figura 7 A-G muestra gráficas que ilustran la actividad *in vivo* de MW01-2-151 SRM en el modelo de ratón de infusión A β . Las gráficas son de la supresión por MW01-2-151SRM del daño sináptico y la neuroinflamación inducidos por A β y la actividad en el laberinto Y. Se evaluaron secciones o extractos del hipocampo de ratones infundidos con vehículo (control), ratones infundidos con A β inyectados con disolvente y ratones infundidos con A β inyectados con MW01-2-151SRM para determinar la neuroinflamación al medir los niveles de las citocinas proinflamatorias IL-1 β (A), TNF α (B) y S 100B (C) y el número de astrocitos positivos para GFAP (D) y el marcador presináptico, sinaptofisina, (E), y se evaluaron para determinar el daño sináptico por análisis de los niveles de la proteína 95 de densidad postsináptica (PSD-95) (F), y el laberinto Y. Los datos son de uno o dos experimentos independientes y son la media + EEM para 4-5 ratones por grupo experimental.

La figura 8 es un esquema sintético para MW01-7-084WH.

La figura 9 es un esquema sintético para MW01-7-085WH.

- La figura 10 es un esquema sintético para MW01-7-091WH.
- 5 La figura 11 es un esquema sintético para MW01-2-065LKM.
- La figura 12 es un esquema sintético para MW01-2-069A-SRM.
- La figura 13 es un esquema sintético para MW01-2-151SRM.
- 10 La figura 14 es un esquema sintético para MW01-2-151SRM.
- La figura 15 es un esquema sintético para MW01-2-151SRM.
- 15 La figura 16 es un esquema sintético para MW01-5-188WH.
- La figura 17 es un esquema sintético para MW01-5-188WH.
- La figura 18 es un esquema sintético para MW01-5-188WH.
- 20 La figura 19 A y B son esquemas sintéticos para MW01-6-189WH.
- La figura 20 es un esquema sintético para MW01-7-029WH.
- La figura 21 es un esquema sintético para MW01-7-027B-WH.
- 25 La figura 22 es un esquema sintético para MW01-3-065SRM.
- La figura 23 es un esquema sintético para MW01-3-066SRM.
- 30 La figura 24 es un esquema sintético para MW01-7-133WH.
- La figura 25 es un esquema sintético para MW01-7-107WH.
- La figura 26 es un esquema sintético para MW01-7-057WH.
- 35 La figura 27 es un esquema sintético para MW01-2-163MAS.
- La figura 28 es un esquema sintético para MW01-7-084WH.
- 40 La figura 29 A-C muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento para MW01-2-056WH.
- La figura 30 A-E muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento para MW01-2-056WH.
- La figura 31 A-C muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento e inmunotransferencias para la actividad biológica de MW01-7-057WH.
- 45 La figura 32 A-E muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento para MW01-7-057WH.
- La figura 33 A-C muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento e inmunotransferencias para la actividad biológica de MW01-2-065LKM.
- 50 La figura 34 A-E muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento para MW01-2-065LKM.
- La figura 35 A-C muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento e inmunotransferencias para la actividad biológica de MW01-2-069A-SRM.
- 55 La figura 36 A-E muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento para MW01-2-069A-SRM.
- La figura 37 A-C muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento e inmunotransferencias para la actividad biológica de MW01-7-085WH.
- 60 La figura 38 A-E muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento para MW01-7-085WH.
- La figura 39 A-C muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento e inmunotransferencias para la actividad biológica de MW01-7-091WH.
- 65

La figura 40 A-E muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento para MW01-7-091WH.

La figura 41 A-C muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento e inmunotransferencias para la actividad biológica de MW01-7-107WH.

La figura 42 A-E muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento para MW01-7-107WH.

La figura 43 A-C muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento e inmunotransferencias para la actividad biológica de MW01-7-127WH.

La figura 44 A-E muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento para MW01-7-127WH.

La figura 45 A-C muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento e inmunotransferencias para la actividad biológica de MW01-2-151SRM.

La figura 46 A-H muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento para MW01-2-151SRM.

La figura 47 A y B son gráficas de la respuesta a MW01-2-151SRM, en una prueba de toxicidad donde el control era DMSO en solución salina, y medidas del intervalo QTc. Los intervalos QT se obtuvieron antes de iniciar el tratamiento y 15 min, 30 min, 45 min y 60 min después de la administración del compuesto.

La figura 48 A-F son gráficas de datos de estabilidad usando microsomas humanos (A,B) y de rata (C,D) con MW01-2-151SRM en dos cantidades diferentes, durante dos periodos de tiempo. E y F muestran la estabilidad de microsomas humanos (E) y (F) de rata con MW01-2-151SRM durante diferentes periodos de tiempo en comparación con la minaprina.

La figura 49 A-C muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento e inmunotransferencias para la actividad biológica de MW01-2-163MAS.

La figura 50 A-C muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento e inmunotransferencias para la actividad biológica de MW01-6-189WH.

La figura 51 A-D muestra datos gráficos de los ensayos usados en el presente documento para MW01-6-189WH.

Descripción detallada

Por comodidad, se recogen a continuación determinados términos empleados en la memoria descriptiva, los ejemplos y los párrafos adjuntos.

Los intervalos numéricos mencionados en el presente documento mediante sus valores extremos incluyen todos los números y fracciones incluidos en ese intervalo (por ejemplo, de 1 a 5 incluye 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,90, 4 y 5). Se ha de entender también que se supone que todos los números y fracciones de los mismos quedan modificados por el término "aproximadamente". El término "aproximadamente" significa más o menos del 0,1 al 50 %, del 5 al 50 % o del 10 al 40 %, preferentemente del 10 al 20 %, más preferentemente el 10% o el 15 %, del número al que se hace referencia. Además, se ha de entender que "un/una" y "el/la" incluyen referencias al plural a menos que el contenido indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a una composición que comprende "un compuesto" incluye una mezcla de dos o más compuestos.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "administrar" y "administración" se refieren a un proceso por el que se suministra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición contemplados en el presente documento a un sujeto con fines de prevención y/o tratamiento. Las composiciones se administran de acuerdo con buenas prácticas médicas, teniendo en cuenta el estado clínico del sujeto, el sitio y el método de administración, la dosificación, la edad, el sexo y el peso corporal del paciente y otros factores conocidos por los médicos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "coadministración" se refiere a la administración de al menos dos compuestos o agentes (por ejemplo, compuestos de fórmula I) o tratamientos a un sujeto. En algunos modos de realización, la coadministración de dos o más agentes/tratamientos es concurrente. En otros modos de realización, se administra un primer agente/tratamiento antes de un segundo agente/tratamiento. Los expertos en la técnica comprenden que las formulaciones y/o vías de administración de los diversos agentes/tratamientos usados pueden variar. La dosificación apropiada para la coadministración la puede determinar fácilmente un experto en la técnica. En algunos modos de realización, cuando se coadministran los agentes/tratamientos, se administran los agentes/tratamientos correspondientes a dosis más bajas de lo apropiado para su administración solos. Por tanto, la coadministración es especialmente deseable en modos de realización donde la coadministración de los agentes/tratamientos baja la dosificación necesaria de un(os) agente(s) que se sabe que es/son potencialmente dañino(s) (por ejemplo, tóxico(s)).

El término "tratar" se refiere a invertir, aliviar o inhibir el avance de una enfermedad o uno o más síntomas de tal enfermedad a la que se aplica este término. En función del estado del sujeto, el término también se refiere a la prevención de la enfermedad e incluye evitar la aparición de la enfermedad o evitar los síntomas asociados con una enfermedad. Un tratamiento se puede realizar de manera breve o prolongada. El término también se refiere a reducir la gravedad de una enfermedad o de síntomas asociados con tal enfermedad antes de la afectación por la enfermedad. Dicha prevención o reducción de la gravedad de una enfermedad antes de la afectación se refiere a la administración de un compuesto o composición de la presente invención a un sujeto que en el momento de la administración no está afectado por la enfermedad. "Evitar" también se refiere a evitar la recidiva de una enfermedad o de uno o más síntomas asociados con tal enfermedad. "Tratamiento" y "terapéuticamente", se refiere a la acción de tratar, tal como se define "tratar" anteriormente.

En el presente documento, los términos "sujeto", "individuo" o "paciente" se usan de forma intercambiable y se refieren a un animal, preferentemente un animal de sangre caliente tal como un mamífero. Mamífero incluye, sin limitación, cualquier miembros del género Mammalia. En general, los términos se refieren a un ser humano. Los términos también incluyen animales domésticos criados como alimento o como mascotas, incluidos equinos, bovinos, ovinos, aves de corral, peces, porcinos, caninos, felinos y animales de zoológico, cabras, simios (por ejemplo, gorila o chimpancé) y roedores tales como ratas y ratones.

En aspectos de la invención, los términos se refieren a organismos que se van a tratar con los métodos de la presente invención. Preferentemente, estos organismos incluyen, pero sin limitación, mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y similares) y, lo más preferentemente, incluyen seres humanos. En el contexto de aspectos particulares de la invención, el término "sujeto" se refiere, en general, a un individuo que va a recibir o que ha recibido tratamiento (por ejemplo, la administración de un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, uno o más agentes distintos) para una afección caracterizada por la inflamación, la disregulación de la actividad proteína cinasa y/o la disregulación de los procesos apoptóticos.

Los sujetos típicos para el tratamiento incluyen personas afectadas por, o que se sospecha que tienen, o que tienen predisposición a una enfermedad divulgada en el presente documento, o personas susceptibles a, que padecen o que han padecido una enfermedad divulgada en el presente documento. Un sujeto puede tener o no una predisposición genética a una enfermedad divulgada en el presente documento tal como la enfermedad de Alzheimer. En aspectos particulares, un sujeto muestra signos de deficiencias cognitivas y neuropatología de la enfermedad de Alzheimer. En modos de realización de la invención, los sujetos son susceptibles a, o padecen la enfermedad de Alzheimer.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto sano" significa un sujeto, en particular un mamífero, que no tiene ninguna enfermedad, trastorno, achaque o dolencia diagnosticados, más en particular una enfermedad, trastorno, achaque o dolencia que se sepa que deterioran o reducen de otro modo la memoria

El término "diagnosticados", tal como se usa en el presente documento, se refiere al reconocimiento de una enfermedad por sus signos y síntomas (por ejemplo, la resistencia a los tratamientos convencionales), o análisis genéticos, análisis patológicos, análisis, histológicos y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "modula" se refiere a la actividad de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de fórmula I) para afectar (por ejemplo, para promover o retrasar) un aspecto de la función celular, incluidos, pero sin limitación, el crecimiento celular, la proliferación, la apoptosis y similares.

Un "efecto beneficioso" se refiere a un efecto de un compuesto de la invención o composición del mismo en determinados aspectos de la invención, incluidos los efectos farmacológicos favorables y/o terapéuticos, y una actividad biológica mejorada. En aspectos de la invención, los efectos beneficiosos incluyen, sin limitación, la prevención, disminución, inversión o inhibición de uno o más de los siguientes: inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), activación de rutas de señalización implicadas en la inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), producción de moléculas de señalización celular, activación de la neuroglía o de respuestas y rutas de activación neuroglial, citocinas o quimiocinas proinflamatorias (por ejemplo, interleucina (IL) o factor de necrosis tumoral (TNF), respuestas relacionadas con el estrés oxidativo tales como la producción de óxido nítrico sintasa y la acumulación de óxido nítrico, proteínas de fase aguda, componentes de la cascada del complemento, actividad proteína cinasa (por ejemplo, actividad proteína cinasa asociada con la muerte), daño celular (por ejemplo, daño celular en las neuronas) y/o muerte celular (por ejemplo, muerte de células neuronales). En algunos aspectos, un efecto beneficioso es una característica favorable de una composición que comprende un compuesto de fórmula I, incluidos, sin limitación, la potenciación de la estabilidad, la prolongación de la semivida y/o la potenciación de la incorporación y el transporte a través de la barrera hematoencefálica.

El efecto beneficioso puede ser un efecto estadísticamente significativo en términos de análisis estadístico de un efecto de un compuesto de fórmula I frente a los efectos sin el compuesto o con un compuesto que no forma parte del alcance de la invención. Los efectos o niveles "estadísticamente significativos" o "significativamente diferentes" pueden representar niveles que son superiores o inferiores a un estándar. En aspectos de la invención, la diferencia

puede ser 1,5, 2, 3, 4, 5 o 6 veces superior o inferior en comparación con el efecto obtenido sin un compuesto de fórmula I.

El término "diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio que no interfiere con la eficacia o la actividad de un ingrediente activo y que no es tóxico con los huéspedes a los que se les administra. Un diluyente, excipiente o vehículo incluye diluyentes, aglutinantes, adhesivos, lubricantes, disgregantes, agentes voluminizadores, agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y materiales diversos tales como absorbentes que pueden ser necesarios para preparar una composición en particular. Los ejemplos de excipientes líquidos etc. incluyen, pero sin limitación, solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, etanol y combinaciones de los mismos. El uso de tales medios y agentes para una sustancia activa es bien conocido en la técnica.

Los compuestos de fórmula I divulgados en el presente documento incluyen también "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)". Con sales farmacéuticamente aceptables se quiere decir las sales que son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto o paciente sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y se corresponden con una proporción de beneficio/riesgo razonable. Se describen sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en S. M. Berge, et al., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1.

Un compuesto de fórmula I puede contener uno o más centros asimétricos y puede dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que se pueden definir en términos de estereoquímica absoluta como (R) o (S). Por tanto, los compuestos de fórmula I incluyen todos los diastereómeros y enantiómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Se pueden preparar isómeros (R) y (S) ópticamente activos usando tintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Cuando un compuesto de fórmula I contiene centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos tanto E como A. También se incluyen en el alcance de un compuesto de fórmula I todas las formas tautómeras.

Un compuesto de fórmula I puede existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas se pueden considerar equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente invención.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad o dosis de un compuesto activo de fórmula I o composición que lo comprende, que dará lugar a uno o más efectos deseados, en particular, uno o más efectos terapéuticos, más en particular, efectos beneficiosos. Una cantidad terapéuticamente eficaz de una sustancia puede variar en función de factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del sujeto, y la capacidad de la sustancia para provocar una respuesta deseada en el sujeto. Se puede ajustar una pauta posológica para proporcionar la respuesta terapéutica óptima (por ejemplo efectos beneficiosos prolongados). Por ejemplo, se pueden administrar diariamente varias dosis divididas o se puede reducir la dosis de forma proporcional como indiquen las exigencias de la situación terapéutica.

Tal como se usa en el presente documento, en general, el término "puro" significa con más del 95 % de pureza y "sustancialmente puro" significa un compuesto sintetizado de tal forma que el compuesto, como se prepara o como está disponible para su consideración en una composición o dosificación terapéutica descritas en el presente documento, sólo tiene las impurezas que no se pueden eliminar ni fácilmente ni de forma razonable por procesos convencionales de purificación.

El término "derivado" de un compuesto, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto modificado químicamente en el que la modificación química se produce bien en un grupo funcional del compuesto o bien en el anillo aromático. Los ejemplos no limitantes de derivados de compuestos de fórmula I (por ejemplo, derivados de piridazina) pueden incluir grupos N-acetilo, N-metilo, N-hidroxilo en cualquiera de los nitrógenos disponibles del compuesto.

Un "polímero" se refiere a moléculas que comprenden dos o más subunidades de monómero que pueden ser subunidades repetidas idénticas o subunidades repetidas diferentes. En general, un monómero comprende una molécula de estructura sencilla, de bajo peso molecular, que contiene carbono. Opcionalmente, los polímeros pueden estar sustituidos. Los polímeros que se pueden usar en la presente invención incluyen, sin limitación, vinilo, acrílico, estireno, polímeros derivados de hidratos de carbono, polietilenglicol (PEG), polioxietileno, polimetilenglicol, polimetilenglicoles, polivinilpirrolidona, copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno y copolímeros, sales y derivados de los mismos. En aspectos de la invención, el polímero es poli(ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico); poli(ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico-co-acrilonitrilo), poli(ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico-co-estireno), poli(ácido vinilsulfónico); poli(ácido sodio 4-estirenosulfónico); y sulfatos y sulfonatos derivados de los mismos; poli(ácido acrílico), poli(acrilato de metilo), poli(metacrilato de metilo) y poli(alcohol vinílico).

Tal como se usa en el presente documento, un "hidrato de carbono" se refiere a un polihidroxialdehído o polihidroxiketona y derivados de los mismos. El término incluye monosacáridos tales como eritrosa, arabinosa,

alosa, altrosa, glucosa, manosa, treosa, xilosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, aldohexosa, fructosa, cetohexosa, ribosa y aldopentosa. El término también incluye hidratos de carbono compuestos por unidades de monosacáridos, incluidos disacáridos, oligosacáridos o polisacáridos. Son ejemplos de disacáridos la sacarosa, la lactosa y la maltosa. En general los oligosacáridos contienen entre 3 y 9 unidades de monosacárido y los polisacáridos contienen más de 10 unidades de monosacárido. Un grupo de hidrato de carbono puede estar sustituido en dos, tres, o cuatro posiciones, distintas de la posición de enlace a un compuesto de fórmula I. Por ejemplo, un grupo de hidrato de carbono puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo, amino, nitro, halo, tiol, carboxilo o hidroxilo, que están opcionalmente sustituidos. Son hidratos de carbono sustituidos ilustrativos la glucosamina o la galactosamina. En aspectos de la invención, el hidrato de carbono es un azúcar, en particular una hexosa o pentosa y puede ser una aldosa o una cetosa. Un azúcar puede ser un miembro de la serie D o L y puede incluir azúcares amino, azúcares desoxi y sus derivados de ácido urónico. En modos de realización de la invención donde el hidrato de carbono es una hexosa, la hexosa es glucosa, galactosa o manosa, o residuos de azúcares hexosa sustituidos, tales como un residuo de azúcar amino, tal como la hexosamina, la galactosamina, la glucosamina, en particular la D-glucosamina (2-amino-2-desoxi-D-glucosa) o la D-galactosamina (2-amino-2-desoxi-D-galactosa). Los azúcares pentosa ilustrativos incluyen arabinosa, fucosa y ribosa.

Un residuo de azúcar se puede enlazar a un compuesto de fórmula I por un enlace 1,1, un enlace 1,2, un enlace 1,4, un enlace 1,5 o un enlace 1,6. Un enlace puede ser por medio de un átomo de oxígeno de un compuesto de fórmula I. Un átomo de oxígeno se puede reemplazar una o más veces con grupos $-CH_2-$ o $-S-$.

El término "hidrato de carbono" también incluye glucoproteínas tales como lectinas (por ejemplo, concanavalina A, aglutinina de germen de trigo, aglutinina de cacahuete, seromucoide y orosomucoide) y glucolípidos tales como cerebrosidos y gangliósidos.

Un "péptido" transportador para su uso en la puesta en práctica de la presente invención incluye uno, dos, tres, cuatro o cinco o más aminoácidos unidos covalentemente a través de un enlace peptídico. Un péptido puede comprender uno o más aminoácidos naturales y análogos, derivados y congéneres de los mismos. Un péptido se puede modificar para aumentar su estabilidad, biodisponibilidad, solubilidad, etc. Tal como se usan en el presente documento, "análogo peptídico" y "derivado peptídico" incluyen moléculas que imitan la estructura química de un péptido y mantienen las propiedades funcionales del péptido. Un transportador para su uso en la presente invención puede ser un aminoácido tal como alanina, glicina, prolina, metionina, serina, treonina, histidina, asparagina, alanil-alanilo, proil-metionilo o glicil-glicilo. Un transportador puede ser un polipéptido tal como albúmina, antitripsina, macroglobulina, haptoglobina, ceruloplasma, transferrina, lipoproteína α o β , β o γ -globulina o fibrinógeno.

En la técnica se conocen enfoques para diseñar análogos, derivados y miméticos peptídicos. Por ejemplo, véanse, Farmer, P. S. en Drug Design (E. J. Ariens, ed.) Academic Press, Nueva York, 1980, vol. 10, págs. 119-143; Ball, J. B. y Alewood, P. F. (1990) J Mol. Recognition 3:55; Morgan, B. A. y Gainor, J. A. (1989) Ann. Rep. Med. Chem. 24:243; y Freidinger, R. M. (1989) Trends Pharmacol. Sci. 10:270. Véanse también Sawyer, T. K. (1995) "Peptidomimetic Design and Chemical Approaches to Peptide Metabolism" en Taylor, M. D. y Amidon, G. L. (eds.) Peptide-Based Drug Design: Controlling Transport and Metabolism, capítulo 17; Smith, A. B. 3º, et al. (1995) J. Am. Chem. Soc. 117:11113-11123; Smith, A. B. 3º, et al. (1994) J. Am. Chem. Soc. 116:9947-9962; y Hirschman, R., et al. (1993) J. Am. Chem. Soc. 115:12550-12568.

Un péptido se puede unir a un compuesto de fórmula I a través de un grupo funcional de la cadena lateral de determinados aminoácidos (por ejemplo, la serina) u otros grupos funcionales adecuados. Un transportador puede comprender cuatro o más aminoácidos con grupos unidos a tres o más de los aminoácidos a través de grupos funcionales de cadenas laterales. En un aspecto, el transportador es un aminoácido, en particular un derivado de sulfonato de un aminoácido, por ejemplo, ácido cisteico.

El término "alquilo", bien solo o dentro de otros términos tales como "tioalquilo" y "arilalquilo", significa un radical hidrocarburo monovalente saturado que puede ser una cadena lineal (es decir, recta) o una cadena ramificada. En general, un radical alquilo para su uso en la presente invención comprende desde aproximadamente 1 hasta 20 átomos de carbono, en particular desde aproximadamente 1 hasta 10, de 1 a 8 o de 1 a 7, más en particular, de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono o de 3 a 6. Los radicales alquilo ilustrativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, amilo, sec-butilo, terc-butilo, terc-pentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, pentadecilo, n-hexadecilo, heptadecilo, n-octadecilo, nonadecilo, eicosilo, dosilo, n-tetracosilo y similares, junto con variaciones ramificadas de los mismos. En determinados aspectos de la invención, un radical alquilo es un alquilo inferior de C_1 - C_6 que comprende o seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, amilo, tributilo, sec-butilo, terc-butilo, terc-pentilo y n-hexilo. Un radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes como se define en el presente documento en posiciones que no interfieren significativamente con la preparación de compuestos de fórmula I y que no reducen significativamente la eficacia de los compuestos. En determinados aspectos de la invención, un radical alquilo está sustituido con de uno a cinco sustituyentes que incluyen halo, alcoxi inferior, alifático inferior, un alifático inferior sustituido, hidroxilo, ciano, nitro, tio, amino, ceto, aldehído, éster, amida, amino sustituido, carboxilo, sulfonilo, sulfinilo, sulfenilo, sulfato, sulfóxido, carboxilo sustituido, alquilo inferior halogenado (por ejemplo, CF_3), alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo,

alcoxicarbonilo inferior, alquilcarboniloxi inferior, alquilcarbonilamino inferior, cicloalifático, cicloalifático sustituido o arilo (por ejemplo, fenilmetilo (es decir, bencilo)). Los propios sustituyentes de un grupo alquilo pueden estar sustituidos.

- 5 Tal como se usa en el presente documento con respecto a determinados aspectos de la invención, el término "alifático sustituido" se refiere a un alquilo o un alcano que posee menos de 10 carbonos, donde se ha reemplazado al menos uno de los átomos de hidrógeno alifáticos con un halógeno, un amino, un hidroxilo, un nitro, un tio, una cetona, un aldehído, un éster, una amida, un alifático inferior, un alifático inferior sustituido o un anillo (arilo, arilo sustituido, cicloalifático o cicloalifático sustituido, etc.). Los ejemplos de este tipo de grupos incluyen, pero sin limitación, 1-cloroetilo y similares.

10 Tal como se usa en el presente documento con respecto a determinados aspectos de la invención, el término "amino sustituido con alquilo inferior" se refiere a cualquier unidad de alquilo que contenga hasta, e incluido, ocho átomos de carbono, donde uno de los átomos de hidrógeno alifáticos se reemplaza por un grupo amino. Los ejemplos de esto incluyen, pero sin limitación, etilamino y similares.

15 Tal como se usa en el presente documento con respecto a determinados aspectos de la invención, el término "halógeno sustituido con alquilo inferior" se refiere a cualquier unidad de alquilo que contenga hasta, e incluido, ocho átomos de carbono, donde uno de los átomos de hidrógeno alifáticos se reemplaza por un halógeno. Los ejemplos de esto incluyen, pero sin limitación, cloroetilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "acetilamino" significará cualquier amino primario o secundario que esté acetilado. Los ejemplos de esto incluyen, pero sin limitación, acetamida y similares.

- 25 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, acíclico de cadena ramificada o lineal que comprende al menos un doble enlace. Un radical alquenilo puede contener desde aproximadamente 2 hasta 10 átomos de carbono, en particular desde aproximadamente 3 hasta 8 átomos de carbono y más en particular de aproximadamente 3 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenilo adecuados incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo (por ejemplo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo), buten-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, hexen-1-ilo, 3-hidroxihexen-1-ilo, hepten-1-ilo, y octen-1-ilo, y similares. Un radical alquenilo pueden estar opcionalmente sustituido de forma similar a un alquilo.

- 35 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado de cadena ramificada o lineal que comprende uno o más triples enlaces. Un radical alquinilo puede contener de aproximadamente 1 a 20, de 1 a 15 o de 2 a 10 átomos de carbono, en particular de aproximadamente 3 a 8 átomos de carbono y más en particular de aproximadamente 3 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquinilo adecuados incluyen, sin limitación, radicales etinilo, tal como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, pentinilos tales como pentin-1-ilo, pentin-2-ilo, 4-metoxipentin-2-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexinilos tales como hexin-1-ilo, hexin-2-ilo, hexin-3-ilo, y 3,3-dimetilbutin-1-ilo y similares. Un alquenilo pueden estar opcionalmente sustituido de forma similar a un alquilo. El término "cicloalquinilo" se refiere a grupos alquinilo cíclicos.

- 45 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilenilo" se refiere a un radical lineal o ramificado que tiene desde aproximadamente 1 hasta 10 átomos de carbono y que tiene puntos de unión para dos o más enlaces covalentes. Son ejemplos de radicales de este tipo metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, etilideno, metiletileno e isopropilideno. Cuando un radical alquenileno está presente como sustituyente en otro radical, típicamente, se considera un único sustituyente en lugar de un radical formado por dos sustituyentes.

- 50 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquenileno" se refiere a un radical lineal o ramificado que tiene desde aproximadamente 2 hasta 10 átomos de carbono, al menos un doble enlace, y que tiene puntos de unión para dos o más enlaces covalentes. Los ejemplos de radicales alquenileno incluyen 1,1-vinilideno ($-\text{CH}_2=\text{C}-$), 1,2-vinilideno ($-\text{CH}=\text{CH}-$) y 1,4-butadienilo ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$).

- 55 Tal como se usa en el presente documento, el término "halo" se refiere a un halógeno tal como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "hidroxilo" o "hidroxilo" se refiere a un grupo $-\text{OH}$.

- 60 Tal como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere a un radical de carbono que tiene tres o cuatro enlaces covalentes compartidos por un átomo de nitrógeno, en particular $-\text{C}\equiv\text{N}$. Un grupo ciano puede estar sustituidos con sustituyentes descritos en el presente documento.

- 65 Tal como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene oxígeno que tiene una parte de alquilo de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, tal como un radical metoxi, que puede estar sustituido. En aspectos de la invención, un radical alcoxi puede comprender

aproximadamente 1-10, 1-8 o 1-6 átomos de carbono. En modos de realización de la invención, un radical alcoxi comprende aproximadamente 1-6 átomos de carbono e incluye un radical O-alquilo de C₁-C₆ en el que el alquilo de C₁-C₆ tiene el significado expuesto en el presente documento. Los ejemplos de radicales alcoxi incluyen, sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi alquilos. Un radical "alcoxi" puede estar

5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento, incluidos átomos de alquilo para proporcionar radicales "alquilalcoxi"; átomos de halo, tales como fluoro, cloro o bromo, para proporcionar radicales "haloalcoxi" (por ejemplo fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi, tetrafluoroetoxi, pentafluoroetoxi y fluoropropoxi) y radicales "haloalcoxialquilo" (por ejemplo fluorometoximetilo, clorometoxietilo, trifluorometoximetilo, difluorometoxietilo y trifluoroetoximetilo).

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "alqueniloxi" se refiere a radicales lineales o ramificados que contienen oxígeno que tienen una parte de alqueno de aproximadamente 2 a 10 átomos de carbono, tal como un radical eteniloxi o propeniloxi. Un radical alqueniloxi puede ser un radical "alqueniloxi inferior" que tiene de aproximadamente 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alqueniloxi incluyen, sin limitación, eteniloxi,

15 propeniloxi, buteniloxi e isopropeniloxi alquilos. Un radical "alqueniloxi" puede estar sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento, incluidos átomos de halo, tales como fluoro, cloro o bromo, para proporcionar radicales "haloalqueniloxi" (por ejemplo trifluoroeteniloxi, fluoroeteniloxi, difluoroeteniloxi y fluoropropeniloxi).

20 Un "carbocíclico" incluye radicales derivados de un núcleo orgánico saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, de 5 a 14 miembros cuyos átomos formadores del anillo (distintos de hidrógeno) son exclusivamente de carbono. Son ejemplos de radicales carbocíclicos el cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, en particular fenilo, naftilo, norbornanilo, bicicloheptadienilo, tolulilo, xilenilo, indenilo, estilbenilo, terfenililo, difeniletlenilo, fenilciclohexilo, acenaftilenilo, antracenilo, bifenilo, bibencililo y homólogos de bibencililo relacionados, octahidronaftilo, tetrahidronaftilo,

25 octahidroquinolinilo, dimetoxitetrahidronaftilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a radicales que tienen desde aproximadamente 3 hasta 15 átomos de carbono y que contienen uno, dos, tres o cuatro anillos, en los que tales anillos pueden estar unidos de manera lateral o pueden estar condensados, en particular, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, adamantilo y similares. En determinados aspectos de la invención, los radicales cicloalquilo son radicales "cicloalquilo inferiores" que tienen desde aproximadamente 3 hasta

30 8 átomos de carbono, en particular ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En algunos aspectos de la invención, el término "cicloalquilo" engloba radicales donde los radicales cicloalquilo están condensados con radicales arilo o radicales heterociclilo. Un radical cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con grupos como se divulga en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento con respecto a determinados aspectos de la invención, el término "cicloalifático" se refiere a un cicloalcano que posee menos de 8 carbonos o un sistema de anillos condensados que consiste en no más de tres anillos cicloalifáticos condensados. Los ejemplos de esto incluyen, pero sin limitación,

40 decalina y similares.

Tal como se usa en el presente documento con respecto a determinados aspectos de la invención, el término "cicloalifático sustituido" se refiere a un cicloalcano que posee menos de 8 carbonos o un sistema de anillos condensados que consiste en no más de tres anillos condensados, y donde se ha reemplazado al menos uno de los

45 átomos de hidrógeno alifáticos con un halógeno, un nitro, un tio, un amino, un hidroxilo, una cetona, un aldehído, un éster, una amida, un alifático inferior, un alifático inferior sustituido o un anillo (arilo, arilo sustituido, cicloalifático o cicloalifático sustituido). Los ejemplos de esto incluyen, pero sin limitación, 1-clorodecalilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquenilo" se refiere a radicales que comprenden de aproximadamente 2 a 15 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono y uno, dos, tres o cuatro anillos, en los que tales anillos pueden estar unidos de manera lateral o pueden estar condensados. En determinados aspectos de la invención, los radicales cicloalquenilo son radicales "cicloalquenilo inferior" que tienen de tres a siete átomos de carbono. Los ejemplos de radicales cicloalquenilo incluyen, sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Un radical cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con

50 grupos como se divulga en el presente documento, en particular 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalcoxi" se refiere a radicales cicloalquilo unidos a un radical oxígeno. Los ejemplos de radicales cicloalcoxi incluyen ciclohexoxi y ciclopentoxi. Un radical cicloalcoxi puede estar opcionalmente sustituido con grupos como se divulga en el presente documento.

60

Tal como se usa en el presente documento, el término "arilo", solo o en combinación, se refiere a un sistema carbocíclico aromático que contiene uno, dos o tres anillos, en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí lateralmente o pueden estar condensados. El término "condensado" significa que hay un segundo anillo presente (es decir, unidos o formado) que tiene dos átomos adyacentes en común o compartidos con el primer anillo. Los radicales "arilo" ilustrativos incluyen, sin limitación, radicales aromáticos tales como fenilo, bencilo, naftilo, indenilo,

65

benzociclooctenilo, benzocicloheptenilo, pentalenilo, azulenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, aceftilenilo, fluorenilo, fenalenilo, fenantrenilo y antracenilo. Un radical arilo puede estar opcionalmente sustituido con grupos como se divulga en el presente documento, en particular hidroxilo, alquilo, carbonilo, carboxilo, tiol, amino y/o halo, en particular un arilo sustituido incluye, sin limitación, arilamina y arilalquiamina.

5 Tal como se usa en el presente documento con respecto a determinados aspectos de la invención, el término "arilo sustituido" se refiere a un anillo aromático, o sistemas de anillos aromáticos condensados que consiste en no más de tres anillos condensados, al menos uno de los cuales es aromático, y donde se ha reemplazado al menos uno de los átomos de hidrógeno de un anillo de carbono con un halógeno, un amino, un hidroxilo, un nitro, un tio, un alquilo, 10 una cetona, un aldehído, un éster, una amida, un alifático inferior, un alifático inferior sustituido o un anillo (arilo, arilo sustituido, cicloalifático o cicloalifático sustituido). Los ejemplos de esto incluyen, pero sin limitación, hidroxifenilo, clorofenilo y similares.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "ariloxi" se refiere a radicales arilo, como se define anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno. Los grupos ariloxi ejemplares incluyen naftiloxi, quinililoxi, isoquinoliziniloxi y similares.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "arilalcoxi", se refiere a un grupo arilo unido a un grupo alcoxi. Los ejemplos representativos de arilalcoxi incluyen, pero sin limitación, 2-feniletoxi, 3-naft-2-ilpropoxi y 5-fenilpentiloxi.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término "aroílo" se refiere a radicales arilo, como se define anteriormente, unidos a un radical carbonilo como se define en el presente documento, incluidos, sin limitación, benzoílo y toluoílo. Un radical aroílo puede estar opcionalmente sustituido con grupos como se divulga en el presente documento.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a radicales aromáticos con forma de anillo insaturados que contienen heteroátomos que tienen al menos un heteroátomo seleccionado de entre carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno. Un radical heteroarilo puede contener uno, dos o tres anillos y los anillos pueden estar unidos lateralmente o pueden estar condensados. Los ejemplos de radicales "heteroarilo" incluyen, sin limitación, un grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, en particular, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo y similares; un grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, en particular, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, indazolilo, quinazolinilo, pteridinilo, quinolizidinilo, ftalazinilo, 35 naftiridinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, carbazolilo, purinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo y similares; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, en particular, 2-furilo, 3-furilo, piranilo y similares; un grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, en particular, tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo y similares; un grupo heteromonocíclico 40 insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, en particular, furazanilo, benzofurazanilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo; un grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, en particular, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo y similares; un grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo y similares; un grupo 45 heterocíclico insaturado condensado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como benzotiazolilo, benzotiadiazolilo y similares. El término también incluye radicales donde los radicales heterocíclicos están condensados con radicales arilo, en particular radicales bicíclicos tales como benzofuranilo, benzotiofenilo, ftalaziniloo, cromenilo, xantenilo y similares. Un radical heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con grupos como se divulga en el presente documento, por ejemplo, con un alquilo, amino, halógeno, etc., 50 en particular una heteroarilamina.

El término "heterocíclico" se refiere a radicales con forma de anillo saturados y parcialmente saturados que contienen heteroátomos que tienen al menos un heteroátomo seleccionado de entre carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno. Un radical heterocíclico puede contener uno, dos o tres anillos, en el que tales anillos pueden estar unidos lateralmente o pueden estar condensados. Los radicales heterocíclicos saturados ejemplares incluyen, sin limitación, un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo y piperazinilo]; un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, morfolinilo, sidnonilo]; y un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo] etc. Los ejemplos de radicales heterocíclico parcialmente saturados incluyen, sin limitación, dihidrotiofeno, dihidropiranilo, dihidrofuranilo y dihidrotiazolilo. Los radicales heterocíclicos ilustrativos incluyen, sin limitación, aziridinilo, azetidino, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, azepinilo, 1,3-dioxolanilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, pirazolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiopiranilo, 65 tioxanilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3H-indolilo, quinuclidinilo, quinolizinilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento con respecto a determinados aspectos de la invención, el término "heterocíclico" se refiere a un cicloalcano y/o un sistema de anillos arilo que posee menos de 8 carbonos, o un sistema de anillos condensados que consiste en no más de tres anillos condensados, donde se reemplaza al menos uno de los átomos de carbono del anillo con oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos de esto incluyen, pero sin limitación, morfolino y similares.

Tal como se usa en el presente documento con respecto a determinados aspectos de la invención, el término "heterocíclico sustituido" se refiere a un cicloalcano y/o un sistema de anillos arilo que posee menos de 8 carbonos, o un sistema de anillos condensados que consiste en no más de tres anillos condensados, donde se reemplaza al menos uno de los átomos de carbono del anillo con oxígeno, nitrógeno o azufre, y donde se ha reemplazado al menos uno de los átomos de hidrógeno alifáticos con un halógeno, hidroxilo, un tio, nitro, un amino, una cetona, un aldehído, un éster, una amida, un alifático inferior, un alifático inferior sustituido o un anillo (arilo, arilo sustituido, cicloalifático o cicloalifático sustituido). Los ejemplos de esto incluyen, pero sin limitación, 2-cloropirranilo.

Los grupos heteroarilo y heterocíclicos anteriores pueden estar unidos en C o unidos en N (cuando sea posible).

Tal como se usa en el presente documento, el término "sulfonilo", usado solo o unido a otros términos tales como alquilsulfonilo o arilsulfonilo, se refiere a los radicales divalentes $-SO_2^-$. En aspectos de la invención, un grupo sulfonilo, el grupo sulfonilo puede estar unido a un hidroxilo, grupo alquilo, grupo éter, grupo alqueno, grupo alquino, grupo arilo, grupo cicloalquilo, grupo cicloalqueno, grupo cicloalquino, grupo heterocíclico, hidrato de carbono, péptido o derivado péptido sustituidos o no sustituidos.

El término "sulfino", usado solo o unido a otros términos, tales como alquilsulfino (es decir, $-S(O)-$ alquilo) o arilsulfino, se refiere los radicales divalentes $-S(O)-$.

Tal como se usa en el presente documento, el término "amino", solo o en combinación, se refiere a un radical donde un átomo de nitrógeno (N) está enlazado a tres sustituyentes que son cualquier combinación de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, sililo, heterocíclico o heteroarilo con la fórmula química general $-NR^{21}R^{22}$, donde R^{21} y R^{22} pueden ser cualquier combinación de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, carbonilo, carboxilo, amino, sililo, heteroarilo o heterocíclico que pueden estar o no sustituidos. Opcionalmente, un sustituyente del átomo de nitrógeno puede ser un grupo hidroxilo ($-OH$) para proporcionar una amina conocida como una hidroxilamina. Son ejemplos ilustrativos de grupos amino, amino ($-NH_2$), alquilamino, acilamino, cicloamino, acicicloalquilamino, arilamino, arilalquilamino y alquilsililamino inferior, en particular, metilamino, etilamino, dimetilamino, 2-propilamino, butilamino, isobutilamino, ciclopropilamino, bencilamino, alilamino, hidroxilamino, ciclohexilamino, piperidinilo, hidrazinilo, bencilamino, difenilmetilamino, tritilamino, trimetilsililamino y dimetil-terc-butilsililamino, que pueden estar o no sustituidos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tiol" significa $-SH$. Un tiol puede estar sustituido con un sustituyente divulgado en el presente documento, en particular alquilo (tioalquilo), arilo (tioarilo), alcoxi (tioalcoxi) o carboxilo.

El término "sulfenilo", usado solo o unido a otros términos tales como alquilsulfenilo, se refiere al radical $-SR^{24}$, en el que R^{24} no es hidrógeno. En aspectos de la invención, R^{24} es alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, sililo, sililalquilo, heterocíclico, heteroarilo, carbonilo, carbamoilo, alcoxi o carboxilo sustituido o no sustituido.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tioalquilo", solo o en combinación, se refiere a un grupo químico funcional donde un átomo de azufre (S) está unido a un alquilo, que puede estar sustituido. Son ejemplos de grupos tioalquilo el tiometilo, el tioetilo y el tiopropilo. Un tioalquilo puede estar sustituido con un carboxilo, arilo, heterocíclico, carbonilo o heterocíclico sustituido o no sustituido.

Un tiol puede estar sustituido con un heteroarilo o heterocíclico sustituido o no sustituido, en particular, un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno sustituido o no sustituido [por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo y piperazinilo] o un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, morfolinilo, sidnonilo], especialmente un morfolinilo o piperidinilo sustituido.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tioarilo", solo o en combinación, se refiere a un grupo químico funcional donde un átomo de azufre (S) está unido a un grupo arilo con la fórmula química general $-SR^{25}$, donde R^{25} es arilo que puede estar sustituido. Son ejemplos ilustrativos de grupos tioarilo y grupos tioarilo sustituidos tiofenilo, clorotiofenilo, para-clorotiofenilo, tiobencilo, 4-metoxi-tiofenilo, 4-nitro-tiofenilo y para-nitrotiobencilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tioalcoxi", solo o en combinación, se refiere a un grupo químico funcional donde un átomo de azufre (S) está unido a un grupo alcoxi con la fórmula química general $-SR^{30}$, donde R^{30} es un grupo alcoxi que puede estar sustituido. Un "grupo tioalcoxi" puede tener 1-6 átomos de carbono,

es decir un grupo -S(O)-alquilo C₁-C₆ en el que alquilo C₁-C₆ tiene el significado definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de un radical o grupo tioalcoxi lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono, también conocido como un tioalcoxi C₁-C₆, incluyen tiometoxi y tioetoxi.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término "carbonilo" se refiere a un radical de carbono que tiene dos de los cuatro enlaces covalentes compartidos con un átomo de oxígeno.

Tal como se usa en el presente documento, el término "carboxilo", solo o en combinación, se refiere a -C(O)OR¹⁴ o -C(=O)OR¹⁴ en los que R¹⁴ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, amino, tiol, arilo, heteroarilo, tioalquilo, tioarilo, tioalcoxi, a heteroarilo o un heterocíclico, que pueden estar opcionalmente sustituidos. Son ejemplos de grupos carboxilo, metoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-alcoxicarbonilo tal como terc-butoxicarbonilo, arilmetiloxicarbonilo con uno o dos radicales arilo incluidos, sin limitación, fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, con alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halo y/o nitro, tal como benciloxicarbonilo, metoxibenciloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo, 2-yodoetoxicarbonil-terc-butilcarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, difenilmetoxi-carbonilo, benzhidroxycarbonilo, di-(4-metoxifenil-metoxicarbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo, 2-yodoetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo o 2-trifenilsililetoxicarbonilo. Otros grupos carboxilo en forma esterificada son los grupos sililoxicarbonilo, que incluyen el sililoxicarbonilo orgánico. En aspectos de la invención, el grupo carboxilo puede ser un alcoxi carbonilo, en particular metoxi carbonilo, etoxi carbonilo, isopropoxi carbonilo, t-butoxicarbonilo, t-pentiloxicarbonilo o heptiloxi carbonilo, especialmente metoxi carbonilo o etoxi carbonilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "carbamoilo", solo o en combinación, se refiere a radicales amino, monoalquilamino, dialquilamino, monocicloalquilamino, alquilocicloalquilamino y dicicloalquilamino radicales unidos a uno de los dos enlaces sin compartir de un grupo carbonilo.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término "carboxamida" se refiere al grupo -CONH-.

Tal como se usa en el presente documento, el término "nitro" significa -NO₂-.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "acilo", solo o en combinación, significa un grupo carbonilo o tiocarbonilo unido a un radical seleccionado, por ejemplo, de entre, hidrido, alquilo (por ejemplo, haloalquilo), alqueno, alquino, alcoxi ("aciloxi", incluido acetiloxi, butiriloxi, iso-valeriloxi, fenilacetiloxi, benzoiloxi, p-metoxibenzoiloxi y aciloxi sustituidos, tales como alcoxialquilo y haloalcoxi), arilo, halo, heterocíclico, heteroarilo, sulfino (por ejemplo, alquilsulfinalquilo), sulfonilo (por ejemplo, alquilsulfonilalquilo), cicloalquilo, cicloalqueno, tioalquilo, tioarilo, amino (por ejemplo, alquilamino o dialquilamino) y aralcoxi opcionalmente sustituidos. Son ejemplos ilustrativos de radicales "acilo", formilo, acetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromacetilo, benzoilo, trifluoroacetilo, ftaloilo, malonilo, nicotinilo y similares.

40 Tal como se usa en el presente documento, "ureido" se refiere al grupo "-NHCONH-". Un radical ureido incluye un alquileureido que comprende un ureido sustituido con un alquilo, en particular un alquilo inferior unido al nitrógeno terminal del grupo ureido. Los ejemplos de un alquileureido incluyen, sin limitación, N'-metilureido, N'-etilureido, N'-n-propilureido, N'-i-propilureido y similares. Un radical ureido también incluye un grupo N',N'-dialquileureido que contiene un radical -NHCON, donde el nitrógeno terminal está unido a dos radicales opcionalmente sustituidos, incluidos alquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo.

45 Los términos usados en el presente documento para radicales que incluyen "alquilo", "alcoxi", "alqueno", "alquino", "hidroxilo", etc. se refieren a radicales tanto sustituidos como no sustituidos. El término "sustituido", tal como se usa en el presente documento, significa que cualquiera de uno o más restos en un átomo indicado (por ejemplo, hidrógeno) está reemplazado con una selección de un grupo divulgado en el presente documento, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo indicado y que la sustitución dé lugar a un compuesto estable. Sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o radicales si dichas combinaciones dan lugar a compuestos estables. "Compuesto estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente resistente para superar el aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

50 Un radical de un compuesto de fórmula I puede estar sustituido con uno o más sustituyentes evidentes para un experto en la técnica que incluyen, sin limitación, grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, alcanoilo, alquilenilo, alquilenilo, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalquilenilo, haloalqueno, alcoxi, alquenoiloxi, alquenoiloxialquilo, alcoxialquilo, arilo, alquilarilo, haloalcoxi, haloalquenoiloxi, heterocíclico, heteroarilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, sulfino, sulfonilo, sulfenilo, alquilsulfenilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalquenoiloxi, amino, oxi, halo, azido, tio, =O, =S, ciano, hidroxilo, fosfonato, fosfinato, tioalquilo, alquilamino, arilamino, arilsulfonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilsulfenilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilamino, heteroariloxi, heteroariloxialquilo, arilacetamidoilo, ariloxi, aroilo, aralcanoilo, aralcoxi, ariloxialquilo, haloariloxialquilo, heteroarilo, heteroaralcanoilo, heteroaralcoxi, heteroaralcoxialquilo, tioarilo, ariltioalquilo, alcoxialquilo y acilo. Estos sustituyentes pueden estar sustituidos a su vez.

Un sustituyente químico está "unido lateralmente" a un radical si está unido a un átomo del radical. En este contexto, el sustituyente puede estar unido lateralmente a un átomo de carbono de un radical, a un átomo de carbono conectado a un átomo de carbono del radical por un extensor de cadena o a un heteroátomo del radical.

- 5 Una "enfermedad" que se puede tratar y/o evitar usando un compuesto o composición de la invención incluye una afección asociada con o que requiere la modulación de uno o más de inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), activación de rutas de señalización implicadas en la inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), producción de moléculas de señalización celular, activación de la neuroglía o de respuestas y rutas de activación neuroglial, citocinas o quimiocinas proinflamatorias (por ejemplo, interleucina (IL) o factor de necrosis tumoral (TNF),
 10 respuestas relacionadas con el estrés oxidativo tales como la producción de óxido nítrico sintasa y la acumulación de óxido nítrico, proteínas de fase aguda, componentes de la cascada del complemento, actividad proteína cinasa (por ejemplo, actividad proteína cinasa asociada con la muerte), daño celular (por ejemplo, daño celular en las neuronas) y muerte celular (por ejemplo, muerte de células neuronales). En particular, una enfermedad es un trastorno de demencia, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno desmielinizante del SNC, un trastorno autoinmunitario o una enfermedad inflamatoria periférica.

Una enfermedad se puede caracterizar por un proceso inflamatorio debido a la presencia de macrófagos activados por una proteína o un péptido amiloidógeno. Por tanto, un método puede implicar inhibir la activación de macrófagos y/o inhibir un proceso inflamatorio. Un método puede comprender reducir, ralentizar, mejorar o invertir el curso o el
 20 grado de la invasión por macrófagos o la inflamación en un paciente.

Los ejemplos de enfermedades que se pueden tratar y/o evitar usando los compuestos o las composiciones de la invención incluyen la enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados, formas preseniles y seniles; angiopatía amiloide; deterioro cognitivo leve; demencia relacionada con la enfermedad de Alzheimer (por ejemplo, demencia
 25 vascular o demencia de Alzheimer); demencia relacionada con el sida, taupatías (por ejemplo, demencia granular argirófila, degeneración corticobasal, demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, demencia frontotemporal con parkinsonismo, enfermedad por priones, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, enfermedad neuromotora no guamaniana con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick, parkinsonismo posencefálico, angiopatía cerebral amiloide, gliosis subcortical progresiva,
 30 parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerotizante subaguda y demencia sólo por ovillos), alfa-sinucleinopatía (por ejemplo, demencia con cuerpos de , atrofia multisistémica con inclusiones citoplásmicas neurogliales), atrofias multisistémicas, síndrome de Shy-Drager, ataxia espinocerebelar (por ejemplo, DRPLA o enfermedad de Machado-Joseph); degeneración estriatonigral, atrofia olivopontocerebelar, neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro de tipo I, disfunción olfativa y esclerosis lateral amiotrófica); enfermedad de
 35 Parkinson (por ejemplo, familiar o no familiar); esclerosis lateral amiotrófica; paraplejía espástica (por ejemplo, asociada con una función deficiente de las chaperonas y/o proteínas triple A); enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelar, ataxia de Freidrich; cerebrovasculopatías, incluidas apoplejía, hipoxia, isquemia, infarto, hemorragia intracerebral; traumatismo cerebral; síndrome de Down; traumatismo craneal con acumulación postraumática de péptido beta amiloide; demencia familiar británica; demencia familiar danesa; demencia presenil con ataxia espástica; angiopatía cerebral amiloide, tipo británico; demencia presenil con ataxia espástica, angiopatía
 40 cerebral amiloide, tipo danés; encefalopatía familiar con cuerpos de inclusión de neuroserpina (FENIB); polineuropatía amiloide (por ejemplo, polineuropatía amiloide senil o amiloidosis sistémica); miositis con cuerpos de inclusión debida al péptido beta amiloide; amiloidosis familiar y de tipo finés; amiloidosis sistémica asociada con mieloma múltiple; fiebre mediterránea familiar; esclerosis múltiple, neuritis óptica; síndrome de Guillain-Barré;
 45 polineuropatía desmielinizantes inflamatoria crónica; inflamaciones e infecciones crónicas; encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM); enfermedad autoinmunitaria del oído interno (AIED); diabetes; isquemia miocárdica y otros trastornos cardiovasculares; pancreatitis; gota; enfermedad intestinal inflamatoria; colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, artrosis; arterioesclerosis, aneurisma de aorta inflamatorio; asma; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; reestenosis; lesión por isquemia/reperfusión; glomerulonefritis; cáncer por sarcoidosis; reestenosis; fiebre reumática; lupus eritematoso sistémico; síndrome de Reiter; artritis psoriásica;
 50 espondilitis anquilosante; coxartitis; enfermedad pélvica inflamatoria; osteomielitis; capsulitis adhesiva; oligoartritis; periartitis; poliartritis; psoriasis; enfermedad de Still; sinovitis; dermatosis inflamatoria; y cicatrización de heridas.

En aspectos de la invención, se puede utilizar un compuesto o composición divulgados en el presente documento
 55 para evitar y/o tratar una enfermedad que implica neuroinflamación (es decir, una enfermedad neuroinflamatoria). La neuroinflamación es un rasgo característico de la patología y la progresión de la enfermedad en un conjunto diverso de trastornos neurodegenerativos que cada vez tienen mayor impacto social (para una revisión reciente, véase, por ejemplo, Prusiner, S. B. (2001) *New Engl. J. Med.* 344,1516-1526). Estos trastornos relacionados con la neuroinflamación incluyen la enfermedad de Alzheimer (EA), la esclerosis lateral amiotrófica, los trastornos autoinmunitarios, enfermedades por priones, apoplejía y traumatismo cerebral. La neuroinflamación se produce por la activación de células neurogliales (por ejemplo, astrocitos y microglía), lo que normalmente desempeña un papel
 60 beneficioso como parte de la respuesta homeostática de un organismo frente a lesiones o cambios en el desarrollo. Sin embargo, la desregulación de este proceso a través de la activación crónica o excesiva de la neuroglía contribuye al proceso de la enfermedad a través del aumento de la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, enzimas relacionadas con el estrés oxidativo, proteínas de fase aguda y diversos componentes de las cascadas del complemento. (Véase, por ejemplo, Akiyama et al., (2000) *Neurobiol. Aging* 21,383-421). La

relación directa de la activación neuroglial con la patología que es una característica de la enfermedad subraya la importancia de comprender las rutas de transducción de señales que median estas respuestas celulares neurogliales críticas y el descubrimiento de ligandos permeables a las células que pueden modular estas rutas importantes para las enfermedades.

5 Para la enfermedad de Alzheimer (EA) en particular, el depósito de β -amiloide ($A\beta$) y los ovillos neurofibrilares se asocian con la activación neuroglial, la pérdida de neuronas y la decadencia cognitiva. A nivel molecular, la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por un aumento de la expresión de la óxido nítrico sintasa (NOS) en células neurogliales que rodean las placas amiloides; pruebas neuropatológicas de daño neuronal mediado por peroxinitrito; 10 y sobreproducción de óxido nítrico (NO) implicado en la disfunción cerebral inducida por $A\beta$. La NOSH (iNOS) se induce como parte de la respuesta de activación neuroglial y es una enzima relacionada con el estrés oxidativo que genera NO. Cuando el NO está presente a concentraciones altas junto con superóxido, se genera la molécula derivada del NO altamente reactiva peroxinitrito, lo que da lugar a la muerte de células neuronales. La citocina proinflamatoria IL-1 β también se sobreexpresa en neuroglia activada en cerebros con EA y los polimorfismos en 15 genes de IL-1 β se asocian con un aumento del riesgo de EA esporádica de inicio temprano (véase, por ejemplo, Du et al., (2000) *Neurology* 55, 480-483). La IL-1 β también puede influir en el desarrollo de placas amiloides y está implicada en otras respuestas inflamatorias neurogliales y de disfunción neuronal (véanse, por ejemplo, Griffin, et al.; (1998) *Brain Pathol.* 8, 65-72; y Sheng, et al., (1996) *Neurobiol. Aging* 17, 761-766). Por lo tanto, debido a que la activación neuroglial y productos neurogliales específicos se asocian con trastornos neurodegenerativos (por 20 ejemplo, enfermedad de Alzheimer), los compuestos y composiciones divulgados en el presente documento que pueden modular rutas de señalización celular (por ejemplo, rutas de activación neuroglial) tendrán particular aplicación en el tratamiento y la prevención de enfermedades inflamatorias.

En aspectos de la invención, se puede utilizar un compuesto o composición divulgados en el presente documento 25 para evitar y/o tratar una enfermedad que implica desregulación de la señalización de proteína cinasas. La desregulación de la señalización de proteína cinasas acompaña con frecuencia a la desregulación de rutas de señalización celular (por ejemplo, rutas de activación de células neurogliales). Las proteína cinasas son una gran familia de proteínas que desempeñan un papel clave en la regulación de una serie de funciones celulares, incluidas el crecimiento, la diferenciación y la muerte celular. Se cree que hay más de 500 proteína cinasas y 130 proteína 30 fosfatasas que ejercen un control estrecho sobre la fosforilación de proteínas. Cada proteína cinasa transfiere el fosfato y del ATP a un residuo(s) de una proteína sustrato. Las proteína cinasas se puede clasificar además como específicas de tirosina, serina/treonina o duales en función del residuo aceptor. Los ejemplos de serina/treonina cinasas incluyen cinasa MAP, cinasa MAPK (MEK), Akt/PKB, cinasa Jun (JNK), CDK, proteína cinasa A (PKA), proteína cinasa C (PKC), y cinasas dependientes de calmodulina (CaM) (CaMK). La actividad proteína cinasa 35 desregulada (por ejemplo, hiper o hipoactiva) da lugar a la fosforilación anómala de las proteínas, subyacente a un gran número de enfermedades, incluidas la diabetes, la artritis reumatoide, la inflamación, la hipertensión y enfermedades proliferativas tales como el cáncer. Por lo tanto, debido a que la actividad cinasa aberrante se asocia con enfermedades inflamatorias (por ejemplo, trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer), los compuestos y composiciones que se divulgan en el presente documento que pueden modular cinasas implicadas en 40 rutas de señalización celular tendrán particular aplicación para el tratamiento y la prevención de enfermedades inflamatorias.

COMPUESTOS

45 La invención proporciona un compuesto de fórmula I aislado y puro, en particular, sustancialmente puro, en el que R^1 es un grupo amino sustituido, R^2 es un grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno y R^7 está ausente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En un aspecto particular, R^1 es $-NR^{21}R^{22}$ en el que R^{21} es hidrógeno y R^{22} es hidrógeno, alquilo, carbonilo, arilo, amino, cicloalcano, heterocíclico o heteroarilo que puede estar sustituido. En modos de realización, R^{22} puede comprender o se puede seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo o etilo) que puede estar sustituido con hidroxilo, alquilo, amino, carbonilo, carboxilo, morfolinilo, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, o un amino que puede estar sustituido con uno o más de entre alquilo, bencilo, carboxilo, grupo alcohol, 55 heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo propanol, fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con halo, bencilo que puede estar sustituido con alcoxi, ciclohexilo, piperidinilo que puede estar sustituido con fenilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo o pirrolidinilalquilo que puede estar sustituido con alquilo, $-COOR^{40}$ en el que R^{40} es alquilo que puede estar sustituido, o $[CH_2]_m$ -piperidinilo en el que m es de 1 a 4, en particular de 1 a 3 y el piperidinilo está opcionalmente sustituido con alquilo, fenilo o bencilo opcionalmente sustituido. 60

En modos de realización, R^{22} es $-R^{60}R^{61}$ en el que R^{60} es $NH[CH_2]_wNH$ en el que w es de 1 a 4, en particular 2 o 3, y R^{61} es piperazinilo sustituido con pirimidinilo que puede estar sustituido, en particular sustituido con alquilo.

65 En modos de realización, R^{22} es $-R^{62}R^{63}$ en el que R^{62} es $-[CH_2]_wN(CH_3)$ en el que w es de 1 a 4, en particular 2 o 3, y R^{63} es piperazinilo sustituido con pirimidinilo que puede estar sustituido, en particular sustituido con alquilo.

Se pueden encontrar grupos derivados que se pueden usar para modificar los compuestos de fórmula I en la solicitud de patente de EE.UU. n.º 20030176437.

Un compuesto de fórmula I puede estar en forma de un profármaco que se convierte *in vivo* en un compuesto activo. Por ejemplo, en un compuesto de fórmula I uno o más de entre R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ pueden comprender un grupo escindible que se escinda tras la administración a un sujeto para proporcionar un compuesto activo (por ejemplo, terapéuticamente activo) o un compuesto intermedio que proporcione posteriormente el compuesto activo. Un grupo escindible puede ser un éster que se elimine enzimática o no enzimáticamente.

Un compuesto de fórmula I puede comprender un transportador, tal como uno o más de un polímero, hidrato de carbono, péptido o derivados de los mismos, que puede estar unido covalentemente directa o indirectamente al compuesto. Un transportador puede estar sustituido con sustituyentes descritos en el presente documento que incluyen, sin limitación, uno o más grupos alquilo, amino, nitro, halógeno, tiol, tioalquilo, sulfato, sulfonilo, sulfinilo, sulfóxido, hidroxilo. En aspectos de la invención, el transportador es un aminoácido, incluidos alanina, glicina, prolina, metionina, serina, treonina, asparagina, alanil-alanilo, prolil-metionilo, o glicil-glicilo. Un transportador también puede incluir una molécula que dirige un compuesto de fórmula I a un tejido u órgano en particular. Por tanto, un transportador puede facilitar o potenciar el transporte de un compuesto de fórmula I al cerebro.

PROCESO

Se pueden preparar compuestos de fórmula I usando reacciones y métodos generalmente conocidos por el experto en la técnica, teniendo en cuenta esos conocimientos y la divulgación de la presente solicitud, incluidos los ejemplos. Las reacciones se realizan en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales usados y adecuado para las reacciones efectuadas. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en los compuestos deberá ser consistente con las etapas de reacción propuestas. En ocasiones, esto requerirá la modificación del orden de las etapas sintéticas o la selección de un esquema de proceso en particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto de la invención deseado. También se reconocerá que otra consideración importante en el desarrollo de una ruta sintética es la selección del grupo protector usado para proteger los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Un informe con autoridad que describe las numerosas alternativas para el experto en la técnica es Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991).

Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de los compuestos de la invención están disponibles de proveedores comerciales o se preparan por métodos bien conocidos por un experto en la técnica, siguiendo procedimientos descritos en referencias tales como Reagents for Organic Synthesis, de Fieser y Fieser, vols. 1-17, John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1991; Chemistry of Carbon Compounds de Rodd, vols. 1-5 y supl., Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, vols. 1-40, John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1991; March J.: Advanced Organic Chemistry, 4ª ed., John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y.; y Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989.

Los materiales de partida, intermedios y compuestos de fórmula I se pueden aislar y purificar usando técnicas convencionales, tales como precipitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Los compuestos de fórmula I se pueden caracterizar usando métodos convencionales, incluidos métodos espectroscópicos y de constante físicas, en particular HPLC.

Los compuestos de fórmula I que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. En la puesta en práctica, es deseable aislar en primer lugar un compuesto de fórmula I a partir de la mezcla de reacción como sal farmacéuticamente inaceptable y convertir esta última en el compuesto de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de fórmula I se preparan fácilmente tratando el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico escogido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Después de evaporar con cuidado el disolvente, se obtiene la sal sólida deseada.

Los compuestos de fórmula I que son de naturaleza ácida pueden formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Estas sales se pueden preparar por técnicas convencionales tratando los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contenga los cationes farmacológicamente aceptables deseados y evaporando después la solución resultante hasta sequedad, preferentemente a presión reducida. De forma alternativa, se pueden preparar mezclando juntas soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado y evaporando después la solución resultante hasta sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, típicamente se emplean cantidades estequiométricas de reactivos para garantizar que se completa la reacción y se obtienen rendimientos de producto máximos.

Un compuesto de fórmula I, en el que R¹ es amino sustituido, en particular amino sustituido con morfolinilo sustituido, en particular morfolinoetilo, R² es arilo o un grupo heteromonociclico insaturado de 5 a 6 miembros que

contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, en particular, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo o tetrazolilo, en particular piridinilo, R3, R4, R5 y R6 son hidrógeno y R7 está ausente, se puede preparar haciendo reaccionar una piridazina sustituida en la posición C3 con halo, en la posición C4 con arilo o un grupo heteromonocicilo insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, en particular, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo o tetrazolilo, más en particular piridinilo, con amino sustituido, en particular amino sustituido con morfolinilo sustituido, en particular morfolinoetilo, en condiciones adecuadas para preparar un compuesto de fórmula I en el que R1 es amino sustituido, en particular amino sustituido con morfolinilo sustituido, R2 es arilo, R3, R4, R5 y R6 son hidrógeno y R7 está ausente.

Un compuesto de fórmula I en el que R1 es amino sustituido, R2 es un grupo heteromonocicilo insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, en particular, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo o tetrazolilo, en particular piridinilo, R3, R4, R5 y R6 son hidrógeno y R7 está ausente, se puede preparar haciendo reaccionar una piridazina sustituida en la posición C3 con halo, en la posición C4 con un grupo heteromonocicilo insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, en particular, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo o tetrazolilo, en particular piridinilo, y en la posición C6 con fenilo, y un amino sustituido en condiciones adecuadas para preparar un compuesto de fórmula I en el que R1 es amino sustituido, R2 es un grupo heteromonocicilo insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, en particular, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo o tetrazolilo, en particular piridinilo, R3, R4, R5 y R6 son hidrógeno y R7 está ausente.

La eficacia terapéutica y la toxicidad de los compuestos o las composiciones de la invención se puede determinar por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o con animales de experimentación tal como calculando un parámetro estadístico tal como las estadísticas de DE₅₀ (la dosis que es terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población) o DL₅₀ (la dosis letal para el 50 % de la población). El índice terapéutico es la proporción de efectos terapéuticos y tóxicos de la dosis y se puede expresar como la proporción DE₅₀/DL₅₀. Son preferentes las composiciones farmacéuticas que muestran índices terapéuticos grandes. A modo de ejemplo, se pueden demostrar uno o más de los efectos terapéuticos, en particular efectos beneficiosos divulgados en el presente documento, en un sujeto o modelo de enfermedad, por ejemplo, un ratón TgCRND8 con síntomas de la enfermedad de Alzheimer.

Se realizaron investigaciones biológicas con compuestos divulgados en el presente documento con una homogeneidad >95 %, determinada por análisis de HPLC/EM. Como parte de un protocolo jerárquico de cribado basado en células, se cribaron los compuestos por su capacidad para bloquear la producción de IL-1 β y TNF α por células microgliales de ratón BV-2 estimuladas con LPS. Los datos para MW01-3-183WH se muestran en la figura 2. Se pueden encontrar grupos derivados que se pueden usar para modificar los compuestos de la presente invención en la solicitud de patente de EE.UU. n.º 20030176437 (incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines).

Se puede probar la toxicidad hepática de los compuestos divulgados en el presente documento, que es una consideración inicial importante para los compuestos administrados por vía oral, ya que el hígado es el sitio principal de metabolismo inicial de los fármacos y es esencial para el metabolismo general y la homeostasis de un animal. En el ejemplo 2 se ilustra un ejemplo de una prueba de toxicidad hepática *in vivo* en animales. También se puede probar la seguridad cardíaca de los compuestos divulgados en el presente documento realizando pruebas de la inhibición del canal hERG, por ejemplo, usando el método ilustrado en el ejemplo 3.

COMPOSICIONES Y KITS

Un compuesto de fórmula I de la invención se puede formular en una composición farmacéutica para su administración a un sujeto. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención o fracciones de las mismas comprenden excipientes líquidos, excipientes y vehículos farmacéuticamente adecuados seleccionados en función de la forma de administración pretendida y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Se describen excipientes líquidos, excipientes y vehículos farmacéuticos adecuados en el texto fundamental Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company (Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., EE.UU. 1985). A modo de ejemplo, para la administración oral en forma de una cápsula o comprimido, se pueden combinar los componentes activos con un excipiente inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, almidón, sacarosa, metil celulosa, estearato de magnesio, glucosa, sulfato de calcio, fosfato dicálcico, manitol, sorbitol y similares. Para administración oral en forma líquida, se pueden combinar los componentes del fármaco con cualquier excipiente inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. También se pueden combinar en las composiciones o componentes de las mismas aglutinantes adecuados (por ejemplo, gelatina, almidón, edulcorantes de maíz, azúcares naturales, incluida la glucosa; gomas naturales y sintéticas y ceras), lubricantes (por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio y cloruro de sodio), agentes disgregantes (por ejemplo, almidón, metil celulosa, agar, bentonita y goma xantana), agentes aromatizantes y agentes colorante. Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender además agentes humectantes o

emulsionantes, o agentes tamponadores del pH.

Una composición de la invención puede ser una solución líquida, una suspensión, una emulsión, un comprimido, una pastilla, una cápsula, una formulación de liberación mantenida o polvos. Las composiciones se pueden formular como un supositorio, con aglutinantes y excipientes tradicionales tales como triglicéridos. Las formulaciones orales pueden incluir excipientes estándar tales como calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Se conocen y se pueden usar diversos sistemas de administración para administrar una composición de la invención, por ejemplo, encapsulado en liposomas, micropartículas, microcápsulas y similares.

Las formulaciones para administración parenteral pueden incluir soluciones acuosas, jarabes, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones con aceite comestible tal como el aceite de semilla de algodón, el aceite de coco o el aceite de cacahuete. Los agentes de dispersión o suspensión que se pueden usar para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas o naturales, tales como tragacanto, alginato, arábica, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, gelatina, metil celulosa y polivinilpirrolidona.

Las composiciones para administración parenteral pueden incluir disolventes estériles acuosos o no acuosos, tales como agua, solución salina isotónica, solución de glucosa isotónica, solución tamponadora u otros disolventes usados convenientemente para la administración parenteral de agentes terapéuticamente activos. Una composición destinada a administración parenteral puede incluir también aditivos convencionales tales como estabilizantes, tampones o conservantes, por ejemplo, antioxidantes tales como el metilhidroxibenzoato o aditivos similares.

Las composiciones de la invención se pueden formular como sales farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento.

Se puede esterilizar una composición de la invención, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, por adición de agentes esterilizantes a la composición, por irradiación de la composición o calentando la composición. De forma alternativa, se pueden proporcionar los compuestos o composiciones de la presente invención como preparaciones sólidas estériles, por ejemplo, polvos liofilizados, que se disuelven fácilmente en disolvente estéril inmediatamente antes de su uso.

Una vez preparadas las composiciones farmacéuticas, se pueden colocar en un recipiente adecuado y etiquetarlas para el tratamiento de una afección indicada. Para la administración de una composición de la invención, este etiquetado incluiría la cantidad, la frecuencia y el método de administración.

Se puede proporcionar la composición como un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes rellenos con uno o más de los ingredientes de una composición farmacéutica de la invención para proporcionar un efecto beneficioso, en particular un efecto beneficioso mantenido. Pueden existir asociados a este/estos recipiente(s) diversos materiales escritos, tales como instrucciones de uso o un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule el etiquetado, la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, aviso que refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, uso o venta para administración a seres humanos.

Un compuesto o una composición farmacéutica de la invención se pueden proporcionar en forma de kit. El kit puede ser un envase que aloja un recipiente que contiene una composición de la invención y también aloja instrucciones para administrar la composición a un sujeto.

APLICACIONES

La invención contempla compuestos de fórmula I y composiciones que los comprenden para tratar una enfermedad divulgada en el presente documento, en particular, para evitar y/o mejorar la gravedad de la enfermedad, los síntomas de la enfermedad y/o la periodicidad de las recidivas de una enfermedad divulgada en el presente documento. La invención también contempla el tratamiento de enfermedades en mamíferos usando los compuestos, composiciones o tratamientos de la invención. La presente invención proporciona puede proporcionar en modos de realización una composición que comprende un compuesto que proporciona efector beneficiosos, incluidos una mayor solubilidad, estabilidad, eficacia, potencia y/o utilidad, en particular una mayor solubilidad y estabilidad.

Son necesarios compuestos novedosos y métodos para nuevas intervenciones terapéuticas para muchas áreas de la medicina y del tratamiento de enfermedades. Por ejemplo, las afecciones inflamatorias crónicas y agudas constituyen la base de enfermedades que afectan a todos los sistemas orgánicos, incluidas, pero sin limitación, asma, enfermedades inflamatorias agudas, enfermedades inflamatorias vasculares, inflamación crónica, aterosclerosis, angiopatía, miocarditis, nefritis, enfermedad de Crohn, artritis, diabetes de tipo I y II y vasculopatías asociadas. La incidencia de estas afecciones inflamatorias está aumentando y el gasto es grande. Por ejemplo, para una sola forma de enfermedad inflamatoria, la enfermedad de Alzheimer, se calcula que los costes directos (tales como los medicamentos, los honorarios de los médicos y el cuidado de personal de enfermería en casa) y los costes indirectos (pérdida de productividad de quienes padecen la enfermedad de Alzheimer y pérdida de productividad de

quienes cuidan de estos individuos) superan los cien mil millones de dólares al año.

Con referencia a los siguientes ejemplos y análisis relacionados, la presente invención proporciona compuestos para su uso en diversos métodos relativos a la modulación de la inflamación, la activación neuroglial o de rutas de fosforilación y/o nuevas vías terapéuticas relacionadas con ellos. Como se ilustra con más detalle en otros puntos del presente documento, tales métodos incluyen, pero sin limitación, el uso de los compuestos y composiciones de la presente invención, preferentemente de manera dependiente de la dosis, para inhibir de forma selectiva la actividad proteína cinasa, la respuesta de activación neuroglial, las respuestas relacionadas con el estrés oxidativo tales como la producción de óxido nítrico sintasa y la acumulación de óxido nítrico, la apoptosis y/o la muerte celular asociadas con la actividad proteína cinasa, y/o la respuestas de citocinas proinflamatorias tales como la producción de interleucina o factor de necrosis tumoral. Estos métodos pueden incluir la preparación y/o formulación de una composición con la posterior administración y/o suministro a células neurogliales activadas, tejido, cultivo o un sistema o medio fisiológico relacionado, administración/suministro en una dosis o a una concentración de composición suficiente para efectuar la regulación y/o inhibición deseadas, sin inhibir sustancialmente otras respuestas antiinflamatorias endógenas deseadas.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para la inhibición de la muerte de células neuronales. La muerte de células neuronales selectiva es un rasgo característico de la patología de una serie de enfermedades neurodegenerativas, incluidas la enfermedad de Alzheimer (EA) y el traumatismo cerebral y la apoplejía. Se pueden usar compuestos y composiciones de la presente invención seleccionados para reducir o inhibir la muerte celular inducida por A β y en particular para reducir o inhibir las proteína cinasas reguladas por calmodulina, tales como la proteína cinasa asociada con la muerte (DAPK).

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en métodos de inhibición de la producción de moléculas de señalización celular (por ejemplo, IL-1 β y TNF α).

La presente invención proporciona también compuestos que se pueden usar para reducir las cantidades de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF α o IL-1p) y/o 2) manteniendo niveles normales de proteínas postsinápticas (por ejemplo, PSD-95). En algunos modos de realización, la reducción de citocinas proinflamatorias reduce las citocinas a niveles que se encuentran en un individuo sano normal. En algunos modos de realización, se proporcionan los compuestos a un individuo que presenta características de una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer), de forma que el tratamiento con los compuestos reduce la producción de citocinas proinflamatorias anormalmente alta provocada por la enfermedad (por ejemplo, el aumento inducido por A β de las citocinas proinflamatorias).

En otro aspecto, se pueden usar compuestos y composiciones de la invención seleccionados para modular la muerte de células neuronales mediada por citocinas, en particular, para modular la generación de NO inducida por citocinas, la señalización de TNF α a través de la familia Fas/TNFR de receptores de muerte y/o DAPK, en la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos, y lesiones cerebrales y apoplejía. Las pruebas de la implicación de las citocinas proinflamatorias y el NO en la muerte de células neuronales se han revisado en Akiyama, H., et al., (2000) Neurobiol. Aging 21, 383-421; Prusiner, S.B. (2001) New Engl. J. Med. 344, 15 16-1526). En la muerte de células neuronales inducida por citocinas podría estar implicada la DAPK.

Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados para su uso en la inhibición de la muerte celular o la pérdida de tejido y la activación celular, además de las neuronas y la neuroglía del cerebro. Por ejemplo, la activación celular y el daño tisular son una característica de otras enfermedades tales como la lesión pulmonar aguda (LPA). La LPA debida a sepsis, traumatismos o ventilación mecánica se asocia con una alta mortalidad y morbilidad, si bien existen unos pocos tratamientos eficaces para el tratamiento de la LPA. La LPA es común durante la sepsis, que tiene por sí misma una mortalidad anual igual a la del infarto agudo de miocardio. La disfunción y la activación de células endoteliales (CE) y se ha implicado en las respuestas *in vivo* relacionadas con la LPA y se ha demostrado que las proteína cinasas de CE, tales como la cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK), son esenciales para la función de barrera y la activación de las CE. Del mismo modo, la respuesta del corazón al estrés y las lesiones agudas da lugar a lesiones agudas y crónicas en las que se han relacionado las rutas reguladas por fosforilación y la activación celular con la muerte celular y el daño tisular. Se ha implicado a la MLCK y enzimas relacionadas tales como la cinasa Rho en estos procesos y pueden ser objetivo para nuevos tratamientos. En consecuencia, se pueden usar compuestos de fórmula I para reducir las lesiones por hipoxia-isquemia, la lesión pulmonar aguda y/o la disfunción de células endoteliales en tejido pulmonar o vascular.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar en un sujeto una enfermedad que implique o caracterizada por la inflamación, en particular neuroinflamación. Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar en un sujeto una afección que implique inflamación, en particular neuroinflamación.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para inhibir o reducir la neuroinflamación, la activación de la neuroglía, las citocinas proinflamatorias, las enzimas relacionadas con el estrés oxidativo, las proteínas de fase aguda y/o los componentes de la cascada del complemento.

Las enfermedades asociadas con la neuroinflamación se pueden reducir o inhibir con un compuesto divulgado en el presente documento.

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método para evitar o inhibir la activación de proteína cinasas, en particular DAPK.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método para reducir o inhibir la actividad cinasa, la activación neuroglial, el daño celular neuronal y/o la muerte de células neuronales.

- 10 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en métodos de inhibición de la producción de moléculas de señalización celular (por ejemplo, IL-1 β y TNF α). Los compuestos de la presente invención se pueden coadministrar con otros tratamientos reconocidos para tratar enfermedades inflamatorias (por ejemplo, enfermedades neuroinflamatorias, en particular, la enfermedad de Alzheimer). Los compuestos (por ejemplo, los
- 15 compuestos enumerados en las figuras y tablas) se pueden usar para 1) reducir las cantidades de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF α o IL-1 β y/o 2) manteniendo niveles normales de proteínas postsinápticas (por ejemplo, PSD-95) para investigación, cribado de fármacos o fines terapéuticos. La reducción de citocinas proinflamatorias reducen las citocinas a niveles que se encuentran en un individuo sano normal. Se pueden proporcionar los compuestos a un individuo que presente características de una enfermedad inflamatoria (por
- 20 ejemplo, una enfermedad neuroinflamatoria, en particular, la enfermedad de Alzheimer), de forma que el tratamiento con los compuestos reduzca la producción de citocinas proinflamatorias anormalmente alta provocada por la enfermedad (por ejemplo, el aumento inducido por A β de las citocinas proinflamatorias).

- 25 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método para mejorar la progresión de una enfermedad u obtener una fase menos grave de una enfermedad en un sujeto que padece tal enfermedad (por ejemplo, una enfermedad neuroinflamatoria, en particular una enfermedad neurodegenerativa, más en particular, la enfermedad de Alzheimer).

- 30 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de retraso de la progresión de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad neuroinflamatoria, en particular una enfermedad neurodegenerativa, más en particular la enfermedad de Alzheimer).

- 35 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de aumento de la supervivencia de un sujeto que padece una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad neuroinflamatoria, en particular una enfermedad neurodegenerativa, más en particular la enfermedad de Alzheimer).

- 40 La invención tiene aplicaciones particulares en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurodegenerativa, en particular la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos de la invención se pueden utilizar en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer se puede tratar mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. Dicho tratamiento puede ser eficaz para retrasar los efectos degenerativos de la enfermedad de Alzheimer, incluidos específicamente, pero no exclusivamente, la neuroinflamación, el deterioro del sistema nervioso central, la pérdida de funciones mentales, la pérdida de memoria a corto plazo y la desorientación.

- 45 En un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, se puede proporcionar la composición que comprende un compuesto de la invención en una cantidad suficiente para invertir o inhibir la neuroinflamación, la activación de rutas de señalización implicadas en la inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), la producción de moléculas de señalización celular, la activación de la neuroglía o de respuestas y rutas de activación neuroglial, las citocinas o quimiocinas proinflamatorias (por ejemplo, interleucina (IL) o factor de necrosis tumoral (TNF), las respuestas
- 50 relacionadas con el estrés oxidativo tales como la producción de óxido nítrico sintasa y la acumulación de óxido nítrico, las proteínas de fase aguda, los componentes de la cascada del complemento, la actividad proteína cinasa (por ejemplo, actividad proteína cinasa asociada con la muerte), el daño celular en las neuronas y/o la muerte de células neuronales durante un periodo prolongado después de su administración.

- 55 En un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente que lo necesite, se puede administrar una composición que comprende un compuesto de la invención a un individuo en una dosis suficiente para invertir o inhibir la neuroinflamación, la activación de rutas de señalización implicadas en la inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), la producción de moléculas de señalización celular, la activación de la neuroglía o de respuestas y rutas de activación neuroglial, las citocinas o quimiocinas proinflamatorias (por ejemplo, interleucina (IL) o factor de necrosis tumoral (TNF), las respuestas relacionadas con el estrés oxidativo tales como la producción de óxido nítrico sintasa y la acumulación de óxido nítrico, las proteínas de fase aguda, los componentes de la cascada del complemento, la actividad proteína cinasa (por ejemplo, actividad proteína cinasa asociada con la muerte), el daño celular en las neuronas y/o la muerte de células neuronales durante un periodo prolongado después de su administración.

- 65 En un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, se puede administrar una composición que comprende un

compuesto de la invención a un mamífero en una cantidad siguiente para reducir la decadencia cognitiva durante un periodo prolongado después de su administración, tratando de este modo la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de la invención, después de su administración a un sujeto con síntomas de una enfermedad neurodegenerativa, en particular la enfermedad de Alzheimer, pueden producir uno o más efectos terapéuticos, en particular un efecto beneficioso, más en particular un efecto beneficioso mantenido. Un efecto beneficioso se demuestra por la disminución o la inhibición de uno o más de los siguientes: inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), activación de rutas de señalización implicadas en la inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), producción de moléculas de señalización celular, activación de la neuroglía o de respuestas y rutas de activación neuroglial, citocinas o quimiocinas proinflamatorias (por ejemplo, interleucina (IL) o factor de necrosis tumoral (TNF), respuestas relacionadas con el estrés oxidativo tales como la producción de óxido nítrico sintasa y la acumulación de óxido nítrico, proteínas de fase aguda, componentes de la cascada del complemento, actividad proteína cinasa (por ejemplo, actividad proteína cinasa asociada con la muerte), daño celular (por ejemplo, daño celular en las neuronas) y/o muerte celular (por ejemplo, muerte de células neuronales).

Cuando la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer, los efectos beneficiosos de un compuesto o composición de la invención se pueden manifestar como uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete ocho o todos de los siguientes, en particular cinco o más, más en particular 7 o más de los siguientes:

a) Una reducción de la actividad proteína cinasa (por ejemplo, DAPK), en particular al menos aproximadamente el 0,05 %, 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 %, 33 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de disminución de la actividad proteína cinasa.

b) Una reducción de la respuesta de activación neuroglial, en particular al menos aproximadamente el 0,05 %, 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 %, 33 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de reducción de la activación neuroglial.

c) Una reducción de la actividad neuroglial en el cerebro, con relación a los niveles determinados en ausencia de un compuesto de fórmula I en sujetos con síntomas de la enfermedad de Alzheimer. En particular, los compuestos inducen al menos aproximadamente un 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de reducción de la actividad neuroglial

d) Una reducción de las respuestas relacionadas con el estrés oxidativo (por ejemplo, la producción de óxido nítrico sintasa y/o la acumulación de óxido nítrico), en particular al menos aproximadamente el 0,05 %, 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 %, 33 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de reducción de las respuestas relacionadas con el estrés oxidativo, tales como la producción de óxido nítrico sintasa y la acumulación de óxido nítrico.

e) Una reducción de la apoptosis celular y/o la actividad proteína cinasa asociada con la muerte, en particular el 0,05 %, 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 %, 33 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de reducción de la apoptosis celular y/o la actividad proteína cinasa asociada con la muerte.

f) Una reducción de las respuestas de citocinas proinflamatorias, en particular aproximadamente el 0,05 %, 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 %, 33 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de reducción de las respuestas de citocinas proinflamatorias.

g) Una reducción de la producción de interleucina-1 β y/o factor de necrosis tumoral α , en particular el 0,05 %, 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 %, 33 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de reducción de la producción de interleucina-1 β y/o factor de necrosis tumoral α .

h) Una ralentización de la velocidad de progresión de la enfermedad en un sujeto con la enfermedad de Alzheimer.

i) Aumento de la supervivencia en un a sujeto con síntomas de la enfermedad de Alzheimer.

En aspectos en particular de la invención los efectos beneficiosos de los compuestos o composiciones de la invención se pueden manifestar como (a) y (b); (a), (b) y (c); de (a) a (d); de (a) a (e); de (a) a (f); de (a) a (g); de (a) a (h); o de (a) a (i).

Se pueden seleccionar compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención con efectos beneficiosos mantenidos. En un modo de realización, se proporciona una composición farmacéutica con efectos beneficiosos mantenidos estadísticamente significativos que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Se pueden usar compuestos de la presente invención en un método para tratar el deterioro cognitivo leve (DCL).

Se pueden usar compuestos de la presente invención en un método para invertir o inhibir la neuroinflamación, la

activación de rutas de señalización implicadas en la inflamación (por ejemplo, neuroinflamación), la producción de moléculas de señalización celular, la activación de la neuroglía o de respuestas y rutas de activación neuroglial, las citocinas o quimiocinas proinflamatorias (por ejemplo, interleucina (IL) o factor de necrosis tumoral (TNF), las respuestas relacionadas con el estrés oxidativo tales como la producción de óxido nítrico sintasa y la acumulación de óxido nítrico, las proteínas de fase aguda, los componentes de la cascada del complemento, la actividad proteínica (por ejemplo, actividad proteínica cinasa asociada con la muerte), el daño celular en las neuronas y/o la muerte de células neuronales tras la aparición de deficiencias cognitivas y la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer en un sujeto.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de prevención de una enfermedad divulgada en el presente documento en un sujeto con predisposición genética a tal enfermedad

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de mejora de la memoria de un sujeto sano o de la memoria de un sujeto con memoria deteriorada por la edad.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método para mejorar la memoria, especialmente la memoria a corto plazo y otras disfunciones mentales asociadas con el proceso de envejecimiento.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método proporcionado para tratar a un mamífero que necesite mejorar su memoria, en el que el mamífero no tienen ninguna enfermedad, trastorno, achaque o dolencia diagnosticados que se sepa que deterioran o reducen de otro modo la memoria.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de mejora de la esperanza de vida de un sujeto que padece la enfermedad de Alzheimer.

La mayor eficacia y potencia de un tratamiento puede mejorar la proporción terapéutica del tratamiento, reduciendo los efectos secundarios adversos y la toxicidad. Los métodos también pueden mejorar las enfermedades de larga duración incluso cuando el tratamiento comienza mucho después de la aparición de los síntomas.

Las composiciones descritas en el presente documento están indicadas como agentes terapéuticos solas o junto con otros agentes terapéuticos u otras formas de tratamiento. Se pueden combinar o formular con uno o más tratamientos o agentes usados para tratar una afección descrita en el presente documento. Las composiciones de la invención se pueden administrar de forma concurrente, por separado o secuencialmente con otros agentes terapéuticos o tratamientos. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I se pueden coadministrar con uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluidos, sin limitación, inhibidores de beta-secretasas, inhibidores de alfa-secretasas e inhibidores de epsilon-secretasas, agentes que se usan para el tratamiento de complicaciones derivadas de o asociadas con una enfermedad, o medicamentos generales que tratan o evitan efectos secundarios.

La invención también contempla el uso de una composición que comprende al menos un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad divulgada en el presente documento. En un modo de realización, la invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para proporcionar efectos terapéuticos, en particular efectos beneficiosos, más en particular efectos beneficiosos mantenidos, en el tratamiento de un trastorno o enfermedad. En otro modo de realización más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento prolongado o mantenido de una enfermedad.

ADMINISTRACIÓN

Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden administrar por cualquier medio que produzca el contacto del/de los agente(s) activo(s) con los sitios del acción del agente en el organismo de un sujeto o paciente para producir un efecto terapéutico, en particular un efecto beneficioso, en particular un efecto beneficioso mantenido. Los ingredientes activos se pueden administrar de forma simultánea o secuencial y en cualquier orden en diferentes puntos en el tiempo para proporcionar los efectos beneficiosos deseados. Un compuesto y composición de la invención se pueden formular para liberación mantenida, para administrarlos local o sistémicamente. Forma parte de las competencias de un médico o veterinario experto seleccionar una forma y vía de administración que optimice los efectos de las composiciones de la presente invención para proporcionar efectos terapéuticos, en particular efectos beneficiosos, más en particular efectos beneficiosos mantenidos.

Las composiciones se pueden administrar en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación mantenida o programada), pastillas, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar en formas intravenosas (en embolada o infusión), intraperitoneales, subcutáneas o intramusculares, todas usando formas farmacéuticas bien conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas. Las composiciones de la invención se pueden administrar por vía intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante una vía transdérmica, por ejemplo, usando parches transdérmicos convencionales para la piel. Un protocolo de dosificación para una administración usando un sistema de suministro transdérmico puede ser continuo, en lugar de intermitente a lo largo

de la pauta posológica. También se puede usar una formulación de liberación mantenida para los agentes terapéuticos.

La cantidad de un tratamiento de la invención que será eficaz para el tratamiento de un trastorno o enfermedad concretos para proporcionar efectos, en particular efectos beneficiosos, más en particular efectos beneficiosos mantenidos, dependerá de la naturaleza de la afección o trastorno, y se puede determinar por técnicas clínicas estándar. La dosis precisa que se debe emplear en la formulación también dependerá de la vía de administración y la gravedad de la enfermedad, y se debería decidir de acuerdo con el criterio del facultativo y las circunstancias de cada paciente.

Por tanto, la pauta posológica de la invención variará en función de factores conocidos tales como las características farmacodinámicas de los agentes y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, estado clínico y peso del paciente, la naturaleza y grado de los síntomas, el tipo de tratamiento concurrente, la frecuencia de tratamiento, la vía de administración, la función renal y hepática del paciente el efecto deseado.

Los intervalos de dosificación adecuados para la administración se seleccionan en particular para proporcionar efectos terapéuticos, en particular efectos beneficiosos, más en particular efectos beneficiosos mantenidos. En general, un intervalo de dosificación es eficaz para desencadenar las respuestas biológicas deseadas. En general, los intervalos de dosificación son de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 g por kg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1 g por kg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg por kg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por kg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg por kg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg por kg, o de aproximadamente 30 mg a 70 mg por kg de peso de un sujeto.

Una composición de la invención puede comprender una dosificación unitaria de al menos un compuesto de la invención para proporcionar efectos beneficiosos. Una "dosificación unitaria" o "unidad de dosificación" se refiere a una dosis unitaria, es decir, individual, que se puede administrar a un paciente y que se puede manipular y envasar fácilmente, permaneciendo como una dosis unitaria física y químicamente estable que comprende los agentes activos como tal o en una mezcla con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos.

Se puede tratar a un sujeto con un compuesto de fórmula I o composición o formulación del mismo sustancialmente con cualquier pauta deseada. Una composición de la invención se puede administrar una o más veces al día, en particular 1 o 2 veces al día, una vez a la semana, una vez al mes o de forma continua. Sin embargo, se puede tratar a un sujeto con menor frecuencia, tal como en días alternos o una vez a la semana, o con mayor frecuencia. Un compuesto, composición o formulación de la invención se puede administrar a un sujeto durante aproximadamente o al menos aproximadamente 1 semana, de 2 semanas a 4 semanas, de 2 semanas a 6 semanas, de 2 semanas a 8 semanas, de 2 semanas a 10 semanas, de 2 semanas a 12 semanas, de 2 semanas a 14 semanas, de 2 semanas a 16 semanas, de 2 semanas a 6 meses, de 2 semanas a 12 meses, de 2 semanas a 18 meses o de 2 semanas a 24 meses, de forma periódica o continua.

Se describirá la invención con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no se pretende que limiten la invención en modo alguno. Los ejemplos o compuestos en las tablas que no estén cubiertos por las reivindicaciones no se engloban en la invención.

Ejemplos

EJEMPLO 1. MATERIALES Y MÉTODOS GENERALES

Química sintética. Todos los reactivos y disolventes se usaron como se compraron, sin purificación adicional. Las síntesis se realizaron usando variaciones de métodos establecidos y esquemas sintéticos en paralelo. Brevemente, la diversificación de la posición 3 del anillo de piridazina se realizó por reacción de un precursor de piridazina halogenado común. Para los compuestos usado en este informe, se agitó una mezcla de 0,01 mol de cloropiridazina sustituida, 0,05 mol de piperazina sustituida y 0,01 mol de clorhidrato de amonio en 30 ml de 1-BuOH a 130 °C durante 48 h. Se retiró el disolvente a presión reducida. Después, se extrajo el residuo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. A la retirada del disolvente le siguió la recristalización en etanol al 95 %.

La aminación de 3-cloro-6-fenilpiridazina por 2-(piperazin-1-il)pirimidina (figura 1 2) dio lugar fácilmente a 2-(4-(6-fenilpiridazin-3-il)piperazin-1-il)pirimidina (MW01-3-183WH): Cristales amarillo claro, rendimiento del 96,4 %; HPLC: 97,4 % de pureza; EMAR calculado 318,1587, hallado 318,1579; RMN de ¹H (CDCl₃): 5,8356 (d, J=4,5, 2H), 8,011(d, J=7,5, 1H), 7,692 (d, J=9,5, 1H), 7,468 (t, J=6,0, 2H), 7,417 (d, J=7,5, 1H), 7,047 (d, J=9,5, 1H), 6,546 (t, J=4,5, 1H), 4,013 (t, J=5,0, 4H), 3,826 (t, J=5,0, 4H).

Se llevó a cabo un seguimiento de las reacciones por HPLC analítica (Rainin Instruments System Woburn, MA), realizada en una columna CIS en fase inversa (25 cm x 4,6 mm, 5 urn, Supelco, Bellefonte, PA) con dos longitudes

de onda de UV diferentes ($X=260$ nm y $X=220$ nm o 300 nm). Los eluyentes fueron (A): TFA al 0,1 % (v/v) en agua y (B) acetonitrilo/agua con un contenido del 0,08 % en TFA al 80 % (v/v). Se usó un gradiente lineal de 100/0 a 0/100 AB durante 34 min a 1 ml/min. Los espectros de RMN de 1H se obtuvieron usando un espectrómetro Varian INOVA (500 MHz). Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en un espectrómetro de masas VG70-250SE.

Ensayos de cultivo celular. Se cultivaron células microgliales de ratón BV-2 (5×10^3 células/pocillo en una placa de 48 pocillos) y se trataron durante 16 h con el lipopolisacárido de estímulo activador neuroglial estándar (LPS, de *Salmonella typhimurium*; concentración final de 100 ng/ml) en presencia o en ausencia de compuestos de aminopiridazina, como se describe anteriormente [4,17]. Se determinaron los niveles de EL-1/3 y TNF α en lisados celulares por detección electroquimioluminiscente en un kit Meso-Scale Discovery (MSD), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Ensayos *in vivo*. Se realizaron infusiones de A β -42 y se trataron ratones C57B1/6 con MW01-2-151WH como se describe anteriormente [5]. Brevemente, se infundió ICV A/31-42 oligomérica durante 28 días con una bomba micro-osmótica. En el día 21 después de la operación y continuando durante 14 días más, se inyectó a los ratones por vía intraperitoneal una vez al día un compuesto de prueba (2,5 mg/kg por día) o control de disolvente (DMSO al 10 % en solución salina). En el día 60 después de la operación, se perfundieron y sacrificaron los ratones, y se midieron los criterios de valoración del hipocampo como se describe anteriormente [5]. Los ensayos de criterios de valoración incluían la detección inmunohistoquímica de astrocitos y microglía activados por proteína ácida fibrilar neuroglial (GFAP) y tinción F4/80, la medida de los niveles de las citocinas proinflamatorias IL-1 β , TNF α , y S100B por ELISA y la determinación del daño sináptico por análisis de los niveles de proteína 95 de densidad postsináptica (PSD-95).

Ensayos de incorporación cerebral. Se administró MW01-2-151WH a ratones (25-30 g) por sonda nasogástrica usando 2,5 mg/kg de compuesto en vehículo de carboximetilcelulosa al 0,5 %. En diversos momentos (0-60 min) después de la administración, se sacrificaron los ratones, se extrajo la sangre por punción cardíaca se extirparon de inmediato los cerebros, se pesaron, se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C hasta someterlos a ensayo. El tejido cerebral se homogeneizó en 1,5 ml de ácido perclórico 0,1 M. Después de la centrifugación ($12.000 \times g$ durante 10 min), se neutralizó el sobrenadante con NaOH 1 M y después se extrajo tres veces con 2 ml de diclorometano por centrifugación a $3.000 \times g$ durante 5 min. Se agruparon las fases orgánicas de las tres extracciones sucesivas y después se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. Se reconstituyó la muestra desecada en 100 μ l de fase móvil de HPLC (acetonitrilo al 80 %, ácido fórmico al 0,08 %, H $_2$ O al 20 %) y se inyectaron 20 μ l del material reconstituido en el sistema de HPLC. El sistema de HPLC para la detección de MW01-2-151 WH era una columna CIS de 5 μ m Luna, de 250 mm x 2 mm de diámetro interno junto con una columna de guarda (Phenomenex, Torrance, CA, EE.UU.), con el disolvente de HPLC administrado a 0,2 ml/min (Dionex, bomba modelo P680) y el seguimiento de la absorbancia a 282 nm (Dionex, detector modelo UVD 170U). En estas condiciones experimentales, el tiempo de retención del compuesto de prueba era de 15,3 min. Se preparó una curva de calibrado del compuesto de prueba mediante la adición de concentraciones crecientes del compuesto a tejido cerebral de ratones sin tratar y extrayendo después los cerebros y realizando análisis de HPLC como se describe anteriormente. El área bajo la curva aumentaba linealmente con la concentración del compuesto a lo largo del intervalo de concentraciones estudiadas, con un coeficiente de correlación de 0,99. En las condiciones experimentales, se extrajo el compuesto de forma reproducible, con recuperaciones medias del 29 ± 2 %.

Se administró una dosis graduada de vehículo de ensayos de toxicidad aguda (DMSO al 30 %) o de compuesto de prueba (3,1, 12,5 o 50 mg/kg) en carboximetilcelulosa al 0,5 % por sonda nasogástrica una vez al día durante 3 días. En el 4º día, se anestesiaron los ratones con pentobarbital, se intubaron y se les inflaron los pulmones con una jeringuilla que contenía aire. Se perfundieron los ratones a través del ventrículo derecho y se extirparon los pulmones, el hígado y los riñones y se fijaron en paraformaldehído al 4 % para su análisis histológico. Se prepararon secciones teñidas con hematoxilina y eosina incluidas en parafina de cada órgano por técnicas estándar. Un anatomopatólogo que desconocía los grupos de tratamiento realizó una evaluación microscópica del tejido para determinar las lesiones.

Resultados

MW01-3-183WH suprimía la producción tanto de IL-1 β como de TNF α de manera dependiente de la concentración (figura 2). Como se muestra en la figura 2 A y B, se midió la inhibición dependiente de la concentración de la producción de citocinas proinflamatorias por MW01-3-183WH en células BV-2 tratadas con LPS (100 ng/ml) en ausencia o presencia de concentraciones crecientes de MW01-3-183WH durante 16 h con niveles de IL-1 β y TNF α en lisados celulares mediante el ensayo de detección electroquimioluminiscente Meso-Scale Discovery (véase, ejemplo 1, materiales y métodos). Los datos son la media $\pm$ EEM de determinaciones por triplicado.

La figura 3 ilustra que MW01-5-188WH es un inhibidor dependiente de la concentración y selectivo de la producción de citocinas proinflamatorias por la neuroglía activada y que no provoca lesiones hepáticas después de su administración oral crónica. Como se muestra en la figura 3, la inhibición dependiente de la concentración por MW01-5-188WH de la inducción por LPS aumenta en los niveles de (A) IL-1 β y (B) TNF α por la línea celular microglial BV2. (C) La acumulación del metabolito NO, nitrito, no se inhibió a concentraciones de hasta 33 μ M.

MW01-5-188WH (188) no suprime la producción de iNOS, COX-2 o apoE en neuroglía activada, como demuestran las transferencias de bandas Western para (D) iNOS, (E) COX-2 y (F) apoE de cultivos de neuroglía. Los cultivos se trataron con tampón de control, C, o se activaron en ausencia, A, o en presencia, A+188, de MW01-5-188WH 7,5 μ M. La administración oral diaria de MW01-5-188WH no provoca lesiones hepáticas (G). Se administró a los ratones diluyente o MW01-5-188WH (2,5 mg/kg/día) durante 2 semanas, después se tiñeron las secciones de hígado con hematoxilina y eosina. Barra = 125 μ m. La figura 4 ilustra que la administración oral de MW01-5-188WH suprime la neuroinflamación inducida por A β humana en el hipocampo de ratón en ausencia de un efecto detectable sobre el número de neuronas marcadas con nitrotirosina o sobre el depósito de placas amiloides. La administración oral de MW01-5-188WH suprime la neuroinflamación inducida por A β humana en el hipocampo de ratón en ausencia de un efecto detectable sobre el número de neuronas marcadas con nitrotirosina o sobre el depósito de placas amiloides. Se muestra un esquema del modelo experimental. La administración oral diaria (2,5 mg/kg) de MW01-5-188WH (tratados con 188) durante 2 semanas da lugar a una supresión significativa del aumento inducido por A β humana de los niveles de (A) IL-1 β , (B) TNF α y (C) S100B en extractos de hipocampo (n= 10 ratones/grupo). El tratamiento con MW01-5-188WH también redujo el número de (D) astrocitos activados positivos para GFAP y (E) microglía positiva para F4/80 en el hipocampo. (F) El tratamiento con MW01-5-188WH (tratados con 188) no modifica el perfil de las neuronas teñidas con nitrotirosina, un indicador de lesiones relacionadas con el estrés oxidativo. Se muestran micrografías representativas de las secciones de hipocampo teñidas para neuronas positivas para nitrotirosina, de ratones infundidos con vehículo, ratones infundidos con A β (sin tratamiento) y ratones infundidos con A β a los que se les administra por vía oral MW01-5-188WH (tratados con 188). Barras = 25 μ m. El número (G) de placas amiloides o la superficie ocupada por las placas amiloides (H) no se ven alterados por el tratamiento con MW01-5-188WH. La cuantificación de la carga amiloide de todos los ratones (n=5/grupo) se realizó por determinación de la carga amiloide. Los datos son la media $\pm$ EEM. Significativamente diferentes de los infundidos con A β : *p<0,05, **p<0,01. La figura 5 ilustra que la administración oral de MW01-5-188WH atenúa la disfunción sináptica en el hipocampo y las deficiencias comportamentales relacionadas con el hipocampo. La administración de MW01-5-188WH atenuó significativamente la pérdida de sinaptofisina y PSD-95 y la deficiencia comportamental en el laberinto Y. La administración oral de MW01-5-188WH atenúa la disfunción sináptica en el hipocampo y las deficiencias comportamentales relacionadas con el hipocampo. En la figura 5 se muestra un esquema del modelo experimental. La administración de MW01-5-188WH atenuó significativamente la pérdida de sinaptofisina y PSD-95 y la deficiencia comportamental en el laberinto Y. Se midieron los niveles de (A) la proteína presináptica sinaptofisina y (B) la proteína postsináptica PSD-95 en extractos de hipocampo de ratones infundidos con vehículo (control), ratones infundidos con A β (sin tratamiento) y ratones infundidos con A β a los que se les administró MW01-5-188WH (tratados con 188) a 2,5 mg/kg por sonda nasogástrica una vez al día durante 2 semanas. (C) Se midió la alternancia espontánea de los ratones en el laberinto Y, una tarea de aprendizaje espacial dependiente del hipocampo, durante 10 días a lo largo de la 7ª y 8ª semana después del inicio de la infusión de A β . Los datos son la media $\pm$ EEM de n= 5 o 10 por grupo. Significativamente diferentes de los infundidos con A β (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001).

Se descubrió que MW01-2-151SRM suprimía la IL-1 β de manera dependiente de la concentración. Los niveles inmunorreactivos de la proteína ácida fibrilar neuroglial (GFAP), un marcador de astrocitos activados, estaban aumentados en los ratones infundidos con A β (sin tratamiento) en comparación con los ratones infundidos con vehículo (control). El aumento de los niveles de GFAP en los infundidos con A β se suprimió con la administración de MW01-2-151SRM. MW01-2-151SRM también bloqueó el aumento inducido por A β de las citocinas proinflamatorias IL-1 β , TNF- α y S100B y la pérdida inducida por A β de la proteína presináptica sinaptofisina y la proteína de densidad postsináptica PSD-95. Estos resultados son consistentes con los resultados del ensayo basado en células. (Véanse las figuras 6 y 7.)

EJEMPLO 2. ENSAYOS DE TOXICIDAD AGUDA Y CRÓNICA

La toxicidad hepática es una consideración inicial especialmente importante para los compuestos administrados por vía oral, ya que el hígado es el sitio principal de metabolismo inicial de los fármacos y es esencial para el metabolismo general y la homeostasis de un animal. Las lesiones hepáticas son también un componente de las lesiones tisulares idiopáticas observadas en determinados fármacos administrados de forma crónica. Por lo tanto, es importante realizar evaluaciones iniciales de la toxicidad hepática después de la administración oral de compuestos a los ratones.

Métodos:

Un enfoque estándar es probar los compuestos en dos ensayos de toxicidad inicial *in vivo*: un modelo agudo de dosis creciente y una pauta crónica de dosis terapéuticas. Para los ensayos de toxicidad aguda de dosis crecientes, se administra a los ratones (5 por grupo experimental) compuesto o vehículo en carboximetilcelulosa al 0,5 % (de forma alternativa, se puede usar aceite de ricino o aceite de sésamo) por sonda nasogástrica una vez al día durante 3 días. Las dosis de compuesto estándar son de 3,1, 12,5 y 50 mg/kg; la dosis más alta es 20X una dosis terapéutica. En el 4º día, se sacrificaron los ratones y se les extirpó el hígado y se fijó para su análisis histológico. Dos individuos que desconocen los grupos de tratamiento analizan al microscopio secciones de tejido hepático teñidas con hematoxilina y eosina (H-E) incluidas en parafina para determinar las lesiones. Se aplica un sistema

semicuantitativo de puntuación histológica desde 0 (el mejor) hasta 9 (el peor) que tiene en cuenta rasgos estructurales (fibrosis de normal a extensa), rasgos celulares (edema de normal a extenso y necrosis generalizada) y el grado de infiltrado inflamatorio (infiltrado de normal a extenso). Para cada ensayo de toxicidad aguda, son necesarios 15 mg de compuesto.

Para los ensayos de toxicidad crónica de dosis terapéuticas, se administra a los ratones (5 por grupo experimental) compuesto o vehículo en carboximetilcelulosa al 0,5 % por sonda nasogástrica una vez al día durante 2 semanas a una dosis terapéutica de 2,5 mg/kg/día. Después de dos semanas de tratamiento, se sacrificaron los ratones y se analiza la toxicidad hepática como se describe anteriormente. Para cada ensayo de toxicidad crónica, son necesarios 5 mg de compuesto.

Resultados:

Se ha probado MW01-5-188WH en el ensayo de toxicidad aguda de dosis crecientes y en el ensayo crónico de dosis terapéuticas. No se observaron pruebas histológicas de toxicidad tisular a las dosis más bajas, pero se observó algo de vacuolización a la dosis de 50 mg/kg.

Se ha probado MW01-2-151SRM en el ensayo crónico de dosis terapéuticas. No se observaron pruebas histológicas de toxicidad tisular; no se observaron diferencias en la histología de los hígados de ratones tratados con vehículo o con compuesto. Actualmente se está probando este compuesto en el ensayo agudo de dosis crecientes.

Se ha probado MW01-6-189WH en el ensayo crónico de dosis terapéuticas. No se observaron pruebas histológicas de toxicidad tisular; no se observaron diferencias en la histología de los hígados de ratones tratados con vehículo o con compuesto. Se está probando este compuesto en el ensayo agudo de dosis crecientes.

EJEMPLO 3. ENSAYOS DE INHIBICIÓN DEL CANAL HERG Y ENSAYOS DE INTERVALO CARDÍACO QT

Se han cribado los compuestos por su inhibición y unión al canal iónico de potasio hERG (éter a go-go humano) con el fin de eliminar pronto en el proceso cualquier compuesto con alto potencial para inducir la prolongación del intervalo cardíaco QT en estudios posteriores debido a toxicidades desviadas del objetivo. El canal hERG conduce rápidamente corrientes activadoras de potasio rectificadoras retardadas que contribuyen de forma crucial a la repolarización cardíaca. Las mutaciones en el gen del canal hERG y el bloqueo inducido por fármacos de las corrientes se han relacionado con la repolarización retardada de los potenciales de acción, lo que da lugar a un intervalo QT prolongado (Finlayson et al., 2004; Recanatini et al., 2005; Roden, 2004). La prolongación QT se considera un factor de riesgo significativo contra la seguridad cardíaca de fármacos nuevos. Por lo tanto, la consideración temprana de la seguridad cardíaca en el proceso de desarrollo al probar la inhibición del canal hERG proporciona un medio eficaz y predictivo para evaluar los posibles inconvenientes de seguridad cardíaca del compuesto. Además, la FDA (EE.UU.) está pensando en incorporarlo como criterio de aprobación en el futuro y tiene recomendaciones específicas en este momento. Los ensayos realizados hasta la fecha los ha hecho un servicio comercial (MDS PharmaService).

El ensayo inicial es un ensayo de unión a radioligando que prueba la capacidad del compuesto de prueba para competir con ^3H -astemizol (un patrón de referencia que se une a canales de hERG con afinidad nM) por la unión a canales hERG recombinantes expresados de forma estable en células HEK-293 humanas. Se escogió esta línea celular porque es de origen humano, se ha caracterizado por completo con relación a la farmacología y la electrofisiología de hERG y presenta las características esperadas de corriente I_{Kr} , así como las sensibilidades farmacológicas esperadas, y es fácil de mantener en cultivo (Zhou et al., 1998). Se ensaya una sola concentración (10 μM) de compuesto de prueba se calcula el % de inhibición de la unión de ^3H -astemizol. En general, se prueba adicionalmente cualquier compuesto que muestre >50 % de inhibición en el ensayo de actividad del canal hERG. Esto es habitual para cribados de rendimiento intermedio, pero no se recomienda en el documento de la FDA y tiende a dar falsos positivos, como demuestran los resultados de los que se informa a continuación.

El ensayo de inhibición de la actividad del canal hERG proporciona datos electrofisiológicos de células completas sobre los efectos del compuesto en la función del canal hERG K^+ . En general, se considera que la metodología de pinzamiento zonal de membrana de células completas es la determinación de referencia de la actividad de canales iónicos, en lugar de medir simplemente la unión al canal. El procedimiento de prueba estándar es usar de 3 a 5 concentraciones de compuesto a diluciones logarítmicas con cada concentración probada por triplicado (tres células). Esto permite un equilibrio entre lograr una medida razonablemente precisa de la IC50 frente a un amplio intervalo de concentraciones y la reducción del desgaste celular que se produciría con duraciones del experimento más prolongadas. Después de completar los procedimientos de respuesta a dosis del compuesto, se aplica como control positivo un inhibidor del canal hERG conocido, tal como es astemizol.

Los compuestos que presentan inhibición de la actividad del canal hERG se verifican como positivos (el ensayo de actividad del canal hERG puede dar falsos positivos y falsos negativos) realizando pruebas *in vivo* para la prolongación del intervalo cardíaco QT. Los estudios de intervalo QT se realizando evaluando los efectos de los compuestos sobre el intervalo QT en electrocardiogramas de derivación I medidos en cobayas anestesiadas

(Hirohashi et al., 1991), una de las especies recomendadas en el libro blanco de la FDA. Se administra vehículo o compuesto por vía oral a 15 mg/kg (volumen de dosificación de 10 ml/kg) a grupos de cobayas macho (con un peso de 330-350 g), con 5 animales por grupo. Esta dosis corresponde aproximadamente a 20 veces la dosis terapéutica, teniendo en cuenta el área de superficie corporal de los animales. Se miden el ritmo cardíaco, la tensión arterial y los intervalos QT al inicio y 15, 30, 45 y 60 min después de la administración del compuesto. El Sotalol administrado iv a 0,3 mg/kg sirve como el compuesto de control positivo. Se corrigen los intervalos QT para cambios en el ritmo cardíaco usando las fórmulas de Bazett y Fridericia. Cualquier aumento de los valores de los intervalos QT con respecto a los iniciales que supere el límite de confianza del 95 % superior de los cambios medios en el punto temporal correspondiente en el grupo de control tratado con vehículo en dos momentos de observación consecutivos indica una prolongación significativa del intervalo QT en los animales tratados individualmente. Estas pruebas funcionales de descubrimiento precoz proporcionan un método rápido y eficaz en cuanto al coste para anticiparse mejor y eliminar compuestos que pueden tener un potencial adverso de prolongación de QT en seres humanos.

15 Cálculos de la cantidad de compuesto necesario:

Ensayo de unión competitiva: 1-2 mg

Ensayo de pinzamiento zonal de membrana: 1-2 mg

Ensayo de intervalo QT: 5 mg/animal/dosis = 25 mg por ensayo a una dosis de 15 mg/kg

Debido a que los ensayos de actividad *ex vivo* están sujetos a falsos positivos y negativos, se considera mejor completar estudios de ensayo de intervalo QT *in vivo* siguiendo las directrices del informe de posición de la FDA.

Resultados:

Ensayo de inhibición competitiva:

Se probaron MW01-5-188WH, MW01-2-151SRM y MW01-6-127WH a una concentración de 10 µM.

MW01-5-188WH mostró una inhibición del 91 % a 10 µM. MW01-2-151SRM y MW01-6-127WH fueron negativos, mostrando sólo el 8 % y el 19 % de inhibición, respectivamente.

Ensayo de inhibición de pinzamiento zonal de membrana:

Se probaron MW01-2-151SRM y MW01-6-189WH a tres concentraciones (0,1, 1, 10 µM). Estos compuestos mostraron una inhibición mínima, con valores de CI_{50} de 4,81 µM para MW01-6-189WH y 9,21 µM para MW01-2-151SRM.

Ensayo de prolongación de intervalo cardíaco QT:

Se administraron MW01-5-188WH y MW01-2-151SRM por vía oral a 15 mg/kg a 5 cobayas (330-350 g de peso). Los intervalos QT se obtuvieron antes de iniciar el tratamiento y 15 min, 30 min, 45 min y 60 min después de la administración del compuesto. Ningún compuesto aumentó el intervalo cardíaco QT por encima de la media + 2DE de los valores correspondientes en el grupo de control con vehículo. Tampoco se observaron efectos significativos sobre la tensión arterial media o el ritmo cardíaco después de la administración del compuesto.

EJEMPLO 4. PREPARACIÓN DE 2-(4-(6-FENILPIRIDAZIN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIMIDINA (MW01-3-183WH) (ÚNICAMENTE POR REFERENCIA)

La figura 1 representa un esquema sintético para la preparación de 2-(4-(6-fenilpiridazin-3-il)piperazin-1-il)pirimidina (MW01-3-183WH). Reactivo y condición: (a) 1-BuOH, NH_4Cl , y 2-(piperazin-1-il)pirimidina. Se preparó una mezcla de reacción típica que comprendía aproximadamente 0,01 mol de 3-cloro-6-fenilpiridazina por 2-(piperazin-1-il)pirimidina, aproximadamente 0,05 mol de 2-(piperazin-1-il)pirimidina y aproximadamente 0,01 mol de clorhidrato de amonio en aproximadamente 15 ml de 1-BuOH. Se agitó la mezcla a aproximadamente 130 °C durante aproximadamente 48 h y después se retiró el disolvente a presión reducida. Después, se extrajo el residuo restante con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La retirada del disolvente seguida de recristalización en etanol al 95 % proporcionó cristales amarillo claro, rendimiento del 96,4 %; HPLC: pureza del 97,4 %; EMAR calculado 318,1587, hallado 318,1579; RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 8,356 (d, J=4,5, 2H), 8,011 (d, J=7,5, 1H), 7,692 (d, J=9,5, 1H), 7,468 (t, J=6,0, 2H), 7,417 (d, J=7,5, 1H), 7,047 (d, J=9,5, 1H), 6,546 (t, J=4,5, 1H), 4,013 (t, J=5,0, 4H), 3,826 (t, J=5,0, 4H).

EJEMPLO 5. ACTIVIDAD BIOLÓGICA, ESTABILIDAD METABÓLICA Y TOXICIDAD DEL LA 4-METIL-6-FENIL-3-(4-PIRIMIDIN-2-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZINA (W01-2-151SRM) (ÚNICAMENTE POR REFERENCIA)

Como se muestra en las figuras 6A-D y 7 A-G, se investigó la actividad biológica de MW01-2-151SRM usando los ensayos descritos en el presente documento para la actividad biológica de los compuestos. El compuesto se administró por vía oral y se dirigió a respuestas de la neuroglía para proteger contra la neurodegeneración, pero no suprimió los mismos criterios de valoración de respuesta inflamatoria fuera del cerebro. El compuesto era un supresor selectivo de respuestas de la neuroglía activada, especialmente clave para respuestas proinflamatorias que se han relacionado con la patología de la EA. También demostró eficacia en el modelo de ratón de neuroinflamación y lesiones neuronales inducidos por A β humana como demuestran los ensayos de la figura 7 A-G.

Se demostró la estabilidad de MW01-2-151SRM en microsomas, como se muestra en las figuras 47 y 48, para MW01-2-151SRM. La estabilidad de MW01-5-188WH (1 μ M) en una incubación estándar con microsomas de hígado de rata (BD Biosciences) y un sistema de regeneración de NADPH se realizaron a 37 °C las veces mostradas. Se detuvieron las reacciones con acetonitrilo y se centrifugó la mezcla de reacción a 16.000 x g durante 10 min. Se analizaron 10 μ l del sobrenadante por HPLC calibrada para cuantificar el porcentaje de la cantidad inicial de MW01-2-151SRM restante después de la incubación. El sistema de HPLC (Dionex Corp., Sunnyvale, CA) incluye una bomba Dionex P480, una columna C18 Luna de Phenomenex (250 x 2,0 mm, 5 μ m) con una columna de guarda (Phenomenex, Torrance, CA) y un detector ultravioleta (UV) Dionex UVD340U. La fase móvil consistía en ácido fórmico al 0,1 % como reactivo A y ácido fórmico/agua al 0,08 % en acetonitrilo al 80 % como reactivo B, a un caudal de 0,2 ml por minuto. El gradiente consistía en los siguientes cambios en el gradiente de elución isocrático y lineal del reactivo B: isocrático al 60 % desde el min 0 al 5, del 60 % al 90 % del min 5 al 39, isocrático al 90 % hasta el min 44. Se realizó la cuantificación de los picos basada en la absorción medida a 260 nm con relación a una curva de calibrado obtenida usando mediante el uso de diluciones seriadas de MW01-2-151SRM.

Se investigó la toxicidad hepática después de la administración crónica *in vivo* de MW01-2-151SRM, véase la figura 47 A. A los ratones se les administró por sonda nasogástrica MW01-2-151SRM (2,5 mg/kg/día) o diluyente (DMSO al 10 %) en una suspensión de carboximetilcelulosa al 0,5 % (p/v) una vez al día durante dos semanas. Se anestesiaron y sacrificaron los ratones. Se extirparon los hígados, se fijaron en paraformaldehído al 4 % (v/v) y se incluyeron en parafina para su análisis histológico. Para evaluar la toxicidad histológica, se tiñeron secciones de hígado de 4 μ m con hematoxilina y eosina. Dos observadores independientes que desconocían los grupos de tratamiento realizaron una evaluación microscópica del tejido para determinar las lesiones.

EJEMPLO 6. PREPARACIÓN DE N-(CICLOPROPILMETIL)-6-FENIL-4-(PIRIDIN-4-IL)PIRIDAZIN-3-AMINA (MW01-7-084WH). (ÚNICAMENTE POR REFERENCIA)

En la figura 8 se representa un esquema sintético para la preparación de N-(ciclopropilmetil)-6-fenil-4-(piridin-4-il)piridazin-3-amina (MW01-7-084WH) y la síntesis se llevó a cabo como se describe en el presente documento.

4-cloro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (MW01-6-093WH)

Se sintetizó 4-cloro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona de acuerdo con el procedimiento descrito por Coudert, P. [18].

4-cloro-2-(metoximetil)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (MW01-7-053WH)

Se agitó una mezcla de cloropiridazinona 1 (25,5 g, 0,12 mol), 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,20 g) e i-Pr2NEt (26,7g, 0,21 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (300 ml) a 0 °C (baño de hielo) durante 30 min. Se añadió cloruro de metoximetilo (25 g, 0,31 mol) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente hasta que se completó. Después, se retiró el disolvente a vacío, se trató el residuo con agua, se lavó con solución diluida de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. Después, se purificó el residuo por recristalización en etanol al 95 % para dar un sólido amarillo claro 20.1. Rendimiento del 66,9 %.

6-fenil-4-(piridin-4-il)piridazin-3(2H)-ona (MW01-7-069WH)

Se mezcló la piridazinona protegida MW01-7-053WH (1,0 equiv.) con ácido arilborónico (1,37 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (0,05 equiv.) y K₂CO₃ (3,1 equiv) y 200 ml de DME en un recipiente a presión de 350 ml, se purgó con argón durante 3 min y después se agitó la mezcla y se llevó a reflujo (baño de aceite, 120 °C) hasta que desapareció el material de partida. Después de enfriarlas, se concentró la solución hasta sequedad a presión reducida, se trató el residuo con agua y se eliminó por filtración. Se lavó la torta de filtración con agua sobre un embudo de filtración y después se usó para la etapa siguiente directamente. Se disolvió el residuo obtenido anteriormente en 200 ml de EtOH, se añadió HCl 6 N (200 ml) y se llevó a reflujo la mezcla de reacción (baño de aceite, 120 °C) durante 6 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Se neutralizó el residuo con solución diluida de NaOH. Después, se eliminó por filtración la suspensión, se lavó con agua y se secó sobre un embudo de filtración. La recristalización en etanol al 90 % proporcionó un sólido amarillo pardo. Rendimiento del 80,4 %. ESI-EM: m/z 294,3 (M+H⁺).

3-cloro-6-fenil-4-(piridin-4-il)piridazina (MW01-7-076WH)

Se suspendió 3-cloro-6-fenil-4-(piridin-4-il)piridazina (MW01-7-076WH) (66 mmol) en 75 ml de oxícloruro de fósforo y se calentó con agitación a 100 °C durante 3 h. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla sobre hielo picado. Después, se neutralizó la mezcla con solución de NaOH para dar una suspensión blanca. Se eliminó el precipitado por filtración, se lavó con agua, se secó sobre un embudo de filtración para proporcionar un sólido amarillo claro. ESI-EM: m/z 268,4 (M+H⁺).

N-(ciclopropilmetil)-6-fenil-4-(piridin-4-il)piridazin-3-amina (MW01-7-084WH)

Se calentó una mezcla de N-(ciclopropilmetil)-6-fenil-4-(piridin-4-il)piridazin-3-amina (MW01-7-084WH) (0,5 mmol), C-ciclopropil-metilamina (2,0 mmol) en 3 ml de 1-BuOH con agitación a 130 °C durante 7 días. Se retiró el disolvente por evaporación a vacío, se trató el residuo con agua para dar una suspensión. Después, se eliminó el sólido por filtración, se lavó con agua, después acetato de etilo:éter de petróleo 1:3, se secó sobre un embudo de filtración a vacío, proporcionando un sólido gris. ESI-EM: m/z 330,4 (M+H⁺).

EJEMPLO 7. PREPARACIÓN DE 3-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)-6-FENIL-4-(PIRIDIN-4-IL)PIRIDAZINA (MW01-7-085WH).

Se calentó una mezcla de 3-cloro-6-fenil-4-(piridin-4-il)piridazina (MW01-7-076WH) (0,5 mmol), 1-metil-piperazina (2,0 mmol) en 3 ml de 1-BuOH con agitación a 130 °C durante aproximadamente 7 días. Se retiró el disolvente por evaporación a vacío, se trató el residuo con agua para dar una suspensión. Después, se eliminó el sólido por filtración, se lavó con agua, después acetato de etilo:éter de petróleo 1:3, se secó sobre un embudo de filtración a vacío, para proporcionar un sólido marrón. ESI-EM: m/z 332,2 (M+H⁺). En la figura 9 se representa un esquema sintético de reacción para la preparación de 3-(4-metilpiperazin-1-il)-6-fenil-4-(piridin-4-il)piridazina (MW01-7-085WH).

EJEMPLO 8. PREPARACIÓN DE N-(2-MORFOLINOETIL)-6-FENIL-4-(PIRIDIN-4-IL)PIRIDAZIN-3-AMINA (MW01-7-091WH).

Se calentó una mezcla de 3-cloro-6-fenil-4-(piridin-4-il)piridazina (MW01-7-076WH) (0,5 mmol), 2-morfolin-4-il-etilamina (2,0 mmol) en 3 ml de 1-BuOH con agitación a 130 °C durante aproximadamente 7 días. Se retiró el disolvente por evaporación a vacío, se trató el residuo con agua para dar una suspensión. Después, se eliminó el sólido por filtración, se lavó con agua, después acetato de etilo:éter de petróleo 1:3, se secó sobre un embudo de filtración a vacío, para proporcionar un sólido gris. ESI-EM: m/z 362,2 (M+H⁺). En la figura 10 se representa un esquema sintético de reacción para la preparación de 3-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(2-morfolinoetil)-6-fenil-4-(piridin-4-il)piridazin-3-amina (MW01-7-091 WH).

EJEMPLO 9. PREPARACIÓN DE 5-(4-FLUOROFENIL)-3-FENIL-6-(4-PIRIMIDIN-2-ILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZINA (MW01-2-065LKM) (ÚNICAMENTE POR REFERENCIA)

En la figura 11 se representa un esquema sintético de reacción para la preparación de 5-(4-fluorofenil)-3-fenil-6-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)piridazina (MW01-2-065LKM) y la síntesis se llevó a cabo como se describe en el presente documento.

3-fenil-6-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)piridazin-5-ol (MW01-6-006WH)

Se preparó este compuesto a partir de 3-cloro-5-hidroxi-6-fenilpiridazina (1,4 g, 6,8 mmol) de la misma manera que se describe para MW01-6-121WH, proporcionando un sólido blanco (2,12 g, 6,15 mmol, al 90,4 %). MALDI-TOF: m/z 335,7 (M+H⁺). RMN de 1H (DMSO): δ 8,433 (t, J=2,0, J=2,4, 2H), 7,773 (d, J=3,2, 2H), 7,497 (t, J=2,0, J=3,6, 3H), 7,182 (s, 1H), 6,727 (s, 1H), 3,949 (s, 4H).

5-cloro-3-fenil-6-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)piridazina (MW01-6-015WH)

Se suspendió 3-cloro-5-hidroxi-6-fenilpiridazina (66 mmol) en 75 ml de oxícloruro de fósforo y se calentó con agitación a 100 °C durante 3 h. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla sobre hielo picado. Después, se neutralizó la mezcla con solución de NaOH para dar una suspensión blanca. Se eliminó el precipitado por filtración, se lavó con agua, se secó sobre un embudo de filtración para proporcionar un sólido blanco (al 98,8 %). ESI-EM: m/z 353,3 (M+H⁺). RMN de 1H (CDCl₃): δ 8,375 (d, J=5,0, 2H), 7,776 (d, J=7,0, 2H), 7,487 (m, 3H), 7,073 (s, 1H), 6,588 (t, J=4,5, 1H), 4,046 (t, J=4,5, J=5,5, 4H), 3,849 (t, J=5,5, J=5,0, 4H).

5-(4-fluorofenil)-3-fenil-6-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)piridazina (MW01-2-065LKM)

Se preparó este compuesto de la misma manera que se describe para MW01-7-069WHWH, proporcionando un sólido blanco (al 60,4 %). MALDI-TOF: m/z 413,4 (M+H⁺).

EJEMPLO 10. PREPARACIÓN DE 5-(4-PIRIDIL)-3-FENIL-6-(4-PIRIMIDIN-2-ILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZINA (MW01-2-069A-SRM) (ÚNICAMENTE POR REFERENCIA)

En la figura 12 se representa un esquema sintético de reacción para la preparación de 5-(4-piridil)-3-fenil-6-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)piridazina (MW01-2-069A-SRM) y la síntesis se llevó a cabo como se describe en el presente documento. Se preparó este compuesto de la misma manera que se describe para MW01-2-065LKM, proporcionando un sólido blanco (al 65,4 %). MALDI-TOF: m/z 396,2 (M+H+).

EJEMPLO 11. PREPARACIÓN DE 4-METIL-6-FENIL-3-(4-PIRIMIDIN-2-ILPINERAZIN-1-IL)PIRIDAZINA (MW01-2-151SRM) (ÚNICAMENTE POR REFERENCIA)

Se preparó 4-metil-6-fenil-3-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)piridazina (MW01-2-151SRM) por varios esquemas sintéticos como se representa en la figura 13 (esquema 1), la figura 14 (esquema 2) y la figura 15 (esquema 3), que se llevaron a cabo como se describe con detalle en el presente documento. En general, los diversos esquemas de reacción (esquemas 1, 2 y 3) son aplicables a los compuestos de la presente invención y su utilidad no se restringe únicamente a la preparación de MW01-2-151SRM.

ESQUEMA 1

Se sintetizó 3-cloro-6-fenilpiridazin-4-ol de acuerdo con el procedimiento descrito por Coudert, P., et al. [18].

6-fenil-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piridazin-4-ol (MW01-7-121WH)

Se preparó este compuesto a partir de 3-cloro-4-hidroxi-6-fenilpiridazina (14 g, 68 mmol) de la misma manera que se describe a continuación, proporcionando un sólido blanco (22,1 g, 66 mmol, al 97,3 %). ESI-EM: m/z 335,2 (M+H+). RMN de ¹H (DMSO): δ 8,406 (d, J=6,5, 2H), 7,740 (d, J=4,0, 2H), 7,558 (s, 3H), 6,686 (t, J=4,8, J=4,4, 1H), 6,841 (s, 1H), 3,881 (s, 4H), 3,620 (s, 4H), 3,776 (s, 4H).

4-cloro-6-fenil-3-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)piridazina (MW01-6-127WH)

Se suspendió 6-fenil-3-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)piridazin-4-ol (22,0 g, 66 mmol) en 75 ml de oxiclورو de fósforo y se calentó con agitación a 100 °C durante 3 h. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla sobre hielo picado. Después, se neutralizó la mezcla con solución de NaOH para dar una suspensión blanca. Se eliminó el precipitado por filtración, se lavó con agua, se secó sobre un embudo de filtración para proporcionar un sólido blanco (21,3 g, 60,3 mmol, al 91,4 %). ESI-EM: m/z 353,4 (M+H+). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,377 (d, J=4,5, 2H), 8,036 (d, J=7,5, 2H), 7,833 (s, 1H), 7,508 (m, 3H), 6,564 (t, J=4,5, 1H), 4,073 (t, J=4,0, J=4,5, 4H), 3,672 (t, J=4,0, J=4,5, 4H).

4-metil-6-fenil-3-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)piridazina (MW01-2-151SRM)

En un tubo de ensayo se añadieron MW01-6-127WH (1,4 g, 4,0 mmol), K₂CO₃ en polvo (1,7 g, 12,4 mmol), Pd(dppf)C12 (326 mg, 0,4 mmol), óxido de plata (2,3 g, 10 mmol), ácido metilborónico (324 mg, 5,4 mmol) y 20 ml de THF. Después, se purgó argón a través del tubo durante 3 min. Después, se cerró el tubo herméticamente y se calentó con agitación a 80 grados durante 12 h. Una vez enfriada, se desactivó la mezcla con solución de NaOH al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo: éter de petróleo 1:4. Se obtuvo un sólido blanco en polvo (0,60 g, 1,8 mmol, rendimiento del 45,2 %). ESI-EM: m/z 333,4 (M+H+). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,380 (d, J=5,0, 2H), 7,065 (d, J=7,0, 2H), 7,626 (s, 1H), 7,473 (m, 3H), 6,567 (t, J=4,5, J=5,0, 1 H), 4,056 (t, J=5,0, 4H), 3,475 (t, J=5,0, 4H), 2,456 (s, 3H).

ESQUEMA 2

Se añadieron en un tubo de reacción MW01-6-127WH (1,4 g, 4,0 mmol), K₂CO₃ en polvo (1,7 g, 12,4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (240 mg, 0,2 mmol), óxido de plata (2,3 g, 10 mmol), ácido metilborónico (324 mg, 5,4 mmol) y 20 ml de DME. Después, se purgó argón a través del tubo durante 3 min. Después, se cerró el tubo herméticamente y se calentó con agitación a 120 °C durante 24 h. Una vez enfriada, se filtró la mezcla a través de un lecho de celite, después se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo: éter de petróleo 1:4. Se obtuvo un sólido blanco en polvo (0,64g, 1,93mmol, rendimiento del 48,1 %). ESI-EM: m/z 333,4 (M+H+). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,380 (d, J=5,0, 2H), 7,065 (d, J=7,0, 2H), 7,626 (s, 1H), 7,473 (m, 3H), 6,567 (t, J=4,5, J=5,0, 1H), 4,056 (t, J=5,0, 4H), 3,475 (t, J=5,0, 4H), 2,456 (s, 3H).

ESQUEMA 34,5-dihidro-4-metil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (MW01-8-004WH)

Se añadieron 7,7 g (40 mmol) de ácido 2-metil-4-oxo-4-fenilbutanoico a un matraz de fondo redondo de una boca de

100 ml seguido de 3,0 ml (60 mmol) de monohidrato de hidrazina y después 20 ml de etanol de calidad de reactivo (al 100 %, también valdría etanol al 95 %). Se equipó el matraz con un condensador a reflujo y se calentó la mezcla de reacción a reflujo en un baño de aceite a 110 °C (temperatura del baño de aceite) y se agitó durante 2 h. Después, se retiró el matraz del baño de aceite y se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se retiró el agitador y se evaporó el disolvente a vacío en un baño de agua a 45 °C. Después, se trató el residuo con 50 ml de agua Milli-Q y se agitó durante 10 minutos para dar una suspensión. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con 100 ml de NaHCO₃ 2 N, después se lavó con 60 ml de agua Milli-Q tres veces y se secó sobre un embudo de vidrio de sinterizado medio a vacío para dar 7,15 g de cristales blancos (ID de sínt., WH-8-004). Rendimiento, 95 %, confirmado por ESI-EM. ESI-EM: m/z 189,2 (M+H+).

4-metil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (MW01-8-008WH)

Se dispusieron 7,0 g (35 mmol) de MW01-8-004WH en un matraz de fondo redondo de una boca de 100 ml seguido de 9,4 g (70 mmol) de cloruro de cobre (I) anhidro y después 30 ml de acetonitrilo para dar una suspensión amarillo pardo. Se conectó un condensador a reflujo al matraz y se ajustó un tubo seco relleno de CaCl₂ en la parte superior del condensador. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo en un baño de aceite (a 110 °C) durante 3 h. El color de la suspensión de reacción cambió a amarillo oscuro una vez que empezó el reflujo. Después de completar la reacción (seguimiento por HPLC), se retiró el matraz del baño de aceite y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla sobre 300 g de hielo picado y se agitó enérgicamente durante 10 minutos para dar un precipitado gris y un líquido azul. Después, se recogió el precipitado por filtración (el pH del filtrado era de 1,5-2,0) y se lavó con 100 ml de una solución de HCl 1 N para eliminar del sólido cualquier subproducto de cobre restante. Esto va seguido de lavado con 100 ml de agua Milli-Q para eliminar el ácido del sólido y se controla comprobando el valor de pH del filtrado. Se lavó el sólido hasta que el filtrado mostró un pH de 7, después de aproximadamente 5 lavados. Se secó el sólido sobre un embudo de vidrio de sinterizado medio a vacío para dar 6,3 g de un sólido azul grisáceo. El rendimiento fue del 96,7 % y se confirmó por ESI-EM. ESI-EM: m/z 187,3 (M+H+).

3-cloro-4-metil-6-fenilpiridazina (MW01-8-012WH)

Se dispusieron 6,0 g (32 mmol) de MW01-8-008WH y 30 ml (320 mmol) de oxiclورو de fósforo en un matraz de fondo redondo de una boca de 100 ml. Se conectó el matraz con un condensador a reflujo y se ajustó un tubo seco relleno de CaCl₂ anhidro en la parte superior del condensador. (En la reacción se forma HCl gaseoso, por lo que en una síntesis a gran escala puede ser necesaria una solución básica tal como NaOH para absorber el HCl). Se agitó la mezcla de reacción en un baño de aceite (a 90 °C) durante 2 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo picado. (El oxiclورو de fósforo se puede descomponer con agua para dar HCl y H₃PO₄). Después, se agitó la mezcla enérgicamente durante 10 minutos para dar una suspensión blanca. Se neutralizó la suspensión con una solución de NaOH 2 N hasta que el pH de la suspensión fue de pH = 7. Se filtró el precipitado, se lavó tres veces con 100 ml de agua Milli-Q y se secó sobre un embudo de vidrio de sinterizado medio a vacío para proporcionar 5,9 g de un polvo rosa claro (ID de sínt., WH-8-012). El rendimiento fue del 89,4 % y se confirmó por ESI-EM. ESI-EM: m/z 205,4 (M+H+).

2-(4-(4-metil-6-fenilpiridazin-3-il)piperazin-1-il)pirimidina (MW01-2-151SRM)

Se dispusieron 0,82 g (4,0 mmol) de WH-8-012 en un recipiente a presión de 30 ml seguido de la adición de 2,6 g (16,0 mmol) de 1-(2-pirimidil) piperazina y después 15 ml de 1-BuOH. Se cerró el recipiente herméticamente y se dispuso en un baño de aceite y se agitó a 130 °C (temperatura del baño de aceite) durante 2,5 días. Después, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se transfirió a un matraz de una boca para su evaporación a presión reducida. La retirada del disolvente dio lugar a un residuo marrón rojizo que se trató con 30 ml de agua para dar un aceite pegajoso marrón. Se mantuvo la mezcla a temperatura ambiente durante la noche mientras el aceite solidificaba gradualmente. Después, se rompió el sólido formado en trozos pequeños con una espátula de acero. Se recogió el sólido por filtración y se lavó con 50 ml de agua Milli-Q tres veces y se secó sobre un embudo de filtración a vacío para proporcionar 1,25 g de sólido amarillo claro (ID de sínt., WH-8-020). El rendimiento fue del 94 %. (Una separación alternativa es usar el procedimiento de precipitación en lugar del proceso de solidificación. La solidificación es una operación sencilla y barata, aunque lleva tiempo. La precipitación es eficiente en cuanto al tiempo, aunque más costosa que la anterior. Por tanto, la decisión de qué procedimiento escoger para la fabricación depende del químico del proceso. El proceso de precipitación es el siguiente: Se disolvió el producto oleoso completamente en 10 ml de etanol de calidad de reactivo o acetona para formar una solución. Después, se añadió la solución gota a gota a 150 ml de agua helada con agitación enérgica. Después se formó gradualmente una suspensión amarillo claro. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua Milli-Q, se secó sobre un embudo de filtración a vacío para dar el producto deseado.) El compuesto final se confirmó por ESI-EM y RMN. ESI-EM: m/z 333,8 (M+H+). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,380 (d, J=5,0, 2H), 7,065 (d, J=7,0, 2H), 7,626 (s, 1H), 7,473 (m, 3H), 6,567 (t, J=4,5, J=5,0, 1H), 4,056 (t, J=5,0, 4H), 3,475 (t, J=5,0, 4H), 2,456 (s, 3H).

EJEMPLO 12. PREPARACIÓN DE 4,6-DIFENIL-3-(4-PIRIMIDIN-2-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZINA (MW01-5-188WH) (ÚNICAMENTE POR REFERENCIA)

Se preparó 4,6-difenil-3-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piridazina (MW01-5-188WH) por varios esquemas sintéticos

como se representa en la figura 16 (esquema 1), la figura 17 (esquema 2) y la figura 18 (esquema 3), que se llevaron a cabo como se describe con detalle en el presente documento. En general, los diversos esquemas de reacción (esquemas 1, 2 y 3) son aplicables a los compuestos de la presente invención y su utilidad no se restringe únicamente a la preparación de MW01-2-188WH.

ESQUEMA 1

Se sintetizó 3-cloro-6-fenilpiridazin-4-ol de acuerdo con el procedimiento descrito por Coudert, P., et al. [18].

6-fenil-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piridazin-4-ol (MW01-7-121 WH)

Se preparó el compuesto a partir de 3-cloro-4-hidroxi-6-fenilpiridazina (14 g, 68 mmol). Se calentó una mezcla de 3-cloro-4,6-difenilpiridazina (267 mg, 1,0 mmol), 1-(2-pirimidil)piperazina (656 mg, 4,0 mmol) en 3 ml de 1-BuOH con agitación a 130 °C durante 3 días. Se retiró el disolvente por evaporación a vacío, se trató el residuo con agua para dar una suspensión. Después, se eliminó el sólido por filtración, se lavó con agua, se secó sobre un embudo de filtración a vacío para dar un sólido rosa claro (22,1 g, 66 mmol, al 97,3 %). ESI-EM: m/z 335,2 (M+H⁺). RMN de 1H (DMSO): RMN de 1H (DMSO): d 8,406 (d, J=6,5, 2H), 7,740 (d, J=4,0, 2H), 7,558 (s, 3H), 6,686 (t, J=4,8, J=4,4, 1H), 6,841 (s, 1H), 3,881 (s, 4H), 3,620 (s, 4H), 3,776 (s, 4H).

4-cloro-6-fenil-3-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)piridazina (MW01-6-127WH)

Se suspendió 6-fenil-3-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)piridazin-4-ol (22,0 g, 66 mmol) en 75 ml de oxiclورو de fósforo y se calentó con agitación a 100 °C durante 3 h. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla sobre hielo picado. Después, se neutralizó la mezcla con solución de NaOH para dar una suspensión blanca. Se eliminó el precipitado por filtración, se lavó con agua, se secó sobre un embudo de filtración para proporcionar un sólido blanco (21,3 g, 60,3 mmol, al 91,4 %). ESI-EM: m/z 353,4 (M+H⁺). RMN de 1H (CDCl₃): d 8,377 (d, J=4,5, 2H), 8,036 (d, J=7,5, 2H), 7,833 (s, 1H), 7,508 (m, 3H), 6,564 (t, J=4,5, 1H), 4,073 (t, J=4,0, J=4,5, 4H), 3,672 (t, J=4,0, J=4,5, 4H).

4,6-difenil-3-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)piridazina (MW01-5-188WH)

Se calentó una mezcla de 3-cloro-4,6-difenilpiridazina (267 mg, 1,0 mmol), 1-(2-pirimidil)piperazina (656 mg, 4,0 mmol) en 3 ml de 1-BuOH con agitación a 130 °C durante 3 días. Se retiró el disolvente por evaporación a vacío, se trató el residuo con agua para dar una suspensión. Después, se eliminó el sólido por filtración, se lavó con agua, se secó sobre un embudo de filtración a vacío para dar un sólido rosa claro. (320 mg, 0,81 mmol, rendimiento del 81,1 %). ESI-EM: m/z 395,5 (M+H⁺). EMAR calc. 395,1979, hallado 395,1973; RMN de 1H (CDCl₃): d 8,329 (d, J=5,0, 2H), 8,101 (d, J=7,5, 2H), 7,734 (d, J=7,5, 2H), 7,655 (s, 1H), 7,509 (m, 6H), 6,530 (t, J=4,5, 1H), 3,836 (t, J=4,5, J=5,0, 4H), 3,394 (t, J=5,0, J=4,5, 4H).

ESQUEMA 2

4,5-dihidro-6-fenil-4-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se añadieron 135 ml (135 mmol) de una solución de bromuro de fenilmagnesio (1 M) en THF a una suspensión caliente de 7,8 g de compuesto de 6-fenilpiridazinona (45 mmol) en tolueno seco (50 ml). Se llevó la mezcla a reflujo durante 8 h, se dejó durante la noche a temperatura ambiente, después se descompuso con una solución saturada de cloruro de amonio. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con 100 ml de acetato de etilo. Se retiró el disolvente y se cristalizó el residuo en etanol. Se recogieron los cristales por filtración y se secaron sobre un embudo de vidrio de sinterizado medio a vacío para dar 5,6 g de cristales blancos. El rendimiento fue del 50 %, confirmado por ESI-EM. ESI-EM: m/z 250,1 (M+H⁺).

6-fenil-4-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se dispusieron 4,4 g (17,5 mmol) de 6-piridazinona obtenida anteriormente en un matraz de fondo redondo de una boca de 50 ml seguido de 4,7 g (35 mmol) de cloruro de cobre (I) anhidro y después 20 ml de acetonitrilo para dar una suspensión amarillo pardo. Se conectó un condensador a reflujo al matraz y se ajustó un tubo seco relleno de CaCl₂ en la parte superior del condensador. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo en un baño de aceite (a 110 °C) durante 3 h. El color de la suspensión de reacción cambió a amarillo oscuro una vez que empezó el reflujo. Después de completar la reacción (seguimiento por HPLC), se retiró el matraz del baño de aceite y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla sobre 200 g de hielo picado y se agitó enérgicamente durante 10 minutos para dar un precipitado gris y un líquido azul. Después, se recogió el precipitado por filtración (el pH del filtrado era de 1,5-2,0) y se lavó con 50 ml de una solución de HCl 1 N para eliminar del sólido cualquier subproducto de cobre restante. Esto va seguido de lavado con 100 ml de agua Milli-Q para eliminar el ácido del sólido y se controla comprobando el valor de pH del filtrado. Se lavó el sólido hasta que el filtrado mostró un pH de 7, después de aproximadamente 5 lavados. Se secó el sólido sobre un embudo de vidrio de sinterizado medio a vacío para dar 3,9 g de un sólido azul grisáceo. El rendimiento fue del 90 %, confirmado por ESI-EM. ESI-EM: m/z 248,1 (M+H⁺).

3-cloro-6-fenil-4-fenilpiridazina

Se dispusieron 2,0 g (8 mmol) de 6-fenilpiridazinona obtenida anteriormente y 10 ml (54 mmol) de oxícloruro de fósforo (calidad de reactivo, Aldrich) en un matraz de fondo redondo de una boca de 50 ml. Se conectó el matraz con un condensador a reflujo y se ajustó un tubo seco relleno de CaCl₂ en la parte superior del condensador. (En la reacción se forma HCl gaseoso, por lo que en una síntesis a gran escala puede ser necesaria una solución básica tal como NaOH para absorber el HCl). Se agitó la mezcla de reacción en un baño de aceite (a 90 °C) durante 2 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo picado. (El oxícloruro de fósforo se puede descomponer con agua para dar HCl y H₃PO₄). Después, se agitó la mezcla enérgicamente durante 10 minutos para dar una suspensión blanca. Se neutralizó la suspensión con una solución de NaOH 2 N hasta que el pH de la suspensión fue de pH = 7. Se filtró el precipitado, se lavó tres veces con 100 ml de agua y se secó sobre un embudo de vidrio de sinterizado medio a vacío para proporcionar 1,8 g de un polvo rosa claro. El rendimiento fue del 85 %, confirmado por ESI-EM. ESI-EM: m/z 266,4 (M+H⁺).

2-(4-(6-fenil-4-fenilpiridazin-3-il)piperazin-1-il)pirimidina

Se dispusieron 1,1 g (4,0 mmol) de 3-cloropiridazina obtenida anteriormente en un recipiente a presión de 30 ml seguido de la adición de 2,6 g (16,0 mmol) de 1-(2-pirimidil)piperazina y después 15 ml de 1-BuOH (calidad de reactivo). Se cerró el recipiente herméticamente y se dispuso en un baño de aceite y se agitó a 130 °C (temperatura del baño de aceite) durante 3 días. Después, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se transfirió a un matraz de una boca para su evaporación a presión reducida. La retirada del disolvente dio lugar a un residuo marrón rojizo que se trató con 30 ml de agua para dar una suspensión marrón. Se recogió el sólido por filtración y se lavó con 50 ml de agua tres veces y se secó sobre un embudo de filtración a vacío para proporcionar 0,96 g de sólido amarillo claro. El rendimiento fue de 90 %, ESI-EM: m/z 395,5 (M+H⁺). EMAR calc. 395,1979, hallado 395,1973; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,329 (d, J=5,0, 2H), 8,101 (d, J=7,5, 2H), 7,734 (d, J=7,5, 2H), 7,655 (s, 1H), 7,509 (m, 6H), 6,530 (t, J=4,5, 1H), 3,836 (t, J=4,5, J=5,0, 4H), 3,394 (t, J=5,0, J=4,5, 4H).

ESQUEMA 3

Se sintetizó 3-cloro-6-fenilpiridazin-4-ol de acuerdo con el procedimiento descrito por Coudert, P., et al. [18].

4,6-difenil-3-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piridazina (MW01-5-188WH)

Se calentó una mezcla de 3-cloro-4,6-difenilpiridazina (267 mg, 1,0 mmol), 1-(2-pirimidil)piperazina (656 mg, 4,0 mmol) en 3 ml de 1-BuOH con agitación a 130 °C durante 3 días. Se retiró el disolvente por evaporación a vacío, se trató el residuo con agua para dar una suspensión. Después, se eliminó el sólido por filtración, se lavó con agua, se secó sobre un embudo de filtración a vacío para dar un sólido rosa claro. (320 mg, 0,81 mmol, rendimiento del 81,1 %). ESI-EM: m/z 395,5 (M+H⁺). EMAR calc. 395,1979, hallado 395,1973; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,329 (d, J=5,0, 2H), 8,101 (d, J=7,5, 2H), 7,734 (d, J=7,5, 2H), 7,655 (s, 1H), 7,509 (m, 6H), 6,530 (t, J=4,5, 1H), 3,836 (t, J=4,5, J=5,0, 4H), 3,394 (t, J=5,0, J=4,5, 4H).

EJEMPLO 13. PREPARACIÓN DE 4-PIRIDIL-6-FENIL-3-(4-PIRIMIDIN-2-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZINA (MW01-6-189WH)

Se preparó 4-piridil-6-fenil-3-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piridazina (MW01-6-189WH) por dos esquemas sintéticos como se representa en la figura 19a y 19b, que se llevaron a cabo como se describe con detalle en el presente documento. En general, los diversos esquemas de reacción (esquemas 1 y 2) son aplicables a los compuestos de la presente invención y su utilidad no se restringe únicamente a la preparación de MW01-2-189WH.

ESQUEMA 1

Se sintetizó 3-cloro-6-fenilpiridazin-4-ol de acuerdo con el procedimiento descrito por Coudert, P., et al. [18].

6-fenil-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piridazin-4-ol (MW01-7-121WH)

Se preparó este compuesto a partir de 3-cloro-4-hidroxi-6-fenilpiridazina (14 g, 68 mmol). Se calentó una mezcla de 3-cloro-4,6-difenilpiridazina (267 mg, 1,0 mmol), 1-(2-pirimidil)piperazina (656 mg, 4,0 mmol) en 3 ml de 1-BuOH con agitación a 130 °C durante 3 días. Se retiró el disolvente por evaporación a vacío, se trató el residuo con agua para dar una suspensión. Después, se eliminó el sólido por filtración, se lavó con agua, se secó sobre un embudo de filtración a vacío para dar un sólido rosa claro (22,1 g, 66 mmol, al 97,3 %). ESI-EM: m/z 335,2 (M+H⁺). RMN de ¹H (DMSO): δ 8,406 (d, J=6,5, 2H), 7,740 (d, J=4,0, 2H), 7,558 (s, 3H), 6,686 (t, J=4,8, J=4,4, 1H), 6,841 (s, 1H), 3,881 (s, 4H), 3,620 (s, 4H), 3,776 (s, 4H).

4-cloro-6-fenil-3-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piridazina (MW01-6-127WH)

Se suspendió 6-fenil-3-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)piridazin-4-ol (22,0 g, 66 mmol) en 75 ml de oxiclورو de fósforo y se calentó con agitación a 100 °C durante 3 h. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla sobre hielo picado. Después, se neutralizó la mezcla con solución de NaOH para dar una suspensión blanca. Se eliminó el precipitado por filtración, se lavó con agua, se secó sobre un embudo de filtración para proporcionar un sólido blanco (21,3 g, 60,3 mmol, al 91,4 %). ESI-EM: m/z 353,4 (M+H⁺). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,377 (d, J=4,5, 2H), 8,036 (d, J=7,5, 2H), 7,833 (s, 1H), 7,508 (m, 3H), 6,564 (t, J=4,5, 1H), 4,073 (t, J=4,0, J=4,5, 4H), 3,672 (t, J=4,0, J=4,5, 4H).

4-piridil-6-fenil-3-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)piridazina (MW01-6-189WH)

En un tubo de ensayo se añadieron WH-6-127 (1,4 g, 4,0 mmol), K₂CO₃ en polvo (1,7 g, 12,4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (240 mg, 0,2 mmol), ácido piridinborónico (664 mg, 5,4 mmol) y 20 ml de DME. Después, se purgó argón a través del tubo durante 3 min. Después, se cerró el tubo herméticamente y se calentó con agitación a 120 grados durante 24 h. Una vez enfriada, se filtró la mezcla a través de un lecho de celite, después se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo 1:4. Se obtuvieron cristales en aguja amarillo claro (0,65 g, 1,65 mmol, rendimiento del 41,2 %). Confirmado por ESI-EM y RMN. ESI-EM: m/z 396,2 (M+H⁺). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,809 (d, J=6,0, 2H), 8,335 (d, J=5,0, 2H), 8,090 (d, J=7,5, 2H), 7,750 (m, 6H), 6,543 (t, J=4,5, 1H), 3,868 (t, J=5,0, 4H), 3,404 (t, J=5,0, 4H).

ESQUEMA 2

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

A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 200 ml equipado con un agitador magnético, un embudo de adición de 150 ml equalizador de presión, un condensador a reflujo y un tapón de vidrio, se le añadieron 21 g (135 mmol) de 4-bromopiridina y 70 de THF anhidro. El sistema se secó en el horno y se purgó con argón antes de su uso. Se dispusieron 135 ml (135 mmol) de solución de THF de bromuro de fenilmagnesio (1 M) en el embudo de adición equalizador de la presión. Después, se añadió gota a gota solución de Grignard durante un periodo de 10 minutos. Tras la adición, se agitó la reacción durante 15 minutos para que se completara. Se obtuvo entonces la solución de reactivo de Grignard. Se añadió una solución de bromuro de 4-piridilmagnesio obtenido anteriormente a una suspensión caliente de 7,8 g de compuesto de 6-fenilpiridazinona (45 mmol) en tolueno seco (50 ml). Se llevó la mezcla a reflujo durante 8 h, se dejó durante la noche a temperatura ambiente, después se descompuso con una solución saturada de cloruro de amonio. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con 100 ml de acetato de etilo. Se retiró el disolvente y se cristalizó el residuo en etanol. Se recogieron los cristales por filtración y se secaron sobre un embudo de vidrio de sinterizado medio a vacío para dar 5,6 g de cristales blancos. El rendimiento fue del 50 %, confirmado por ESI-EM. ESI-EM: m/z 252,1 (M+H⁺).

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

Se dispusieron 4,4 g (17,5 mmol) de 6-piridazinona obtenida anteriormente en un matraz de fondo redondo de una boca de 50 ml seguido de 4,7 g (35 mmol) de cloruro de cobre (I) anhidro y después 20 ml de acetonitrilo para dar una suspensión amarillo pardo. Se conectó un condensador a reflujo al matraz y se ajustó un tubo seco relleno de CaCl₂ en la parte superior del condensador. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo en un baño de aceite (a 110 °C) durante 3 h. El color de la suspensión de reacción cambió a amarillo oscuro una vez que empezó el reflujo. Después de completar la reacción (seguimiento por HPLC), se retiró el matraz del baño de aceite y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla sobre 200 g de hielo picado y se agitó enérgicamente durante 10 minutos para dar un precipitado gris y un líquido azul. Después, se recogió el precipitado por filtración (el pH del filtrado era de 1,5-2,0) y se lavó con 50 ml de una solución de HCl 1 N para eliminar del sólido cualquier subproducto de cobre restante. Esto va seguido de lavado con 100 ml de agua Milli-Q para eliminar el ácido del sólido y se controla comprobando el valor de pH del filtrado. Se lavó el sólido hasta que el filtrado mostró un pH de 7, después de aproximadamente 5 lavados. Se secó el sólido sobre un embudo de vidrio de sinterizado medio a vacío para dar 3,9 g de un sólido azul grisáceo. El rendimiento fue del 90%, confirmado por ESI-EM. ESI-EM: m/z 250,1 (M+H⁺).

3-cloro-6-fenil-4-(piridin-4-il)piridazina

Se dispusieron 2,0 g (8 mmol) de 6-fenilpiridazinona obtenida anteriormente y 10 ml (54 mmol) de oxiclورو de fósforo (calidad de reactivo, Aldrich) en un matraz de fondo redondo de una boca de 50 ml. Se conectó el matraz con un condensador a reflujo y se ajustó un tubo seco relleno de CaCl₂ en la parte superior del condensador. (En la reacción se forma HCl gaseoso, por lo que en una síntesis a gran escala puede ser necesaria una solución básica tal como NaOH para absorber el HCl). Se agitó la mezcla de reacción en un baño de aceite (a 90 °C) durante 2 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo picado. (El oxiclورو de fósforo se puede descomponer con agua para dar HCl y H₃PO₄). Después, se agitó la mezcla enérgicamente durante 10 minutos para dar una suspensión blanca. Se neutralizó la suspensión con una solución de NaOH 2 N hasta que el pH de la suspensión fue de pH = 7. Se filtró el precipitado, se lavó tres veces con 100 ml de agua y se secó sobre un embudo de vidrio de sinterizado medio a vacío para proporcionar 1,8 g de un polvo rosa claro. El rendimiento fue del 85%, confirmado por ESI-EM. ESI-EM: m/z 268,4 (M+H⁺),

4-piridil-6-fenil-3-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piridazina (MW01-6-189WH)

Se dispusieron 1,1 g (4,0 mmol) de 3-cloropiridazina obtenida anteriormente en un recipiente a presión de 30 ml seguido de la adición de 2,6 g (16,0 mmol) de 1-(2-pirimidil) piperazina y después 15 ml de 1-BuOH (calidad de reactivo). Se cerró el recipiente herméticamente y se dispuso en un baño de aceite y se agitó a 130 °C (temperatura del baño de aceite) durante 3 días. Después, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se transfirió a un matraz de una boca para su evaporación a presión reducida. La retirada del disolvente dio lugar a un residuo marrón rojizo que se trató con 30 ml de agua para dar una suspensión marrón. Se recogió el sólido por filtración y se lavó con 50 ml de agua tres veces y se secó sobre un embudo de filtración a vacío para proporcionar 0,96 g de sólido amarillo claro. El rendimiento fue del 90 %, confirmado por ESI-EM y RMN. ESI-EM: m/z 396,2 (M+H⁺). RMN de 1H (CDCl₃): d 8,809 (d, J=6,0, 2H), 8,335 (d, J=5,0, 2H), 8,090 (d, J=7,5, 2H), 7,750 (m, 6H), 6,543 (t, J=4,5, 1H), 3,868 (t, J=5,0, 4H), 3,404 (t, J=5,0, 4H).

EJEMPLO 14. PREPARACIÓN DE 4,6-DIFENIL-3-(4-FENILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZINA (MW01-7-029WH). (ÚNICAMENTE POR REFERENCIA)

En la figura 20 se representa un esquema sintético de reacción para la preparación de 4,6-difenil-3-(4-fenilpiperazin-1-il)piridazina (MW01-7-029WH) y la síntesis se llevó a cabo como se describe en el presente documento. Se preparó este compuesto a partir de 3-cloro-4,6-difenilpiridazina (100 mg, 0,37 mmol) de la misma manera que se describe para MW01-7-057WH, proporcionando un sólido blanco (123 mg, 0,31 mmol, al 83,1 %). ESI-EM: m/z 393,2 (M+H⁺). RMN (CDCl₃): d 8,107 (d, J=8,0, 2H), 7,736 (d, J=7,5, 2H), 7,651 (s, 1H), 7,500 (m, 5H), 7,290 (t, J=8,5, J=6,5, 3H), 6,958 (d, J=7,5, 2H), 6,899 (t, J=7,0, 1H), 3,487 (s, 4H), 3,214 (s, 4H).

EJEMPLO 15. PREPARACIÓN DE 4,6-DIFENIL-3-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZINA (MW01-7-027B-WH). (ÚNICAMENTE POR REFERENCIA)

En la figura 21 se representa un esquema sintético de reacción para la preparación de 4,6-difenil-3-(4-metilpiperazin-1-il)piridazina (MW01-7-027B-WH) y la síntesis se llevó a cabo como se describe en el presente documento. Se preparó este compuesto a partir de 3-cloro-4,6-difenilpiridazina (100 mg, 0,37 mmol) de la misma manera que se describe para MW01-7-057WH, proporcionando un sólido blanco (119 mg, 0,35 mmol, al 94,5 %). ESI-EM: m/z 331,1 (M+H⁺). RMN (CDCl₃): d 8,089 (d, J=7,5, 2H), 7,643 (d, J=7,5, 2H), 7,611 (s, 1H), 7,510 (m, 6H), 3,365 (s, 3H), 2,472 (s, 4H), 2,337 (s, 4H).

EJEMPLO 16. PREPARACIÓN DE 4,6-DIFENIL-3-(4-CICLOHEXILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZINA. (MW01-3-065SRM). (ÚNICAMENTE POR REFERENCIA)

En la figura 22 se representa un esquema sintético de reacción para la preparación de 4,6-difenil-3-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)piridazina (MW01-3-065SRM) y la síntesis se llevó a cabo como se describe en el presente documento. Se preparó este compuesto a partir de 3-cloro-4,6-difenilpiridazina (300mg, 1,1mmol) de la misma manera que se describe para MW01-7-057WH, proporcionando un sólido blanco (350 mg, 0,87 mmol, al 87 %). ESI-EM: m/z 399,2 (M+H⁺). RMN de 1H (CDCl₃): d 8,09 (d, J=7,5, 2H), 7,68 (d, J=7,5, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,56-7,42 (m, 6H), 3,39 (s, 4H), 2,62 (s, 4H), 2,273(s, 1H), 2,01-1,78 (m, 4H), 1,63 (d, J=12,5, 1H), 1,33-1,08 (m, 5H).

EJEMPLO 17. PREPARACIÓN DE 4,6-DIFENIL-3-(4-ISOPROPILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZINA (MW01-3-066SRM). (ÚNICAMENTE POR REFERENCIA)

En la figura 23 se representa un esquema sintético de reacción para la preparación de 4,6-difenil-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridazina (MW01-3-066SRM) y la síntesis se llevó a cabo como se describe en el presente documento. Se preparó este compuesto a partir de 3-cloro-4,6-difenilpiridazina (300mg, 1,1mmol) de la misma manera que se describe para MW01-7-057WH, proporcionando un sólido blanco (290 mg, 0,81 mol, al 72 %). m/z 359,2 (M+H⁺). RMN de 1H (CDCl₃): d 8,09 (d, J= 7,5, 2H), 7,69 (d, J=7,5, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 6H), 3,40 (s, 4H), 2,72(m, 1H), 2,59 (s, 4H), 1,10 (d, J=6, 6H).

EJEMPLO 18. PREPARACIÓN DE 4,6-DIFENIL-3-PIPERAZINILPIRIDAZINA (MW01-7-133WH). (ÚNICAMENTE POR REFERENCIA)

En la figura 24 se representa un esquema sintético de reacción para la preparación de 4,6-difenil-3-piperazinilpiridazina (MW01-7-133WH) y la síntesis se llevó a cabo como se describe en el presente documento. Se preparó este compuesto a partir de 3-cloro-4,6-difenilpiridazina (533 mg, 20 mmol) de la misma manera que se describe para MW01-7-057WH, proporcionando un sólido amarillo claro (550 mg, 17,4 mmol, rendimiento del 86,9 %). ESI-EM: m/z 317,3 (M+H⁺). RMN de 1H (CDCl₃): d 8,086 (d, J=7,5, 2H), 7,705 (d, J=7,5, 2H), 7,619 (s, 1H), 7,498 (m, 6H), 3,318 (d, J=4,0, 4H), 2,932 (d, J=4,0, 4H) 1,896 (s, 1H).

EJEMPLO 19. PREPARACIÓN DE 2-(4-(6-FENIL-4-(PIPERIDIN-1-IL)PIRIDAZIN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIMIDINA (MW01-7-107WH)

En la figura 25 se representa un esquema sintético de reacción para la preparación de 2-(4-(6-fenil-4-(piperidin-1-il)piridazin-3-il)piperazin-1-il)pirimidina (MW01-7-107WH) y la síntesis se llevó a cabo como se describe en el presente documento. Se preparó este compuesto a partir de MW01-6-127WH (200 mg, 0,57 mmol) de la misma manera que se describe para MW01-7-057WH, proporcionando un sólido amarillo claro (220 mg, 0,55 mmol, rendimiento del 96,3 %). ESI-EM: m/z 402,5 (M+H⁺).

EJEMPLO 20. PREPARACIÓN DE 6-METIL-4-FENIL-3-(4-PIRIMIDIN-2-ILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZINA (MW01-7-057). (ÚNICAMENTE POR REFERENCIA)

En la figura 26 se representa un esquema sintético de reacción para la preparación de 6-metil-4-fenil-3-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)piridazina (MW01-7-057) y la síntesis se llevó a cabo como se describe en el presente documento. Se calentó una mezcla de 3-cloro-6-metil-4-fenilpiridazina (100 mg, 0,5 mmol), 1-(2-pirimidil)piperazina (400 mg, 2,0 mmol) en 3 ml de 1-BuOH con agitación a 130 °C durante 7 días. Se retiró el disolvente por evaporación a vacío, se trató el residuo con agua para dar una suspensión. Después, se eliminó el sólido por filtración, se lavó con agua, después acetato de etilo:éter de petróleo 1:3, se secó sobre un embudo de filtración a vacío para dar un sólido amarillo claro (68 mg, 0,20 mmol, rendimiento del 41,7 %). Pureza >95 %; ESI-EM: m/z 333,1 (M+H⁺). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,310 (d, J=5,0, 2H), 7,678 (d, J=7,5, 2H), 7,476 (m, 3H), 7,119 (s, H), 6,509 (t, J=4,5, 1H), 3,785 (t, J=4,5, J=5,0, 4H), 3,277 (t, J=4,5, J=5,0, 4H), 2,669 (s, 3H).

EJEMPLO 21. PREPARACIÓN DE 2-(4-(5-FENIL-6-(PIRIDIN-4-IL)PIRIDAZIN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIMIDINA (MW01-2-163MAS). (ÚNICAMENTE POR REFERENCIA)

En la figura 27 se representa un esquema sintético de reacción para la preparación de 2-(4-(5-fenil-6-(piridin-4-il)piridazin-3-il)piperazin-1-il)pirimidina (MW01-2-163MAS) y la síntesis se llevó a cabo como se describe en el presente documento.

1,2-dihidro-4-fenilpiridazin-3,6-diona (MW01-2-077A-MAS)

Se añadieron 4,0 g (23 mmol) de 3-fenilfuran-2,5-diona a un matraz de fondo redondo de una boca de 100 ml seguido de 2,9 g (27,6 mmol) de monohidrato de hidrazina y después 20 ml de etanol de calidad de reactivo (al 95 %). Se equipó el matraz con un condensador a reflujo y se calentó la mezcla de reacción a reflujo en un baño de aceite a 110 grados (temperatura del baño de aceite) y se agitó durante 2 h. Después, se retiró el matraz del baño de aceite y se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se retiró el agitador y se evaporó el disolvente a vacío en un baño de agua a 45 grados. Después, se trató el residuo con 50 ml de agua Milli-Q y se agitó durante 10 minutos para dar una suspensión. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con 100 ml de agua Milli-Q y se secó sobre un embudo de vidrio de sinterizado medio a vacío para dar 3,9 g de sólido blanco. Rendimiento, 91 %, confirmado por ESI-EM. ESI-EM: m/z 189,2 (M+H⁺).

3,6-dicloro-4-fenilpiridazina (MW01-2-082A-MAS)

Se dispusieron 1,5 g (8 mmol) de 6-fenilpiridazinona obtenida anteriormente y 10 ml (54 mmol) de oxicloruro de fósforo (calidad de reactivo, Aldrich) en un matraz de fondo redondo de una boca de 50 ml. Se conectó el matraz con un condensador a reflujo y se ajustó un tubo seco relleno de CaCl₂ en la parte superior del condensador. (En la reacción se forma HCl gaseoso, por lo que en una síntesis a gran escala puede ser necesaria una solución básica tal como NaOH para absorber el HCl). Se agitó la mezcla de reacción en un baño de aceite (a 90 °C) durante 2 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo picado. (El oxicloruro de fósforo se puede descomponer con agua para dar HCl y H₃PO₄). Después, se agitó la mezcla enérgicamente durante 10 minutos para dar una suspensión blanca. Se neutralizó la suspensión con una solución de NaOH 2 N hasta que el pH de la suspensión fue de pH = 7. Se filtró el precipitado, se lavó tres veces con 100 ml de agua y se secó sobre un embudo de vidrio de sinterizado medio a vacío para proporcionar 1,5 g de un sólido blanco. El rendimiento fue del 85 %, confirmado por ESI-EM. ESI-EM: m/z 226,1 (M+H⁺).

2-(4-(6-cloro-5-fenilpiridazin-3-il)piperazin-1-il)pirimidina (MW01-2-114B-MAS)

Se calentó una mezcla de 3,6-dicloro-4-fenilpiridazina (1,35 g, 6 mmol), 1-(2-pirimidil)piperazina (1,2 g, 6,0 mmol) en 10 ml de 1-BuOH con agitación a 80 °C durante 12 h. Se retiró el disolvente por evaporación a vacío, se trató el residuo con agua para dar una suspensión. Después, se eliminó el sólido por filtración, se lavó con agua, se secó sobre un embudo de filtración a vacío para dar un sólido blanco (1,8 mg 5,2 mmol, rendimiento del 86,0 %). ESI-EM: m/z 353,9.

2-(4-(5-fenil-6-(piridin-4-il)piridazin-3-il)piperazin-1-il)pirimidina (MW01-2-163MAS)

En un tubo de ensayo se añadieron MW01-2-114B-MAS (1,4 g, 4,0 mmol), K₂CO₃ en polvo (1,7 g, 12,4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (240 mg, 0,2 mmol), ácido piridinborónico (664 mg, 5,4 mmol) y 20 ml de DME. Después, se purgó argón a través del tubo durante 3 min. Después, se cerró el tubo herméticamente y se calentó con agitación a 120

°C durante 24 h. Una vez enfriada, se filtró la mezcla a través de un lecho de celite, después se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo 1:4. Se obtuvieron cristales en aguja amarillo claro (0,69g, 1,74mmol, rendimiento del 43,5%). Confirmado por ESI-EM y RMN. ESI-EM: m/z 396,2 (M+H⁺).

EJEMPLO 22. PREPARACIÓN DE N-(CICLOPROPILMETIL)-6-FENIL-4-(PIRIDIN-4-IL)PIRIDAZIN-3-AMINA (MW01-7-084WH).

En la figura 28 se representa un esquema sintético de reacción para la preparación de N-(ciclopropilmetil)-6-fenil-4-(piridin-4-il)piridazin-3-amina (MW01-7-084WH) y la síntesis se llevó a cabo como se describe en el presente documento.

Se sintetizó 4-cloro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (MW01-6-093WH) de acuerdo con el procedimiento descrito por Coudert, P., et al. [18].

4-cloro-2-(metoximetil)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (MW01-7-053WH)

Se agitó una mezcla de cloropiridazinona 1 (25,5 g, 0,12 mol), 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,20 g) e i-Pr2NEt (26,7g, 0,21 mol) en CH2Cl2 anhidro (300 ml) a 0 °C (baño de hielo) durante 30 min. Se añadió cloruro de metoximetilo (25 g, 0,31mol) y se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se agitó la reacción a t.a. hasta que se completó. Después, se retiró el disolvente a vacío, se trató el residuo con agua, se lavó con solución diluida de Na2CO3 y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se evaporó. Después, se purificó el residuo por recristalización en etanol al 95 % para dar un sólido amarillo claro 20.1. Rendimiento del 66,9 %.

6-fenil-4-(piridin-4-il)piridazin-3(2H)-ona (MW01-7-069WH)

Se mezcló la piridazinona protegida MW01-7-053WH (1,0 equiv.) con ácido arilborónico (1,37 equiv.), Pd(PPh3)4 (0,05 equiv.) y K2CO3 (3,1 equiv) y 200 ml de DME en un recipiente a presión de 350 ml, se purgó con argón durante 3 min y después se agitó la mezcla y se llevó a reflujo (baño de aceite, 120 °C) hasta que desapareció el material de partida. Después de enfriarlas, se concentró la solución hasta sequedad a presión reducida, se trató el residuo con agua y se eliminó por filtración. Se lavó la torta de filtración con agua sobre un embudo de filtración y después se usó para la etapa siguiente directamente. Se disolvió el residuo obtenido anteriormente en 200 ml de EtOH, se añadió HCl 6 N (200 ml) y se llevó a reflujo la mezcla de reacción (baño de aceite, 120°C) durante 6 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Se neutralizó el residuo con solución diluida de NaOH. Después, se eliminó por filtración la suspensión, se lavó con agua y se secó sobre un embudo de filtración. La recristalización en etanol al 90 % proporcionó un sólido amarillo pardo. Rendimiento del 80,4%. ESI-EM: m/z 294,3 (M+H⁺)

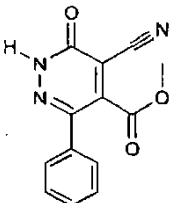
3-cloro-6-fenil-4-(piridin-4-il)piridazina (MW01-7-076WH)

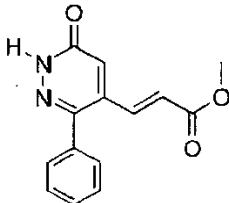
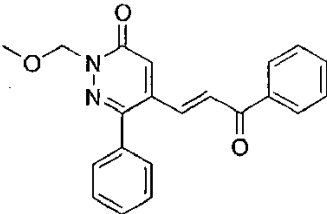
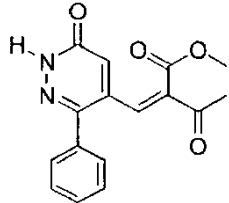
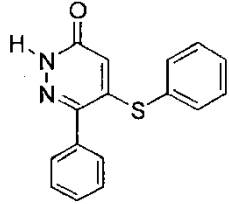
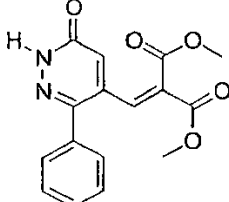
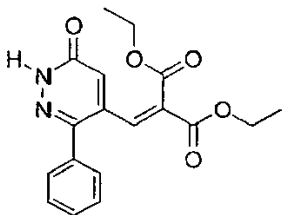
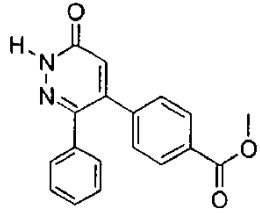
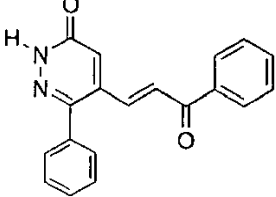
Se preparó este compuesto a partir de MW01-7-069WH de la misma manera que se describe para MW01-6-127WH, proporcionando un sólido amarillo claro. ESI-EM: m/z 268,4 (M+H⁺).

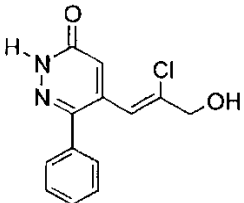
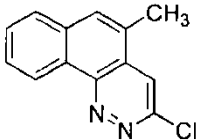
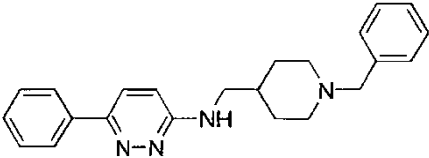
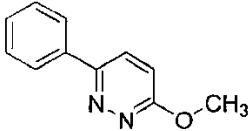
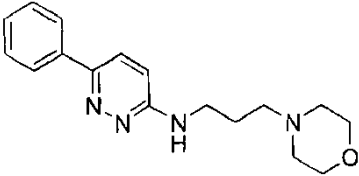
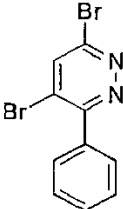
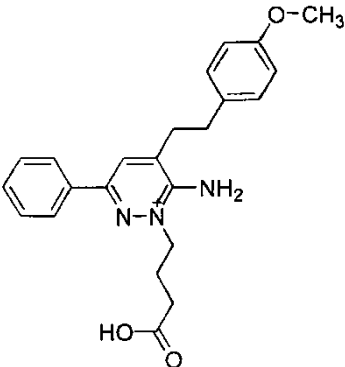
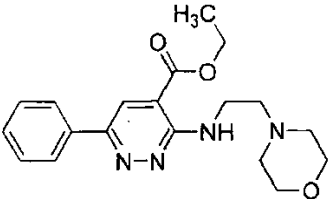
N-(ciclopropilmetil)-6-fenil-4-(piridin-4-il)piridazin-3-amina (MW01-7-084WH)

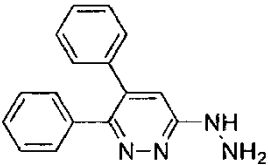
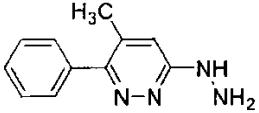
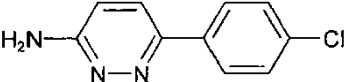
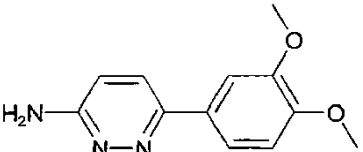
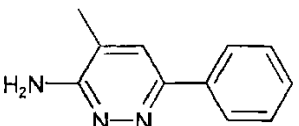
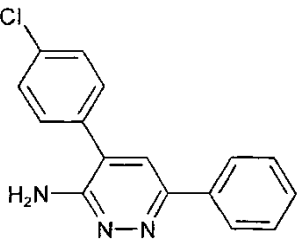
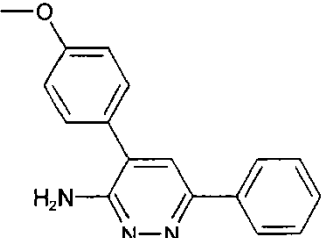
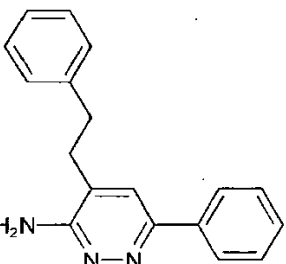
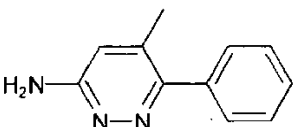
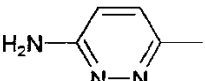
Se preparó este compuesto a partir de MW01-7-076WH se la misma manera que se describe para MW01-7-057WH, proporcionando un sólido gris. ESI-EM: m/z 330,4 (M+H⁺).

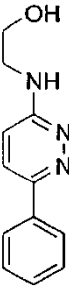
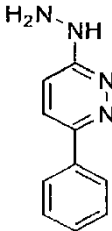
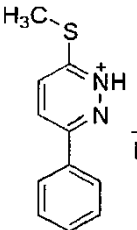
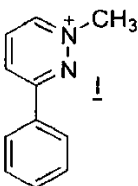
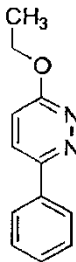
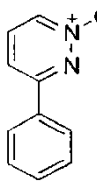
Tabla 1

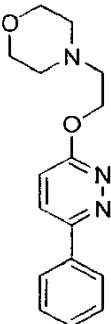
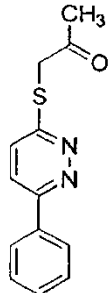
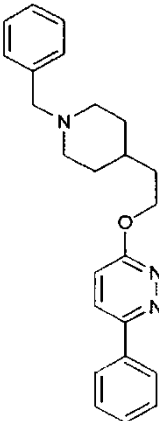
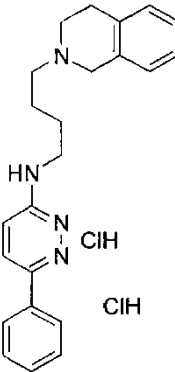
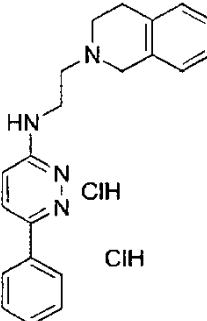
Número de compuesto	Estructura de compuesto	Código sintético
1		MW01-ES1

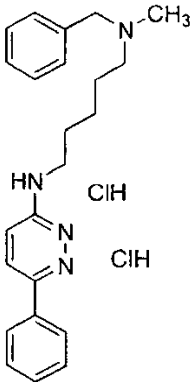
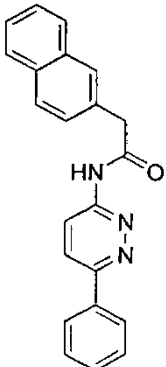
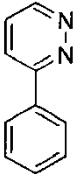
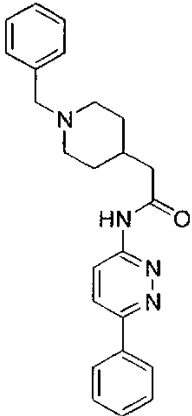
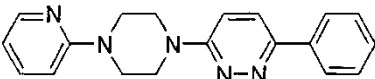
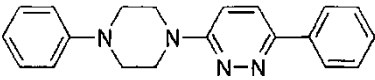
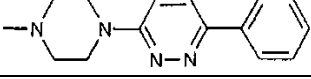
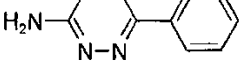
4		MW01-ES112
10		MW01-ES159
11		MW01-ES21
12		MW01-ES31
13		MW01-ES60
14		MW01-ES61
16		MW01-ES75
17		MW01-ES81

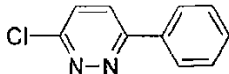
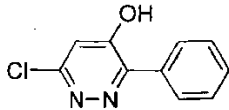
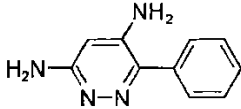
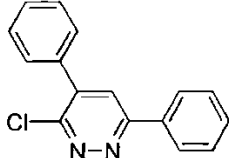
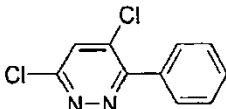
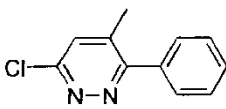
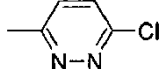
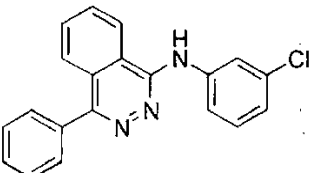
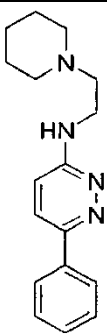
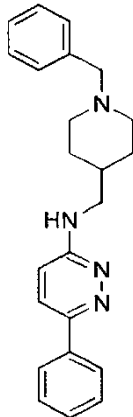
18		MW01-ES91
20		MW01-1-04-L-D04
23		MW01-1-15-L-H07
24		MW01-1-16-L-F05
25		MW01-1-18-L-B09
31		MW01-1-035LKM
40		MW01-1-09-L-G07
41		MW01-2-03-L-C02

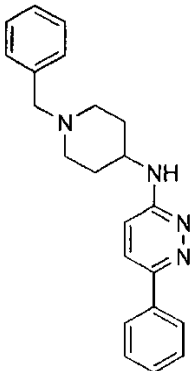
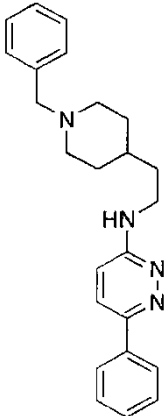
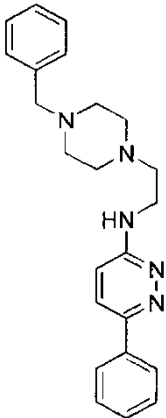
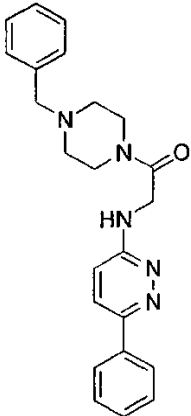
43		MW01-1-15-L-E09
44		MW01-1-16-L-B11
47		MW01-4-198B-Z
48		MW01-5-144A-Z
49		MW01-4-198C-Z
50		MW01-5-144C-Z
51		MW01-5-144D-Z
52		MW01-5-145A-Z
54		MW01-5-189Z
55		MW01-5-202B-Z

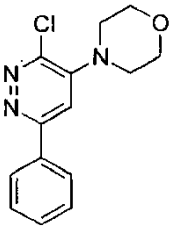
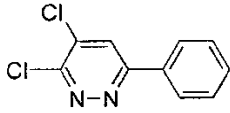
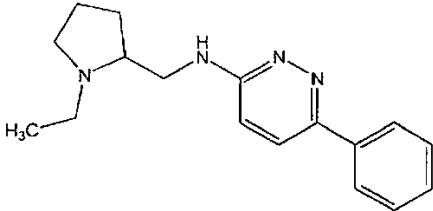
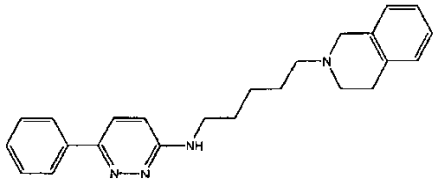
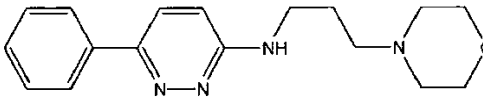
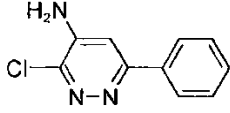
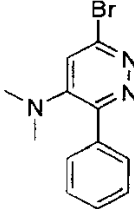
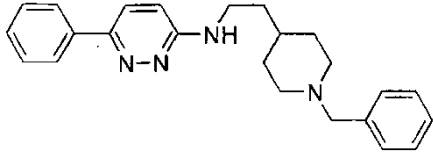
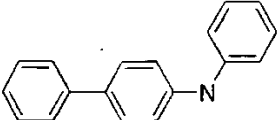
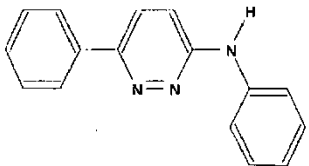
61		MW01-1-01-L-D06
65		MW01-1-01-L-E10
66		MW01-1-02-L-E08
70		MW01-1-03-L-D03
71		MW01-1-03-L-F03
73		MW01-1-03-L-G10
74		MW01-1-03-L-H06

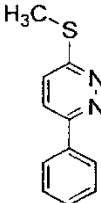
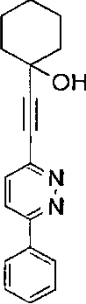
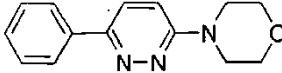
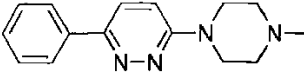
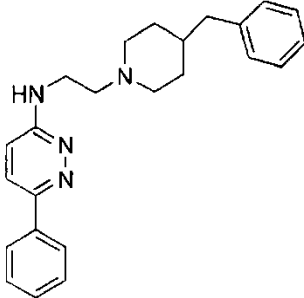
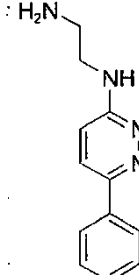
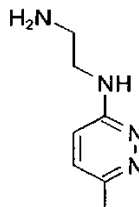
75		MW01-1-04-L-C03
76		MW01-1-07-L-H04
88		MW01-1-100-L-A04
89		MW01-1-100-L-A05
90		MW01-1-100-L-A08

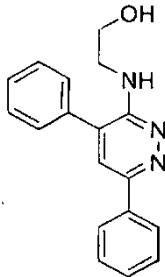
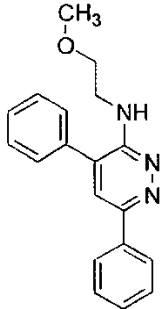
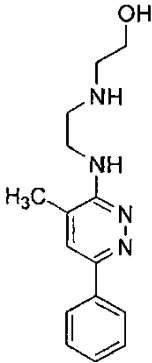
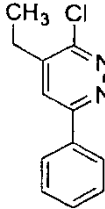
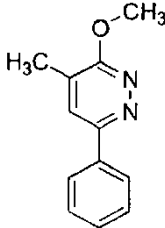
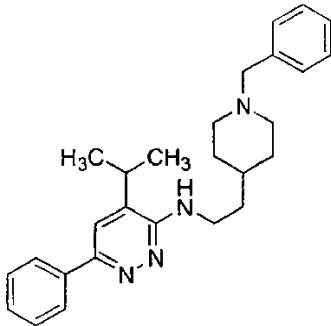
91		MW01-1-100-L-A09
92		MW01-1-11-L-E08
94		MW01-1-15-L-G09
97		MW01-1-16-L-G03
106		MW01-9-039Z
107		MW01-9-040Z
108		MW01-9-041Z
109		MW01-9-104A-Z

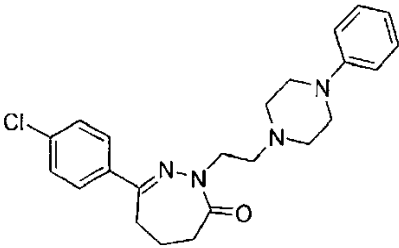
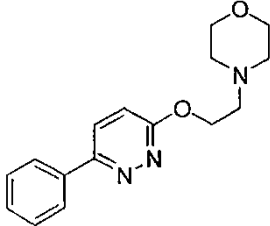
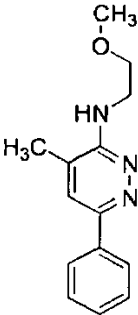
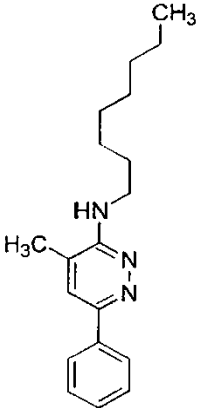
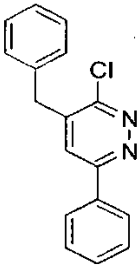
110		MW01-9-105A-Z
111		MW01-9-110A-Z
112		MW01-9-133A-Z
113		MW01-9-149A-Z
114		MW01-9-159A-Z
115		MW01-9-171Z
116		MW01-9-172Z
118		MW01-9-204Z
120		MW01-1-16-L-G08
122		MW01-1-17-L-G05

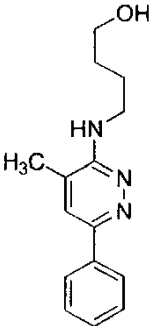
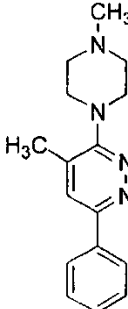
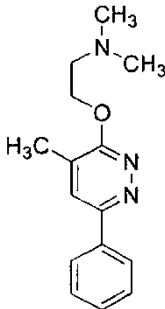
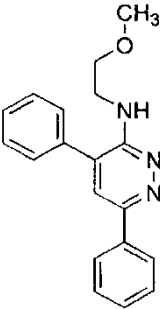
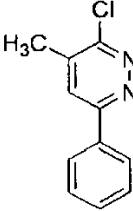
123		MW01-1-17-L-G11
125		MW01-1-17-L-H03
127		MW01-1-17-L-H11
130		MW01-1-18-L-A08

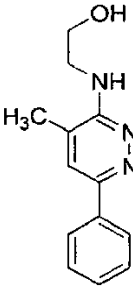
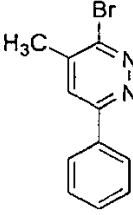
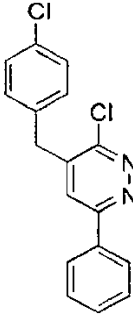
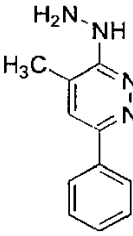
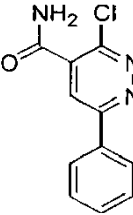
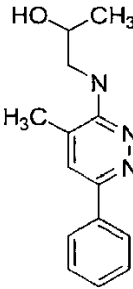
137		MW01-2-020SRM
143		MW01-2-056WH
149		MW01-1-18-L-A11
150		MW01-1-18-L-B03
151		MW01-1-18-L-B09
158		MW01-3-033WH
159		MW01-3-009WH
173		MW01-2-03-L-D02
175		MW01-2-06-L-F04
175A		?????

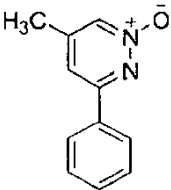
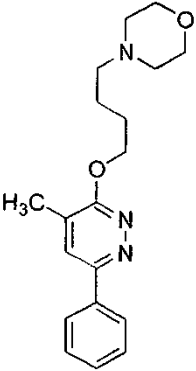
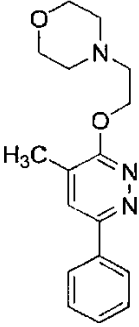
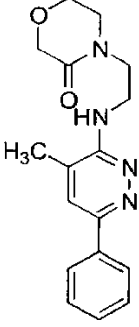
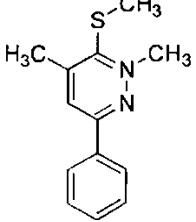
179	 <chem>CSc1ccc(cc1)-c2nn[nH]2</chem>	MW01-2-33-L-B02
180	 <chem>C1=CCCCC1C#Cc2cc[nH]2-c3ccccc3</chem>	MW01-3-01-L-G07
183	 <chem>C1CCN(CC1)Nc2ccc(cc2)-c3nn[nH]3</chem>	MW01-5-160WH
184	 <chem>C1CCN(CC1)Nc2ccc(cc2)-c3nn[nH]3</chem>	MW01-5-161WH
189	 <chem>C1CCN(CC1)Nc2ccc(cc2)-c3nn[nH]3</chem>	MW01-6-041WH
190	 <chem>C1CCN(CC1)Nc2ccc(cc2)-c3nn[nH]3</chem>	MW01-6-044WH
192	 <chem>C1CCN(CC1)Nc2ccc(cc2)-c3nn[nH]3</chem>	MW01-6-050WH

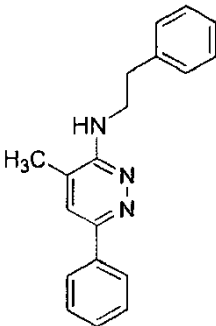
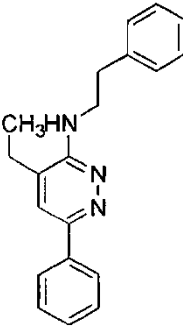
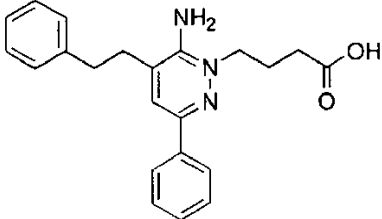
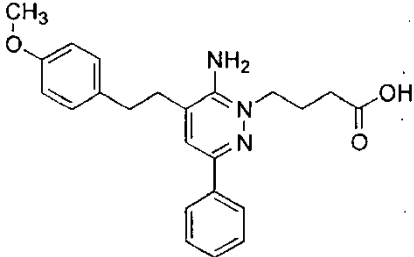
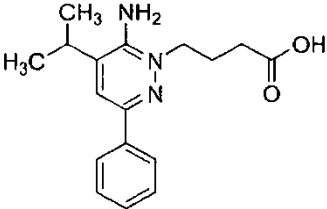
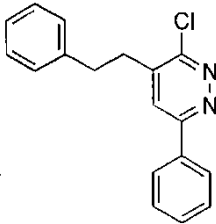
197		MW01-1-01-L-A10
198		MW01-1-01-L-B03
199		MW01-1-01-L-B09
201		MW01-1-01-L-E03
202		MW01-1-01-L-E04
205		MW01-1-18-L-B07

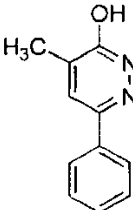
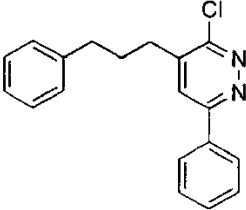
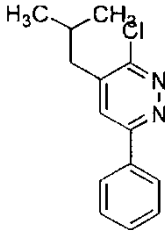
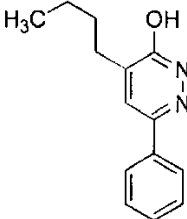
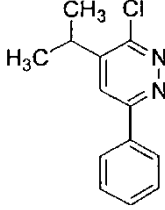
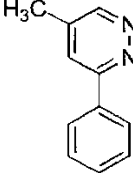
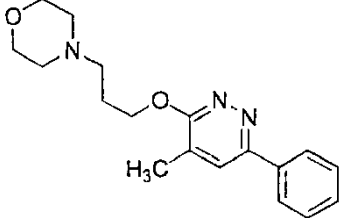
208		MW01-1-03-L-G03
210		MW01-1-04-L-C03
217		MW01-1-02-L-E03
218		MW01-1-02-L-E06
221		MW01-1-02-L-F02

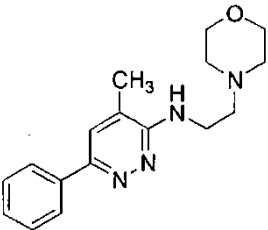
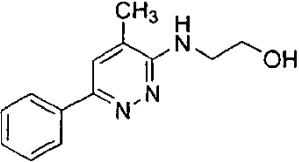
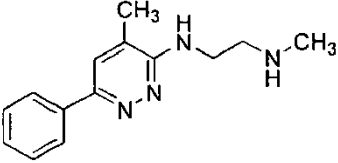
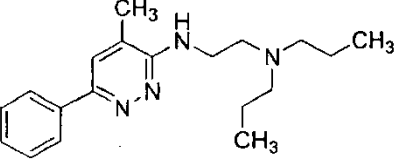
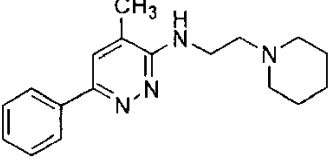
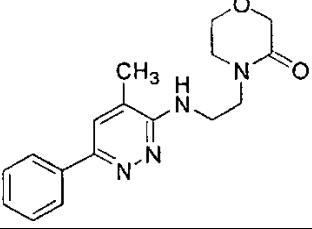
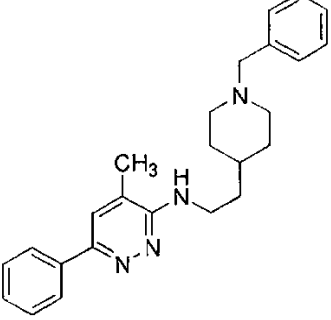
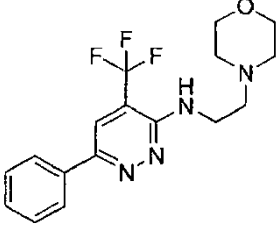
223	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CN(CN2)C(C)CO</chem>	MW01-1-02-L-F08
225	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CN(CN2)C(C)CN(C)C</chem>	MW01-1-02-L-G05
226	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CN(CN2)C(C)COCN(C)C</chem>	MW01-1-02-L-G06
227	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CN(CN2)C(C3=CC=CC=C3)C(C4=CC=CC=C4)COCN(C)C</chem>	MW01-1-03-L-A02
229	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CN(CN2)C(C)CO</chem>	MW01-1-03-L-B09

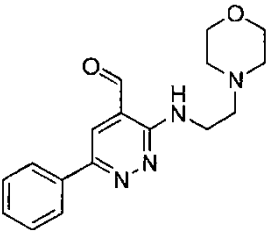
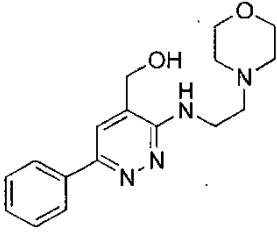
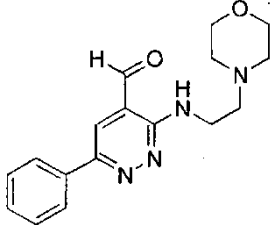
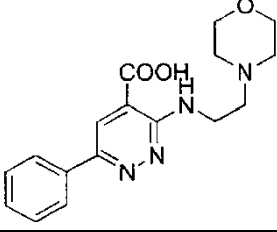
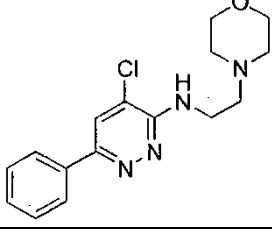
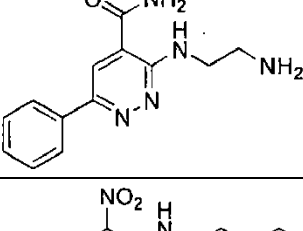
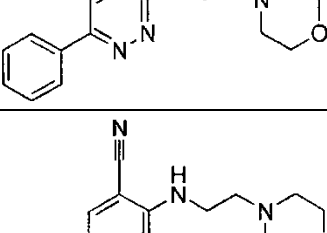
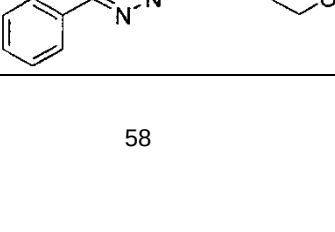
230	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2=NC=CC(=C2)C(C)CO</chem>	MW01-1-03-L-B10
231	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2=NC=CC(=C2)C(Br)C</chem>	MW01-1-03-L-C03
233	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)CC2=CC=C(C=C2)N3=NC=CC(=C3)C(Cl)C1</chem>	MW01-1-03-L-C08
235	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2=NC=CC(=C2)C(C)NN</chem>	MW01-1-03-L-E08
236	 <chem>NC(=O)C1=CC=C(C=C1)N2=NC=CC(=C2)C(Cl)C1</chem>	MW01-1-03-L-E09
240	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2=NC=CC(=C2)C(C)C(C)O</chem>	MW01-1-04-L-A06

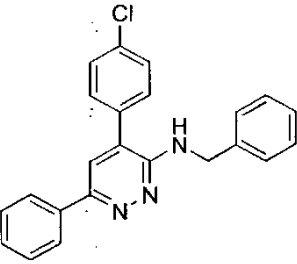
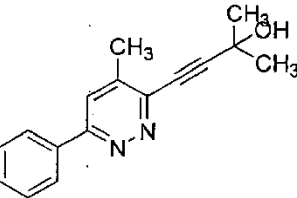
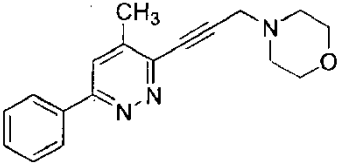
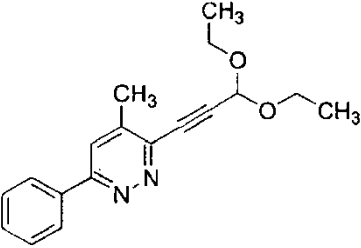
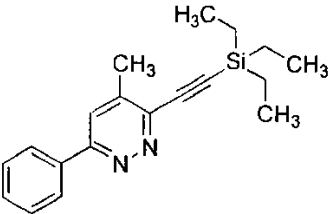
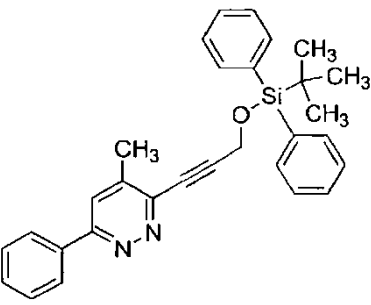
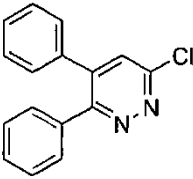
242		MW01-1-04-L-D10
250		MW01-1-05-L-B11
251		MW01-1-05-L-C02
254		MW01-1-05-L-G11
255		MW01-1-05-L-H05

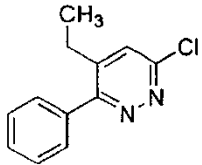
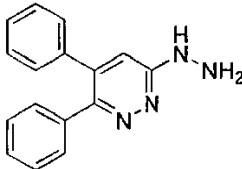
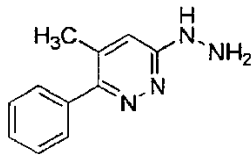
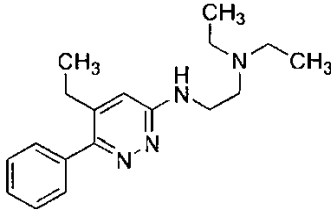
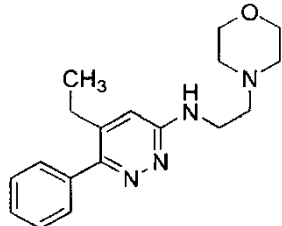
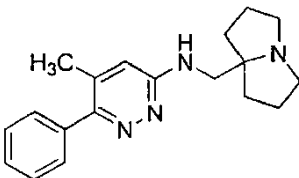
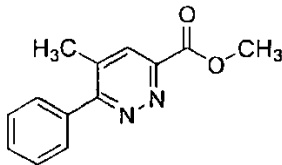
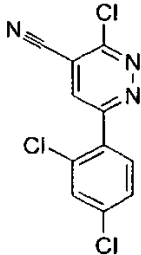
266		MW01-1-08-L-D09
268		MW01-1-09-L-C06
270		MW01-1-09-L-G05
271		MW01-1-09-L-G07
272		MW01-1-09-L-G09
274		MW01-1-09-L-H07

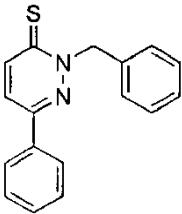
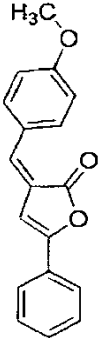
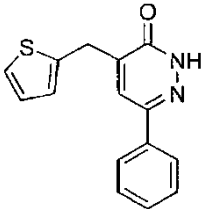
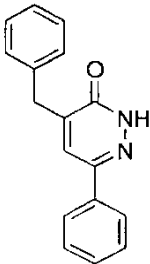
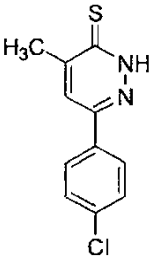
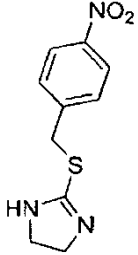
275		MW01-1-15-L-A04
276		MW01-1-15-L-B02
278		MW01-1-15-L-B10
280		MW01-1-15-L-C04
282		MW01-1-15-L-D03
284		MW01-1-15-L-G10
292		MW01-1-17-L-A09

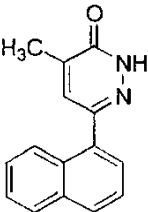
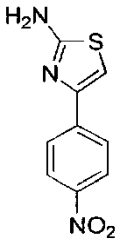
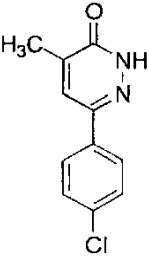
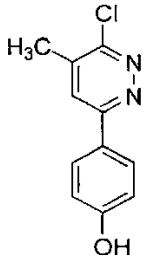
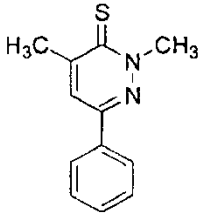
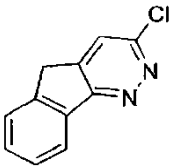
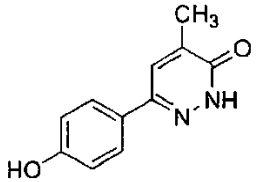
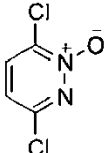
293		MW01-1-17-L-A11
294		MW01-1-17-L-B02
295		MW01-1-17-L-B10
296		MW01-1-17-L-E11
297		MW01-1-17-L-F03
298		MW01-1-17-L-H05
299		MW01-1-18-L-A09
308		MW01-2-03-L-B08

310	 <chem>CN(C)CCNc1ncnc(c1C2=CC=CC=C2)C(=O)O</chem>	MW01-2-03-L-C05
313	 <chem>CN(C)CCNc1ncnc(c1C2=CC=CC=C2)CO</chem>	MW01-2-03-L-G07
318	 <chem>CN(C)CCNc1ncnc(c1C2=CC=CC=C2)C=O</chem>	MW01-2-101-L-H08
319	 <chem>CN(C)CCNc1ncnc(c1C2=CC=CC=C2)C(=O)O</chem>	MW01-2-10-L-E05
320	 <chem>CN(C)CCNc1ncnc(c1C2=CC=CC=C2)Cl</chem>	MW01-2-10-L-E06
321	 <chem>NCCNc1ncnc(c1C2=CC=CC=C2)C(=O)N</chem>	MW01-2-20-L-B02
323	 <chem>CN(C)CCNc1ncnc(c1C2=CC=CC=C2)[N+](=O)[O-]</chem>	MW01-2-20-L-D05
324	 <chem>CN(C)CCNc1ncnc(c1C2=CC=CC=C2)C#N</chem>	MW01-2-20-L-E09

326		MW01-2-25-L-H06
328		MW01-3-01-L-G03
329		MW01-3-01-L-G04
331		MW01-3-01-L-G08
332		MW01-3-01-L-G09
335		MW01-3-06-L-E09
337		MW01-1-07-L-G07

339		MW01-1-15-L-C11
340		MW01-1-15-L-E09
341		MW01-1-16-L-B11
346		MW01-1-17-L-F10
347		MW01-1-17-L-F11
350		MW01-2-20-L-B11
352		MW01-3-01-L-F09
359		MW01-1-03-L-E05

360	 <chem>c1ccc(cc1)-n2c(=S)ccc(c2)Cc3ccccc3</chem>	MW01-1-03-L-A08
361	 <chem>COc1ccc(cc1)/C=C2/C(=O)OC=C2c3ccccc3</chem>	MW01-1-03-L-H08
362	 <chem>c1ccc(cc1)-n2c(=O)ccc(c2)Cc3ccccc3</chem>	MW01-1-01-L-H04
363	 <chem>c1ccc(cc1)-n2c(=O)ccc(c2)Cc3ccccc3</chem>	MW01-1-01-L-H06
366	 <chem>Cc1c(=O)ccc(c1)Cc2ccc(Cl)cc2</chem>	MW01-1-03-L-E07
367	 <chem>O=C1NC=CN1SCC2=CC=C([N+](=O)[O-])C=C2</chem>	MW01-1-05-L-E05

368		MW01-1-03-L-B03
371		MW01-1-05-L-E07
372		MW01-1-03-L-A03
373		MW01-1-03-L-E03
374		MW01-1-01-L-H10
375		MW01-1-04-L-H08
376		MW01-1-01-L-G10
377		MW01-1-03-L-G11

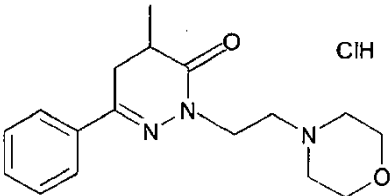
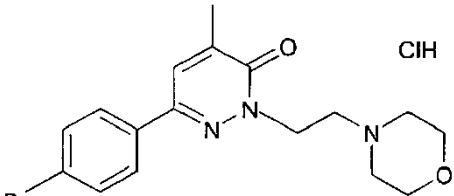
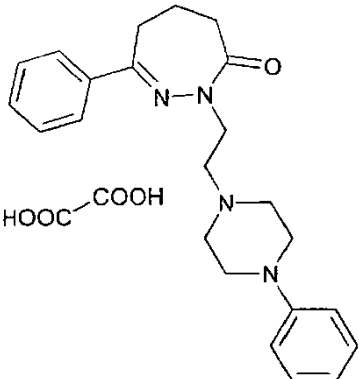
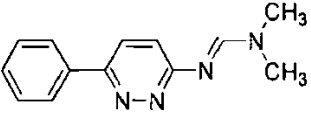
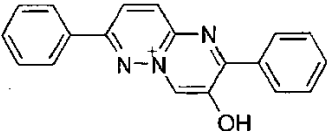
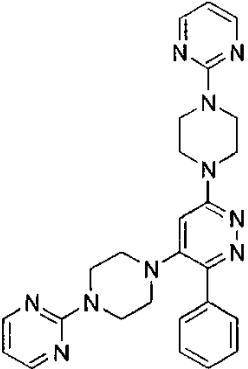
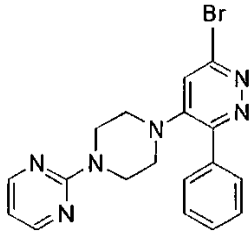
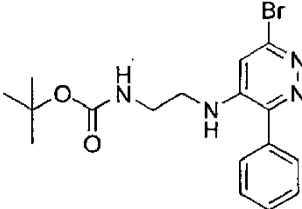
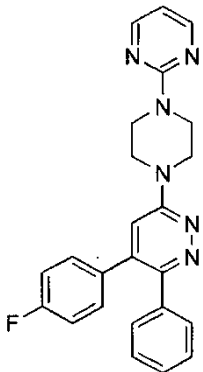
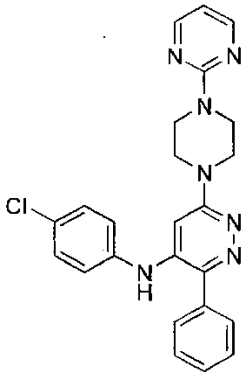
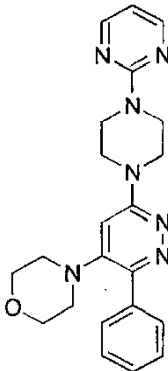
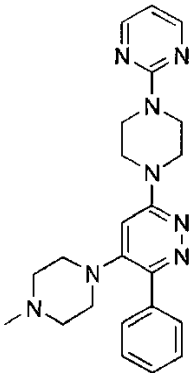
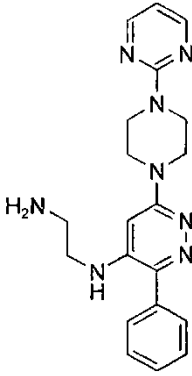
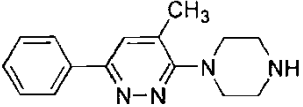
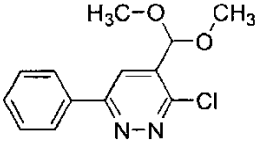
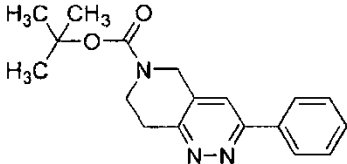
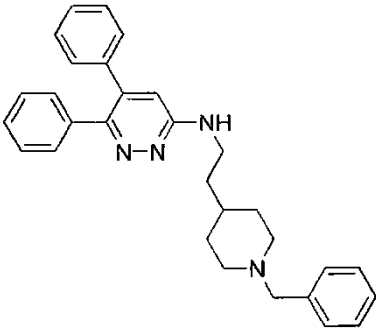
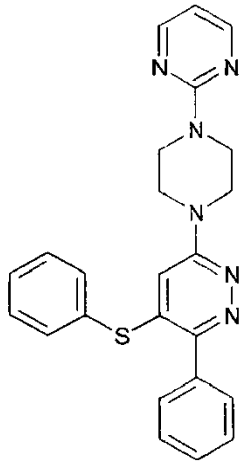
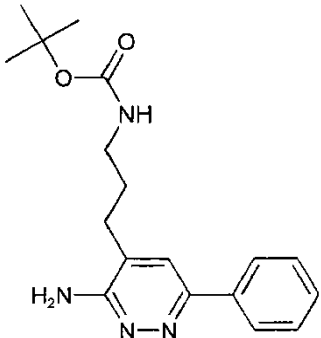
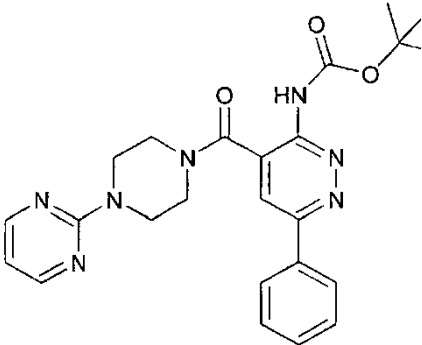
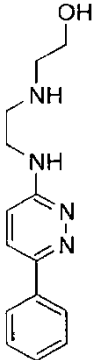
380		MW01-1-04-L-B07
381		MW01-1-04-L-C09
382		MW01-1-10-L-G05

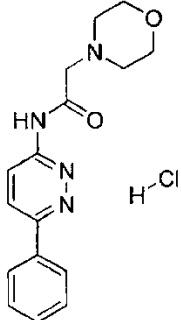
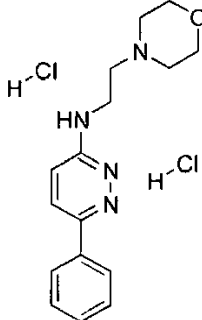
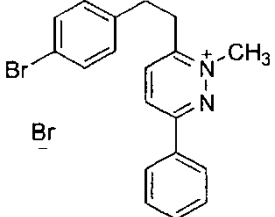
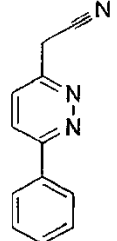
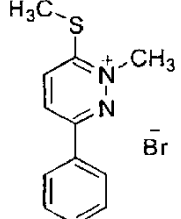
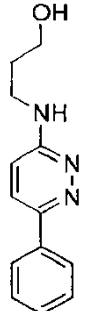
Tabla 2

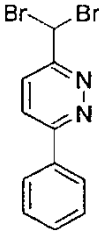
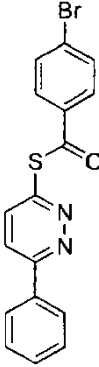
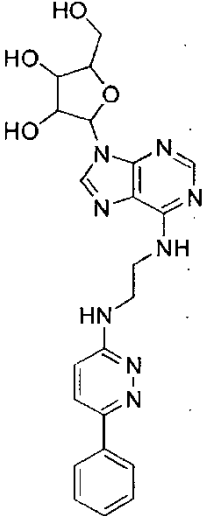
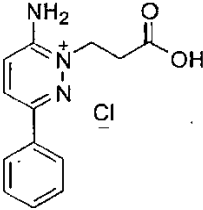
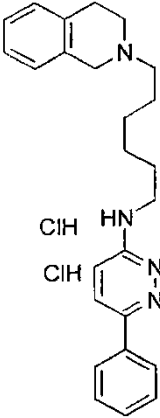
Número de compuesto	Estructura de compuesto	Código sintético
22		MW01-1-15-L-E08
26		MW01-2-02-L-H09
29		MW01-1-030A-LKM

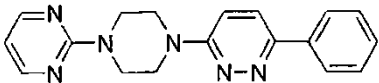
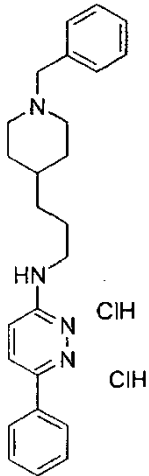
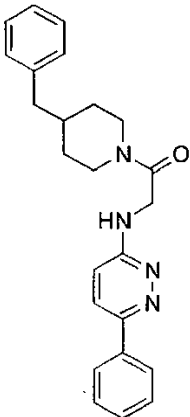
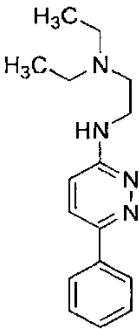
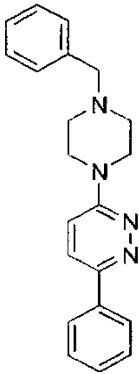
30		MW01-1-030B-LKM
32		MW01-1-048AB-LKM
33		MW01-2-065LKM
34		MW01-2-127LKM
35		MW01-2-134LKM

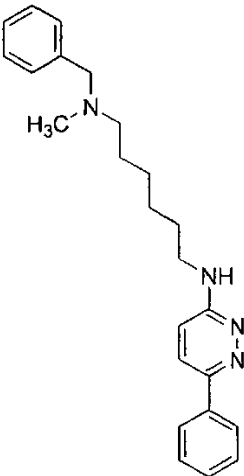
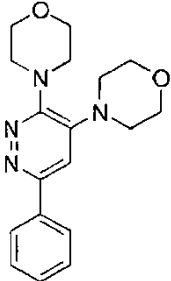
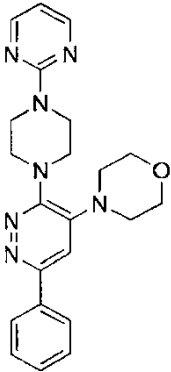
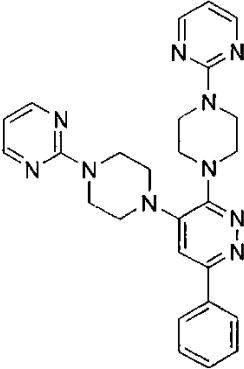
36		MW01-2-146LKM
37		MW01-2-147LKM
38		MW01-1-02-L-B11
39		MW01-1-04-L-F10
42		MW01-2-33-L-A11
45		MW01-1-17-L-E06

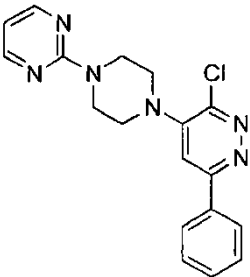
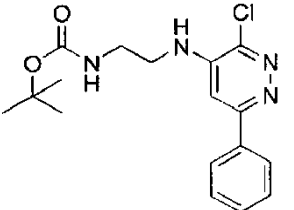
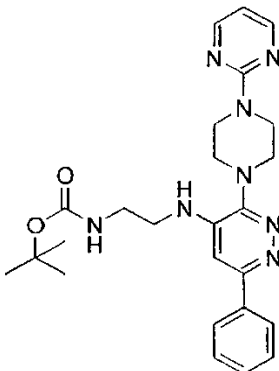
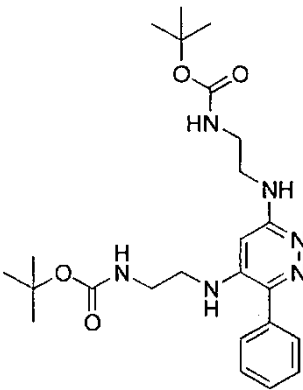
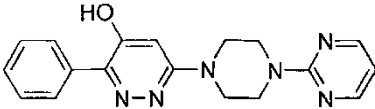
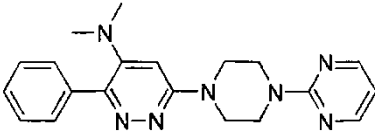
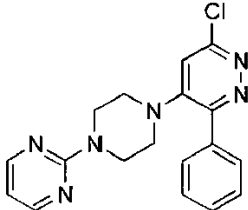
46		MW01-1-045MAS
53		MW01-5-145B-Z
56		MW01-7-127AB-Z
60		MW01-1-01-L-B04

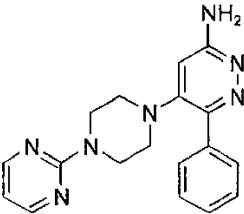
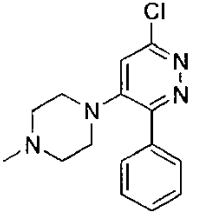
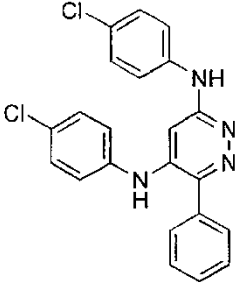
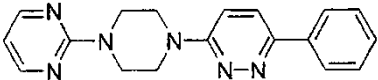
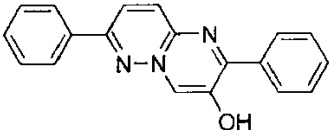
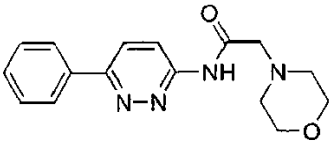
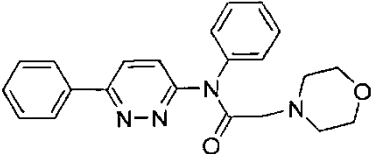
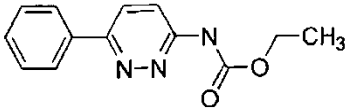
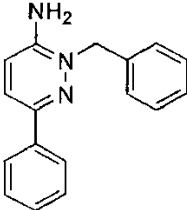
62		MW01-1-01-L-D10
63		MW01-1-01-L-E02
64		MW01-1-01-L-E08
67		MW01-1-02-L-H10
68		MW01-1-03-L-A05
69		MW01-1-03-L-B08

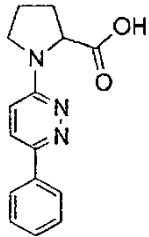
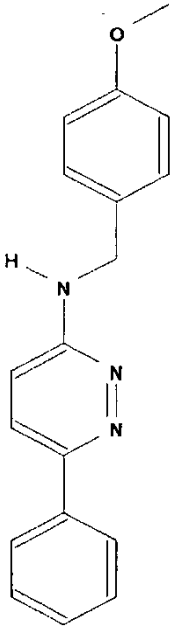
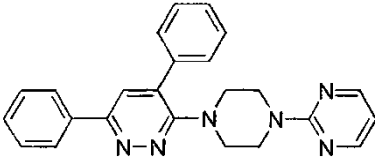
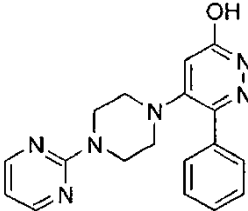
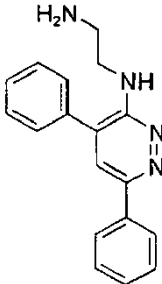
72	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1)N1=NC=CC=C1N1</chem>	MW01-1-03-L-G09
87	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)N1=NC=CC=C1N1</chem>	MW01-1-08-L-E11
93	 <chem>OC[C@H]1O[C@H](N2C=NC3=C(N2)N=CN3)[C@H](O)[C@H]1O</chem> <chem>N1=NC=CC=C1N1</chem> <chem>N1=NC=CC=C1N1</chem>	MW01-1-13-L-G06
95	 <chem>N1=NC=CC=C1N1</chem> <chem>N1=NC=CC=C1N1</chem> <chem>N1=NC=CC=C1N1</chem>	MW01-1-16-L-D09
96	 <chem>N1=NC=CC=C1N1</chem> <chem>N1=NC=CC=C1N1</chem> <chem>N1=NC=CC=C1N1</chem>	MW01-1-16-L-E02

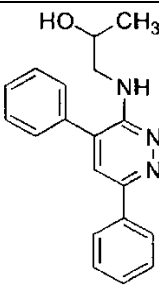
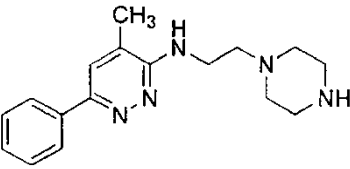
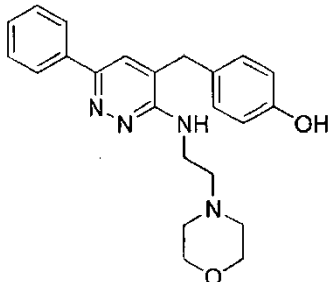
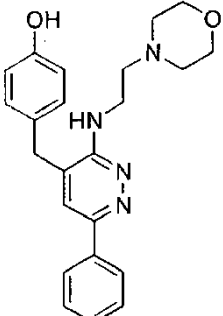
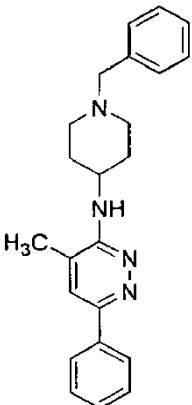
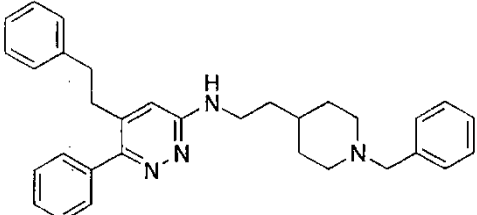
105		MW01-9-038Z
121		MW01-1-17-L-G04
124		MW01-1-17-L-H02
126		MW01-1-17-L-H07
128		MW01-1-18-L-A02

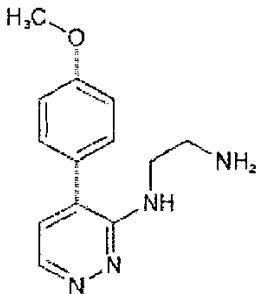
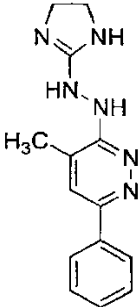
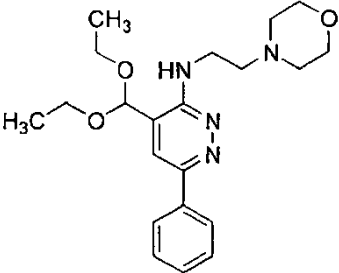
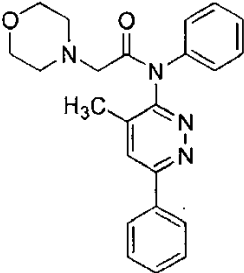
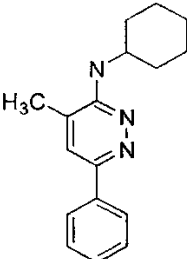
129		MW01-1-18-L-A03
136		MW01-2-018SRM
138		MW01-2-023SRM
147		MW01-2-177A-WH

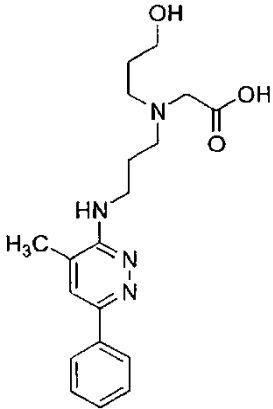
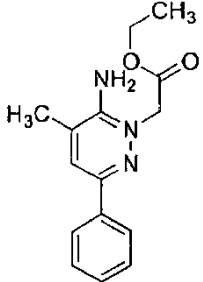
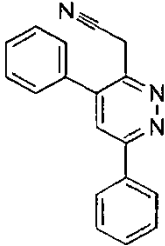
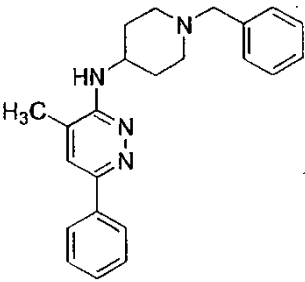
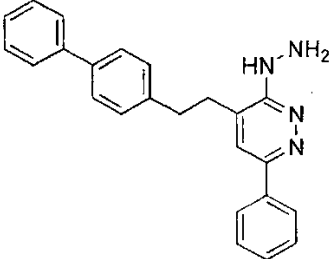
148		MW01-2-177B-WH
153		MW01-2-184WH
155		MW01-2-191A-WH
156		MW01-2-193B-WH
157		MW01-3-003WH
160		MW01-3-019A-WH
161		MW01-3-060A-WH

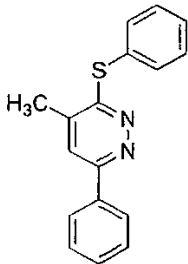
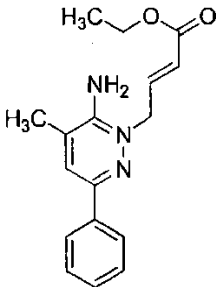
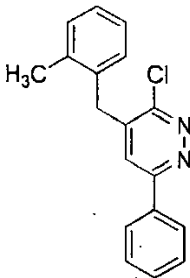
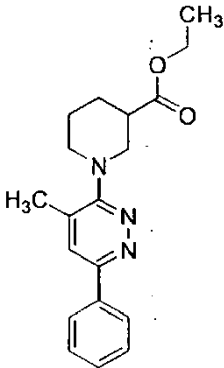
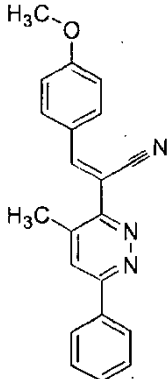
162		MW01-3-072WH
163		MW01-3-117WH
164		MW01-3-118WH
166		MW01-3-183WH
171		MW01-2-03-L-G03
172		MW01-2-03-L-C04
174		MW01-2-03-L-G03
176		MW01-2-102-L-C11
177		MW01-2-21-L-F04

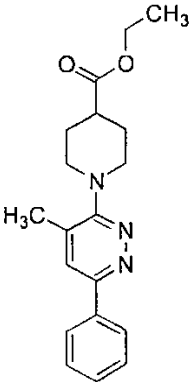
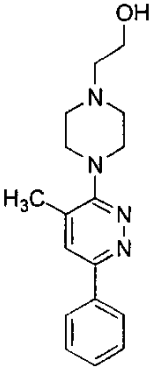
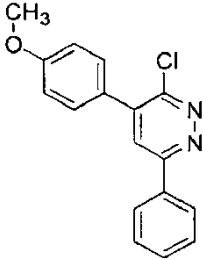
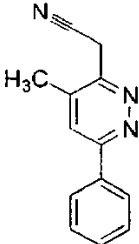
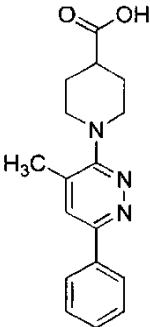
178		MW01-2-24-L-G09
181A		
186		MW01-5-188WH
188		MW01-6-003WH
191		MW01-6-046WH

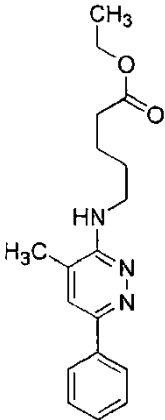
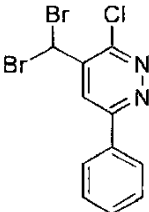
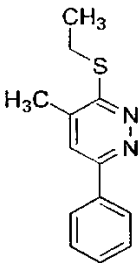
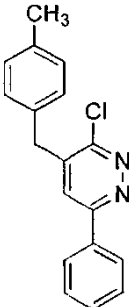
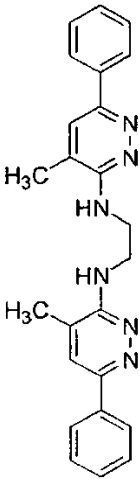
200	 <chem>CC(O)NC1=CC=C(C=C1)c2cc(C3=CC=CC=C3)nn2</chem>	MW01-1-01-L-C06
203	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)c2nn(C)c(NCCN3CCCCC3)c2</chem>	MW01-2-03-L-D09
204	 <chem>Oc1ccc(cc1)NCCN2CCOCC2c3nn(C4=CC=CC=C4)c5cc(C6=CC=CC=C6)nn35</chem>	MW01-1-01-L-B02
206	 <chem>Oc1ccc(cc1)CNc2cc(C3=CC=CC=C3)nn2NCCN4CCOCC4</chem>	MW01-2-03-L-D09
207	 <chem>Cc1cc(C2=CC=CC=C2)nn1Nc3cc(C4=CC=CC=C4)nn3N5CCN(CC5Cc6ccccc6)CC</chem>	MW01-2-03-L-G04
209	 <chem>Cc1cc(C2=CC=CC=C2)nn1NCCN3CCN(CC3Cc4ccccc4)CC</chem>	MW01-1-17-L-E05

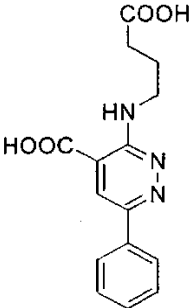
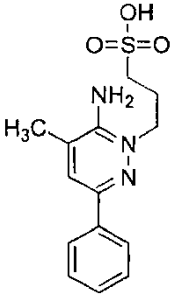
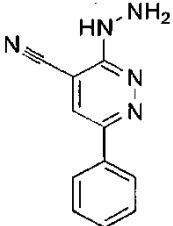
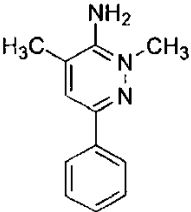
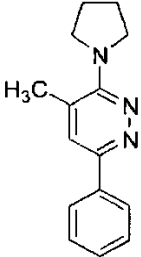
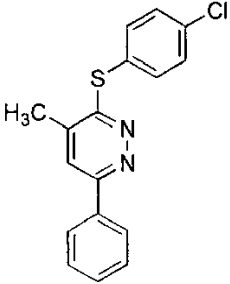
211	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2ccnnc2NCCN</chem>	MW01-1-04-L-C03
212	 <chem>Cc1nn(Cc2ccccc2)c(NN)c1</chem>	MW01-1-01-L-E11
213	 <chem>CCOC(OC)c1cc(Cc2ccccc2)nn1NCCN3CCOCC3</chem>	MW01-1-01-L-F02
214	 <chem>Cc1nn(C(=O)CN3CCOCC3)c(Cc2ccccc2)c1</chem>	MW01-1-01-L-F03
215	 <chem>Cc1nn(C2CCCCC2)c(Cc3ccccc3)c1</chem>	MW01-1-01-L-G08

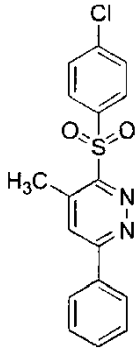
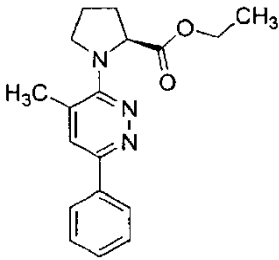
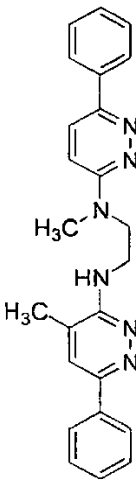
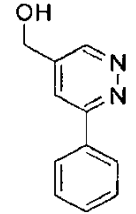
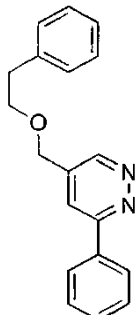
216		MW01-1-02-L-D11
219		MW01-1-02-L-E04
220		MW01-1-02-L-E11
222		MW01-1-02-L-F04
224		MW01-1-02-L-F09

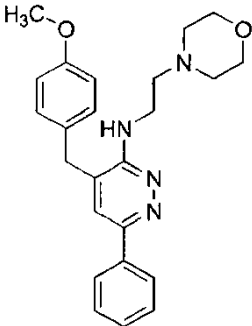
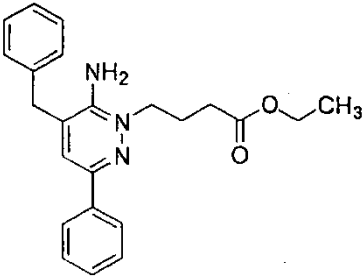
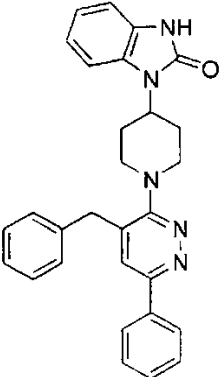
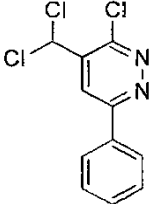
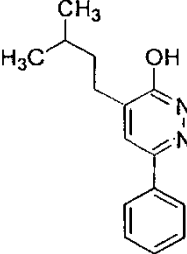
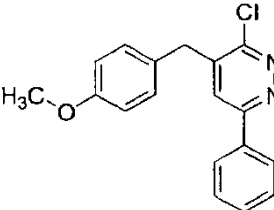
228	 <chem>Cc1cc(cc1N2N=CN=C2c3ccccc3)Sc4ccccc4</chem>	MW01-1-03-L-A04
232	 <chem>CC1=CC(=CC=C1)N2N=CN=C2C(=C1)N=C1C=CC(=O)OCC1</chem>	MW01-1-03-L-C04
234	 <chem>Cc1cccc(c1)Cc2cc(ccc2N2N=CN=C2c3ccccc3)Cl</chem>	MW01-1-03-L-E04
237	 <chem>CC1=CC(=CC=C1)N2N=CN=C2C(=C1)N=C1C=CC(=O)OCC1</chem>	MW01-1-03-L-E10
238	 <chem>Cc1cc(cc1N2N=CN=C2c3ccccc3)C(=C1)N=C1C=CC(=O)OCC1</chem>	MW01-1-03-L-G02

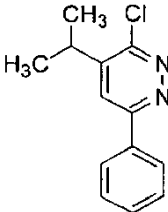
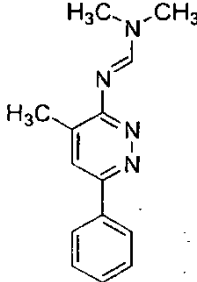
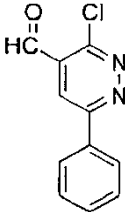
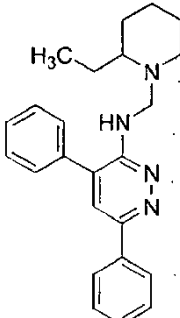
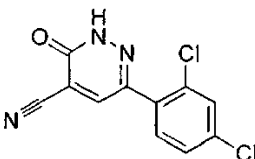
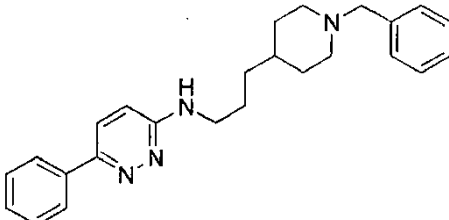
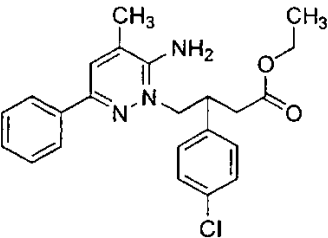
239		MW01-1-03-L-H04
241		MW01-1-04-L-D08
243		MW01-1-04-L-E03
244		MW01-1-04-L-E04
245		MW01-1-04-L-E09

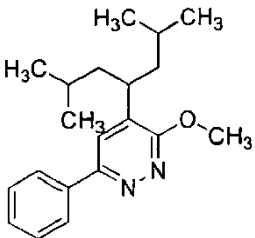
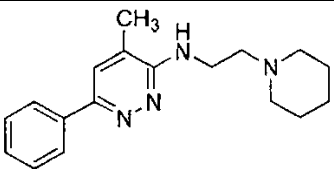
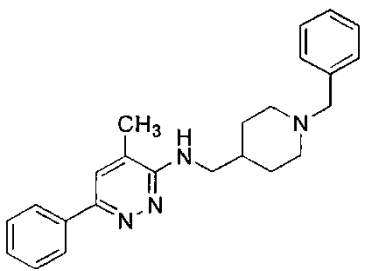
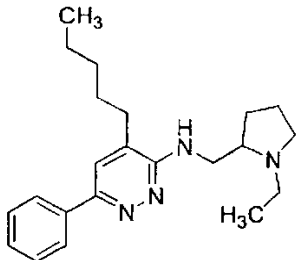
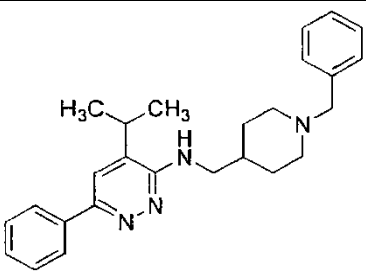
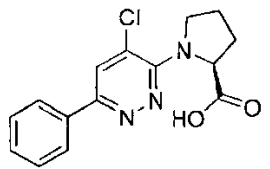
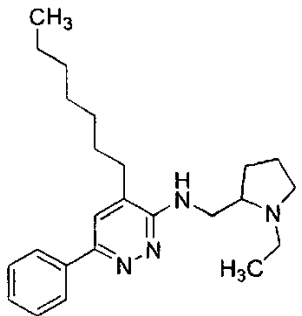
246		MW01-1-04-L-F06
247		MW01-1-04-L-G06
248		MW01-1-04-L-H06
249		MW01-1-04-L-H07
252		MW01-1-05-L-F05

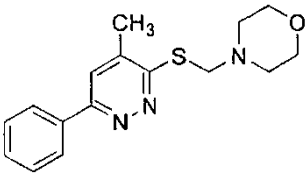
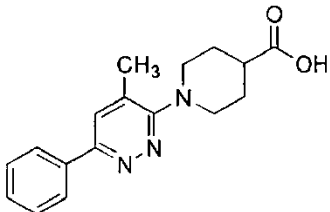
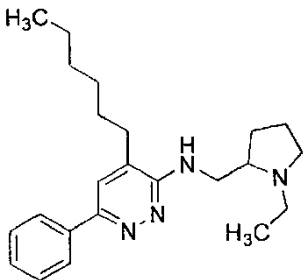
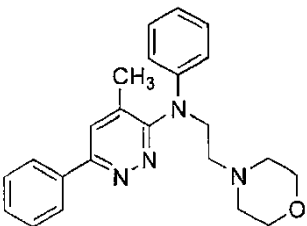
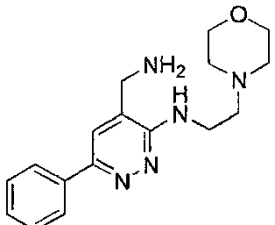
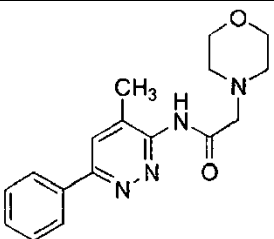
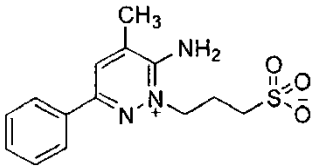
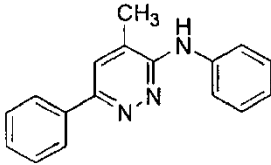
253	 <chem>OC(=O)CCNC1=CC=C(C(=O)O)N=N1c2ccccc2</chem>	MW01-1-05-L-G10
256	 <chem>CC1=CC=C(C(=O)O)N=N1c2ccccc2</chem>	MW01-1-05-L-H07
257	 <chem>NC1=CC=C(C#N)N=N1c2ccccc2</chem>	MW01-1-05-L-H09
258	 <chem>CN(C)N1=CC=C(C)N=N1c2ccccc2</chem>	MW01-1-05-L-H11
259	 <chem>C1CCCN1c2cc(C)c(C#N)n2c3ccccc3</chem>	MW01-1-07-L-E07
260	 <chem>Cc1cc(C#N)n(C1=CC=C(C=C1)S2=CC=C(Cl)C=C2)n1</chem>	MW01-1-07-L-G09

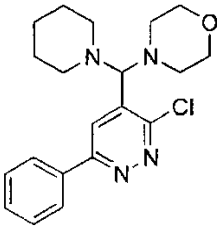
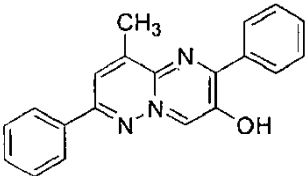
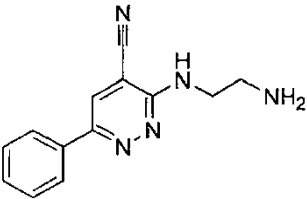
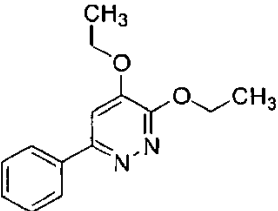
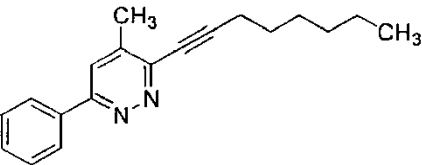
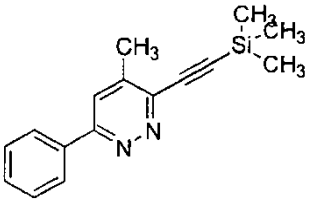
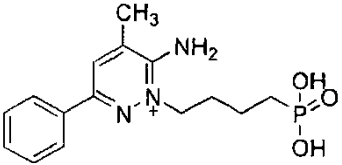
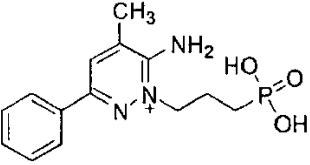
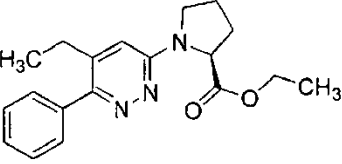
261	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N1=NC(=C(C=C1)C(=O)O)N=N1</chem>	MW01-1-07-L-H03
262	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N1=NC(=C(C=C1)C(=O)O)N=N1</chem>	MW01-1-07-L-H05
263	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N1=NC(=C(C=C1)C(=O)O)N=N1</chem>	MW01-1-07-L-H06
264	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N1=NC(=C(C=C1)C(=O)O)N=N1</chem>	MW01-1-08-L-C07
265	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N1=NC(=C(C=C1)C(=O)O)N=N1</chem>	MW01-1-08-L-C09

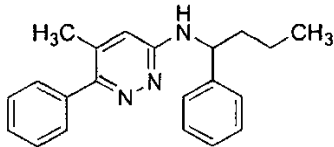
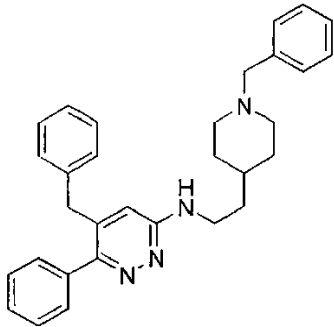
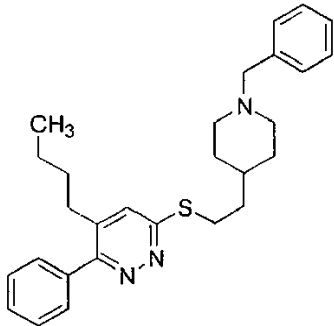
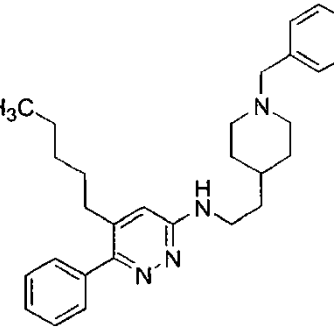
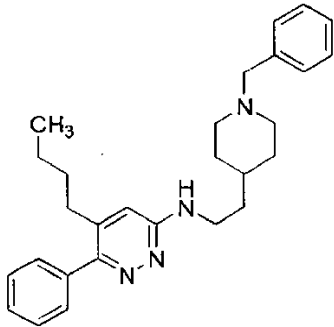
267		MW01-1-08-L-E04
269		MW01-1-09-L-G04
273		MW01-1-09-L-G11
277		MW01-1-15-L-B07
279		MW01-1-15-L-B11
281		MW01-1-15-L-D02

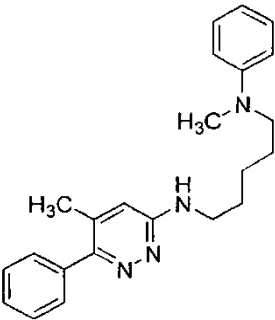
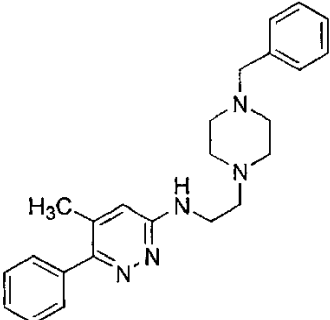
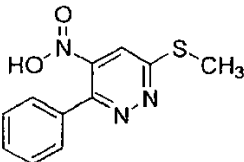
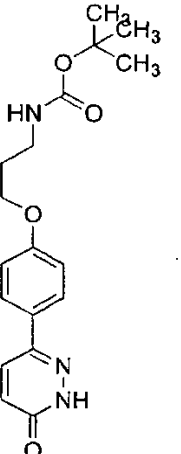
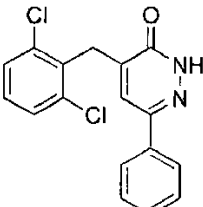
282		MW01-1-15-L-D03
283		MW01-1-15-L-E10
285		MW01-1-15-L-H09
286		MW01-1-16-L-E05
287		MW01-1-01-L-F11
288		MW01-1-17-L-B05
290		MW01-1-16-L-E08

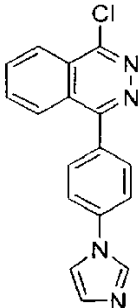
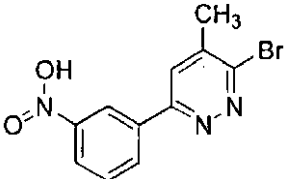
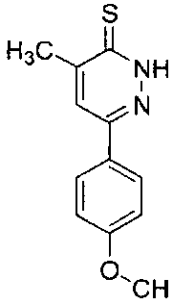
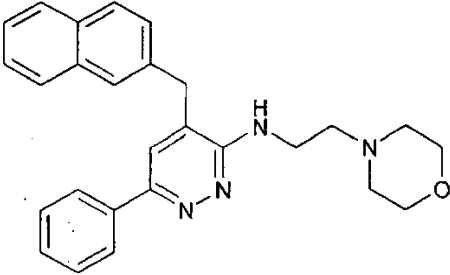
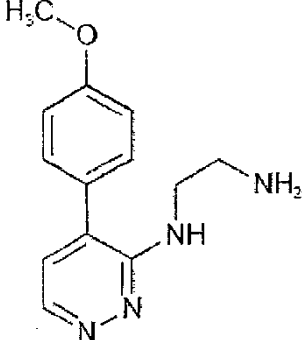
291		MW01-1-16-L-G07
297		MW01-1-17-L-F03
300		MW01-1-18-L-B04
301		MW01-1-18-L-B10
302		MW01-1-18-L-B11
303		MW01-1-18-L-C05
304		MW01-1-18-L-C06

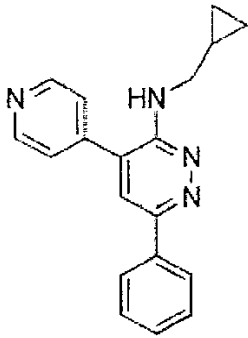
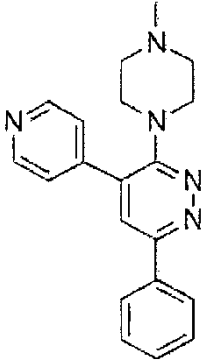
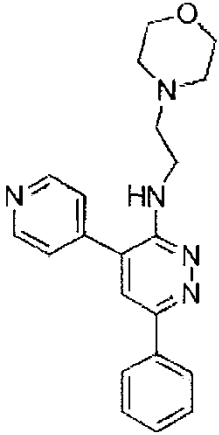
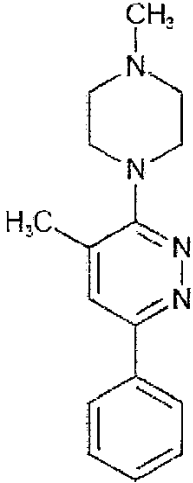
305		MW01-1-18-L-C08
306		MW01-1-18-L-C10
307		MW01-1-18-L-D04
309		MW01-2-03-L-C03
311		MW01-2-03-L-D07
312		MW01-2-03-L-D08
314		MW01-2-03-L-G10
315		MW01-2-06-L-F06

316		MW01-2-09-L-B08
317		MW01-2-09-L-E10
322		MW01-2-20-L-B10
325		MW01-2-24-L-A05
327		MW01-3-01-L-G02
330		MW01-3-01-L-G05
333		MW01-3-06-L-B07
334		MW01-3-06-L-B08
336		MW01-1-07-L-G07

338		MW01-1-08-L-D03
342		MW01-1-16-L-E09
343		MW01-1-17-L-C09
344		MW01-1-17-L-E07
345		MW01-1-17-L-E08

348	 <chem>CN(C)CCNC1=NC=C(C2=CC=CC=C2)N=N1</chem>	MW01-1-18-L-A04
349	 <chem>CN(C1=CC=CC=C1)CCNC2=NC=C(C3=CC=CC=C3)N=N2</chem>	MW01-1-18-L-B05
351	 <chem>CSC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2N=N2)[N+](=O)[O-]</chem>	MW01-2-33-L-A10
356	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCCCOC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2N=N2C(=O)N)C(=O)N</chem>	MW01-1-01-L-E06
357	 <chem>O=C1NC=CC(C1)Cc2cc(Cl)ccc2Cl</chem>	MW01-1-01-L-H09

358	 <chem>Clc1nc2ccccc2n1-c1ccc(cc1)n2ccn2</chem>	MW01-1-05-L-D07
365	 <chem>Cc1nc2cc(Br)ccn2-c1-c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]</chem>	MW01-1-03-L-D04
369	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3c(c(=S)[nH]2)C(C)=[nH]3</chem>	MW01-1-04-L-G02
379	 <chem>C1CCN(C1)CCNC2=NC3=C(N2)C(=C(C=C3)Cc4c5ccccc5cc4)C6=CC=CC=C6</chem>	MW01-2-24-L-E07
	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)-c3cc4c(c(=N)n4)NCNC5=CC=CC=C5</chem>	MW01-01-01-L-B07

		MW01-7-084WH
		MW01-7-085WH
		MW01-7-091WH
		MW01-10-12-L-G05

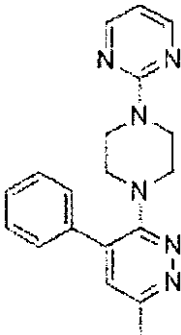
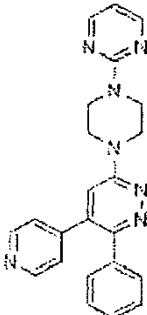
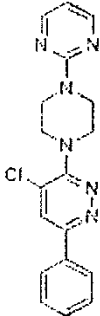
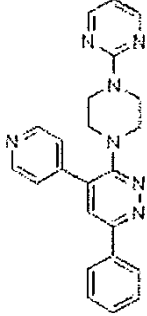
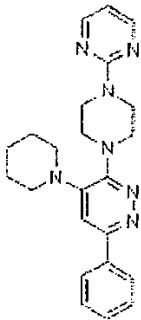
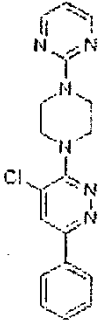
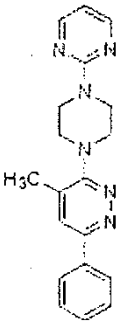
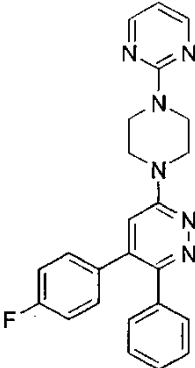
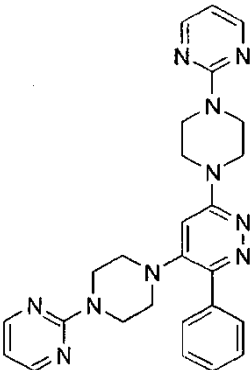
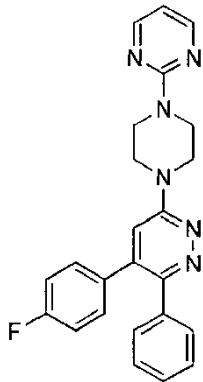
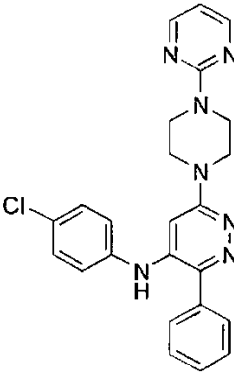
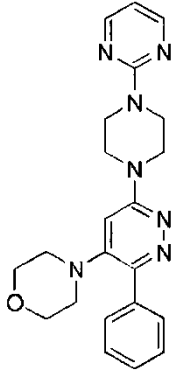
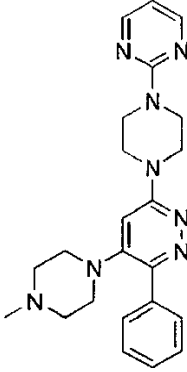
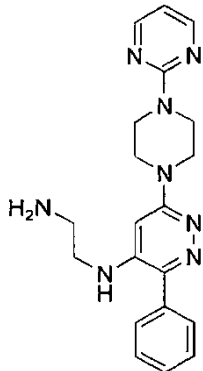
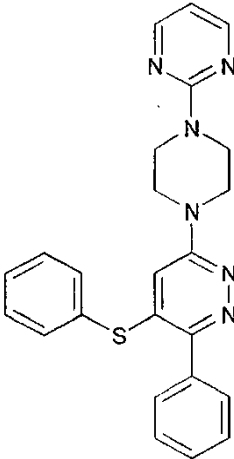
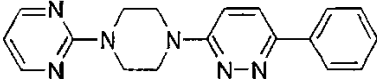
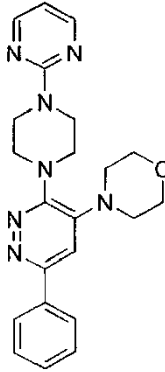
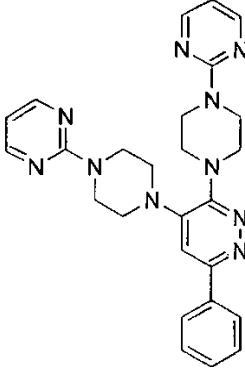
		MW01-7-057WH
--	---	--------------

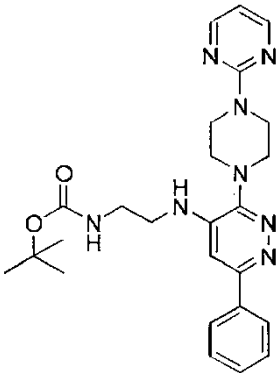
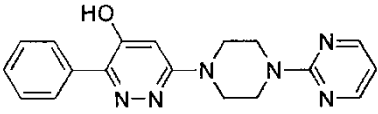
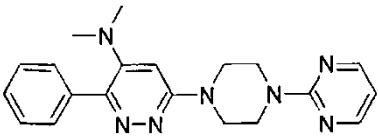
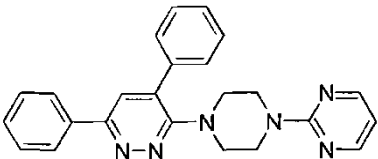
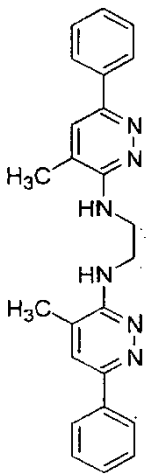
Tabla 3. Compuestos de fórmula I

2-(4-(6-fenilpiridazin-3-il)piperazin-1-il) pirimidina y derivados		
Número de compuesto	Estructura de compuesto	Código sintético
		MW01-2-5 069A-SRM
		MW01-6-127WH
		MW01-6-189WH

		M W01-7-107WH
	 	MW01-2-151SRM
		MW01-2-069A-SRM
29		MW01-1-030A-LKM

33		MW01-2-065LKM
34		MW01-2-127LKM
35		MW01-2-134LKM
36		MW01-2-146LKM

37		MW01-2-147LKM
46		MW01-1-045MAS
105		MW01-9-038Z
138		MW01-2-023SRM
147		MW01-2-177A-WH

155		MW01-2-191A-WH
157		MW01-3-003WH
160		MW01-3-019A-WH
186		MW01-5-188WH
252		MW01-1-05-L-F05

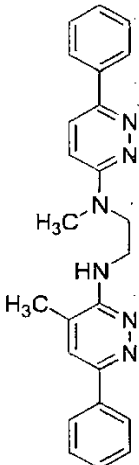
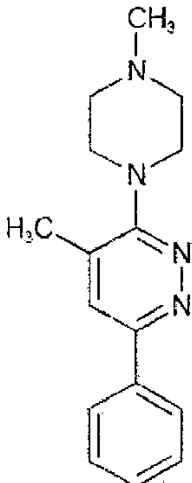
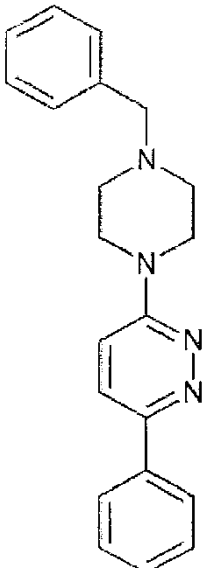
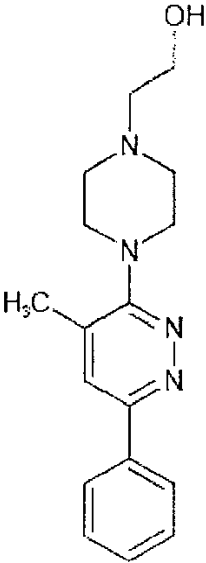
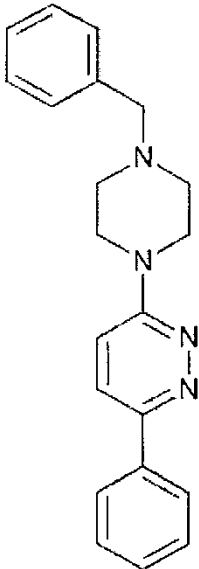
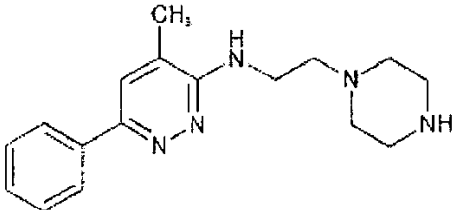
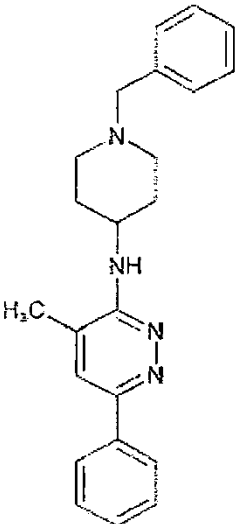
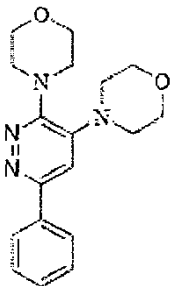
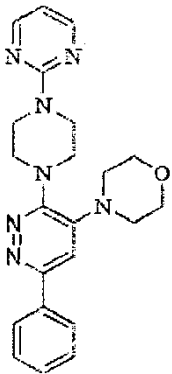
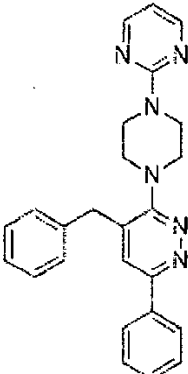
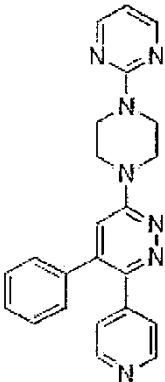
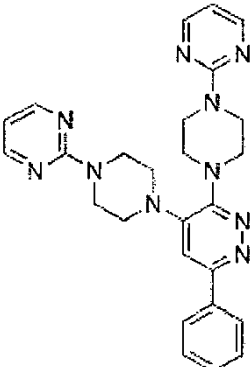
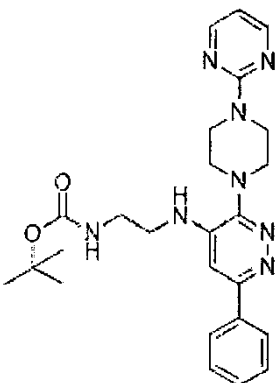
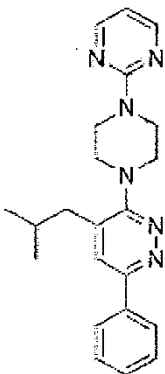
263		MW01-1-07-L-H06
-----	---	-----------------

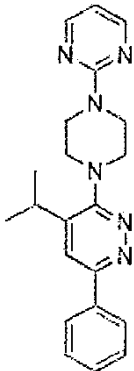
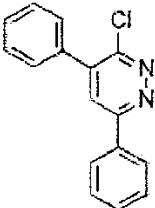
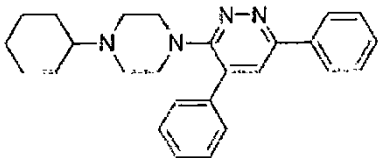
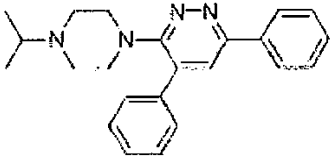
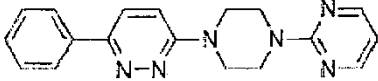
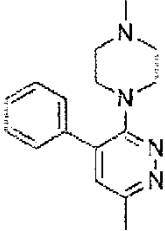
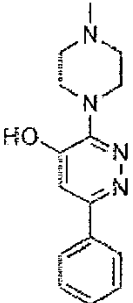
Tabla 4

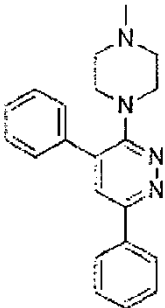
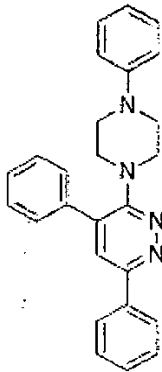
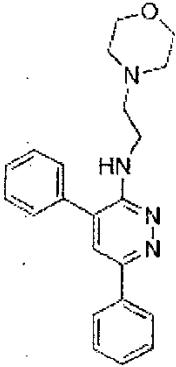
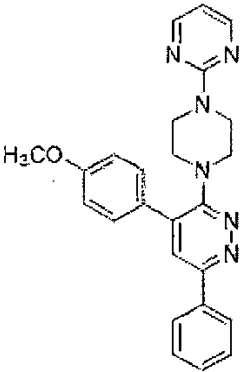
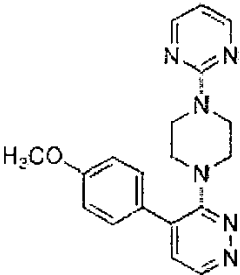
Compuesto	Código final	Actividad dependiente de la concentración en ensayos de cultivo celular
	MW01-01-02-L-G05	
	MW01-01-03-L-E10	

 <chem>Cc1cc(cc1N2CCN(CC2)CO)C3=CC=CC=C3</chem>	MW01-01-04-L-D08	
 <chem>C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC(=C2)N3CCN(CC3)C4=CC=CC=C4</chem>	MW01-01-18-L-A02	
 <chem>Cc1cc(cc1N2CCN(CC2)CC3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4</chem>	MW01-01-18-L-C02	

	MW01-02-03-L-G04	
	MW01-2-018SRM	
	MW01-2-023SRM	
	MW01-2-141SRM	

	MW01-2-163MAS	
	MW01-2-177A-WH	
	MW01-2-191A-WH	
	MW01-3-024SRM	

	MW01-3-027SRM	
	MW01-3-057SRM	
	MW01-3-065SRM	
	MW01-3-066SRM	
	MW01-3-183WH	
	MW01-4-179LKM	
	MW01-4-188LKM	

	MW01-7-027B-WH	
	MW01-7-029WH	
	MW01-7-031WH	
	MW01-7-100WH	
	MW01-7-102WH	

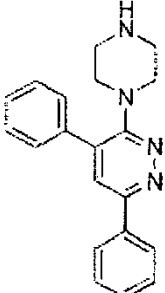
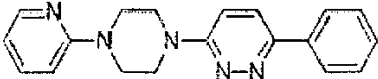
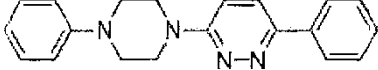
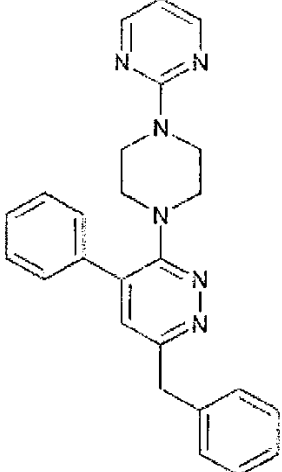
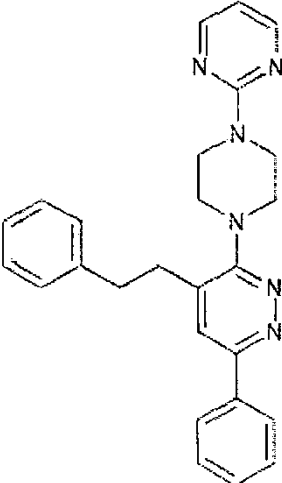
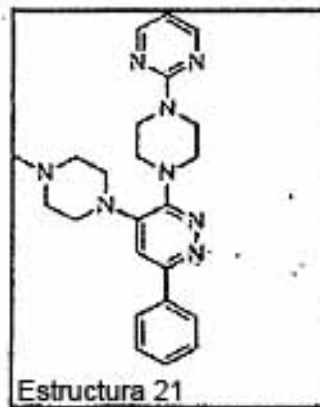
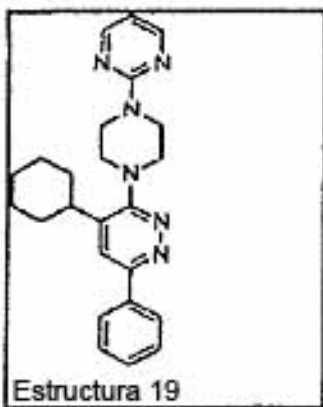
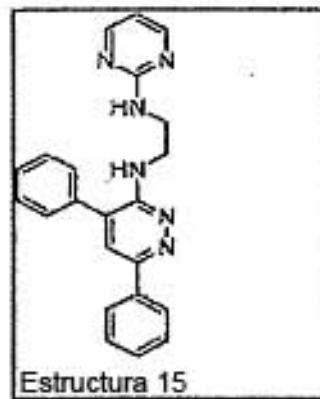
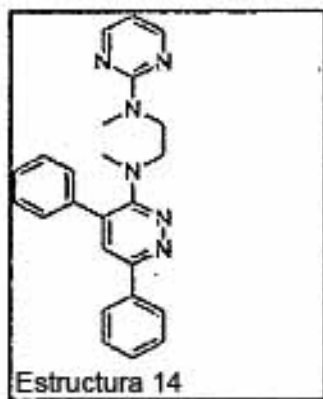
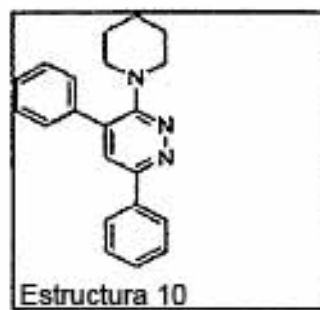
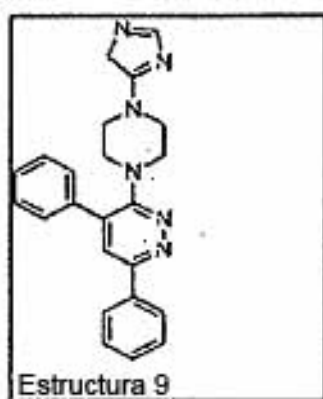
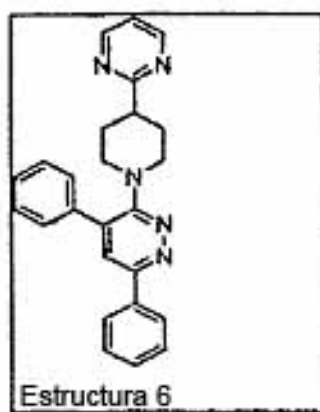
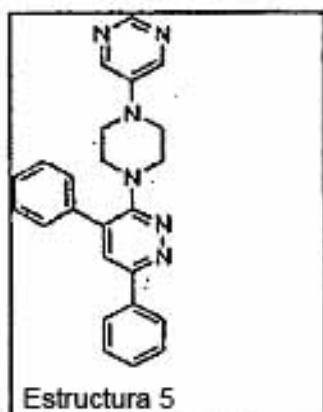
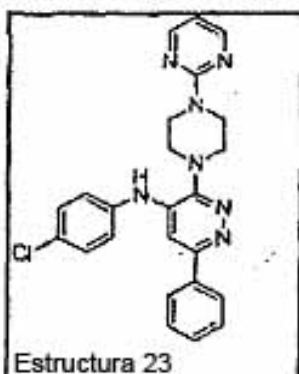
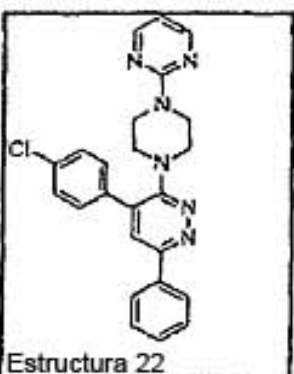
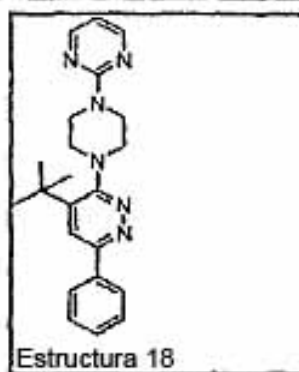
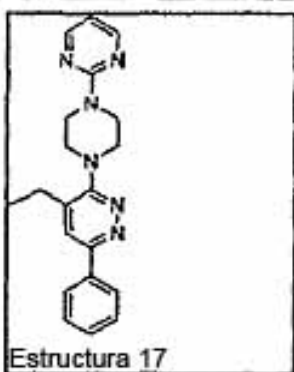
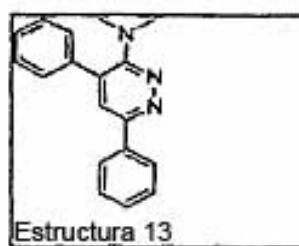
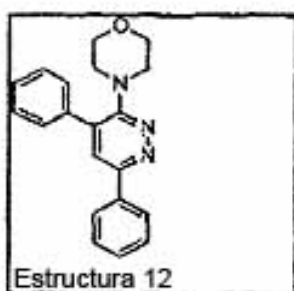
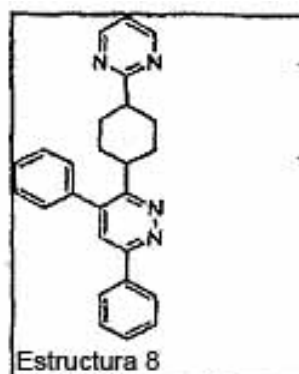
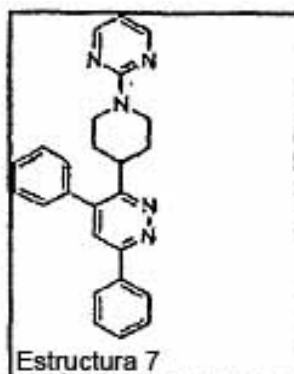
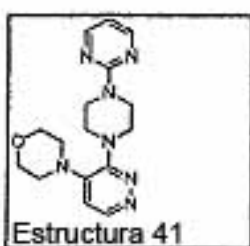
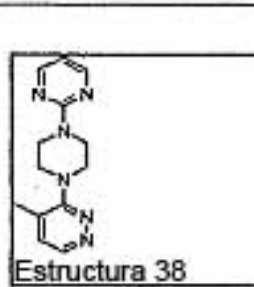
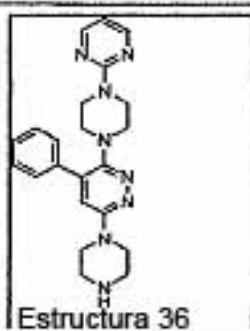
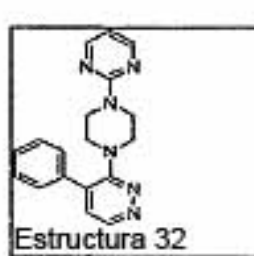
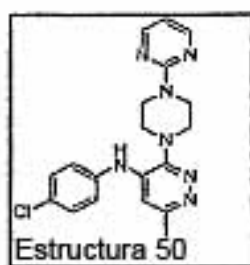
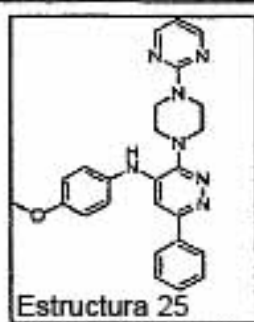
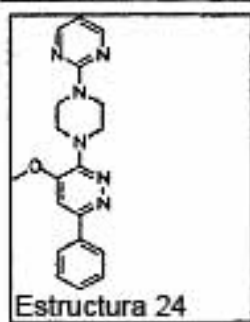
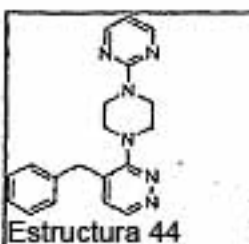
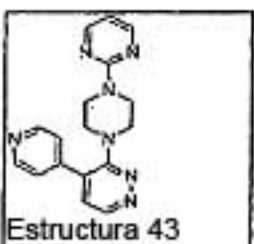
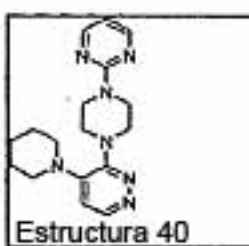
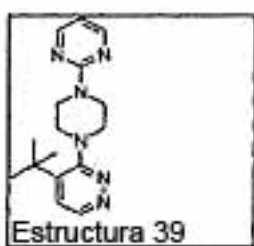
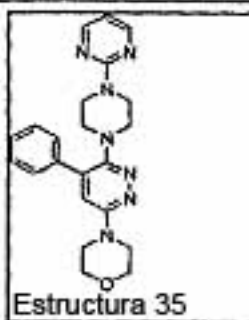
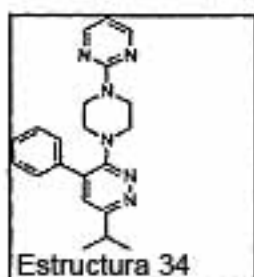
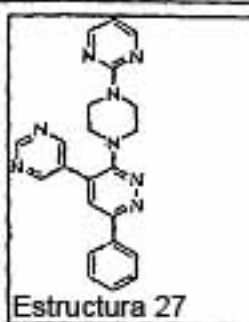
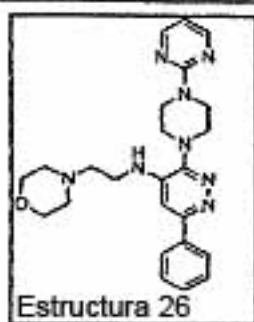
	MW01-7-133WH	
	MW01-9-039MZ	
	MW01-9-040MZ	
	MW01-2102LPI	
	MW01-2103LPI	

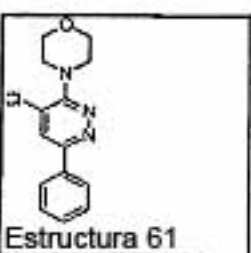
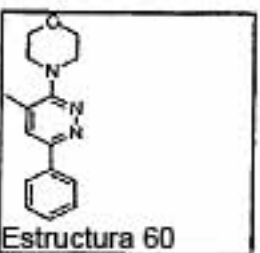
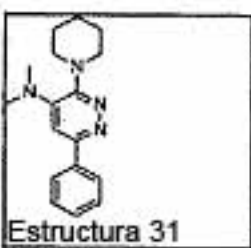
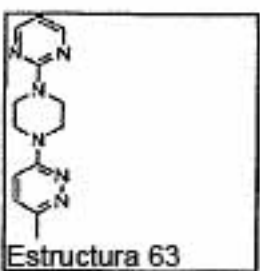
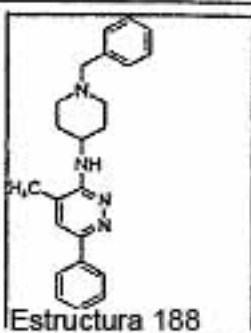
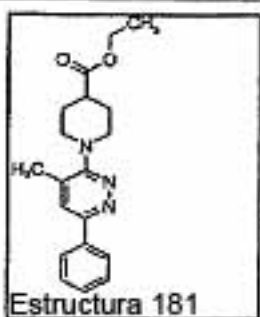
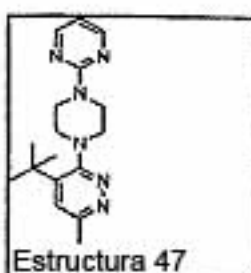
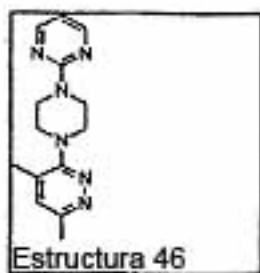
Tabla 5

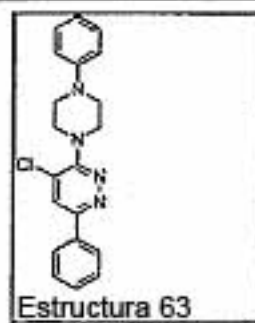
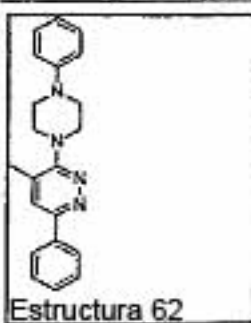
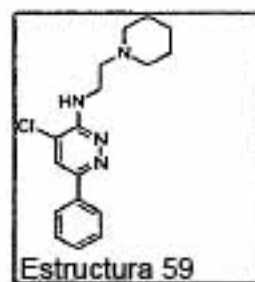
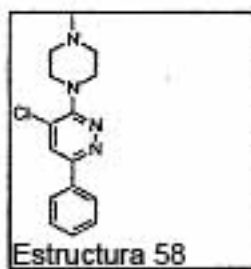
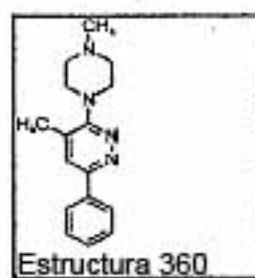
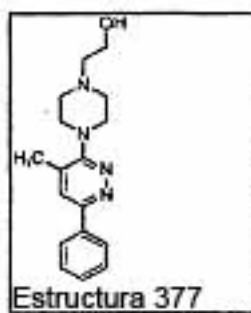
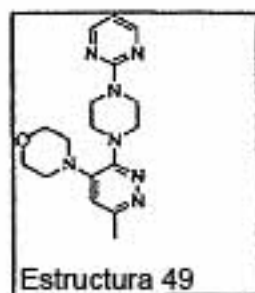
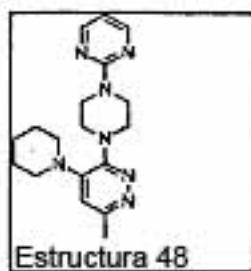


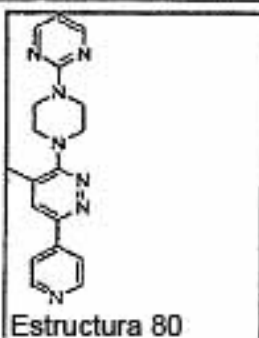
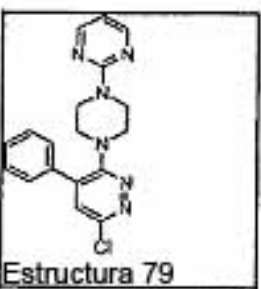
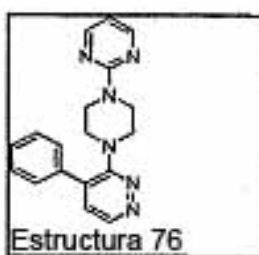
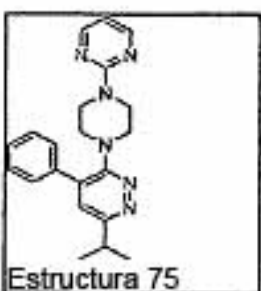
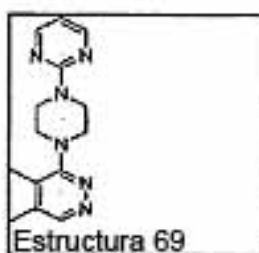
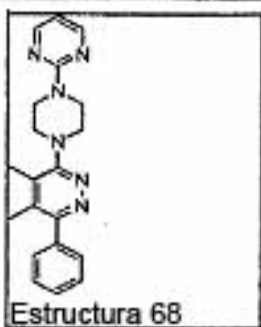
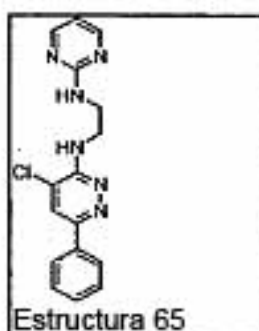
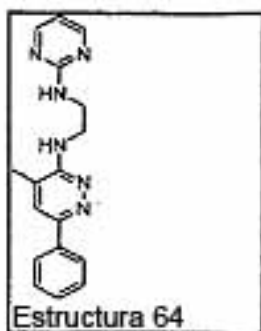


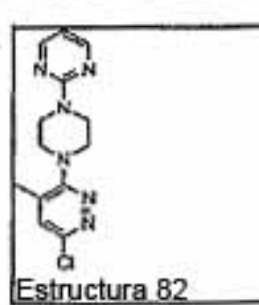
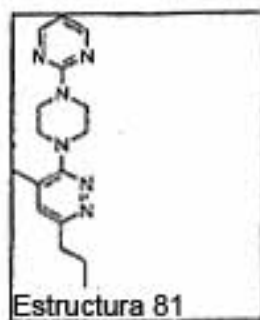
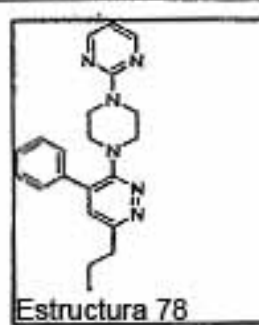
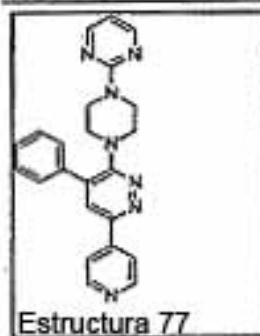
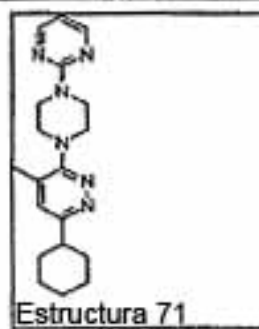
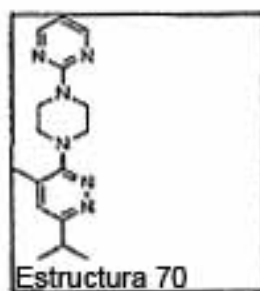
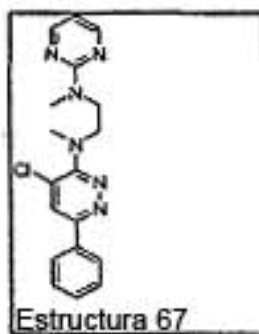
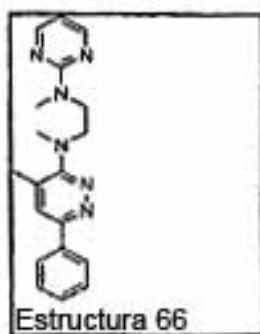


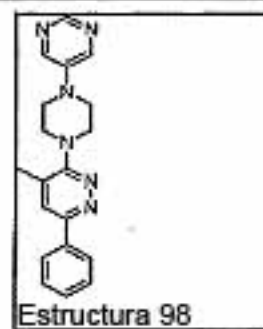
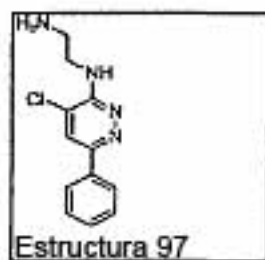
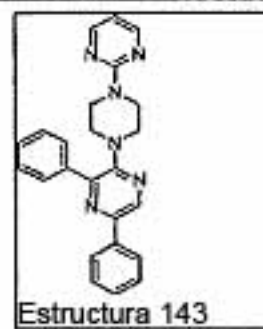
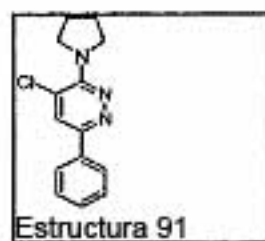
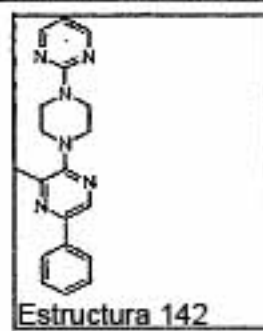
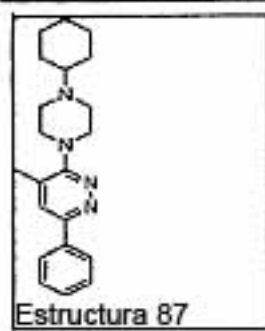
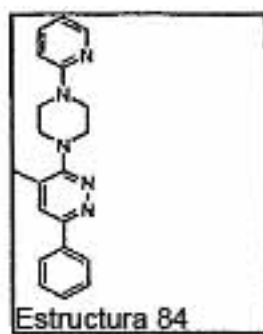
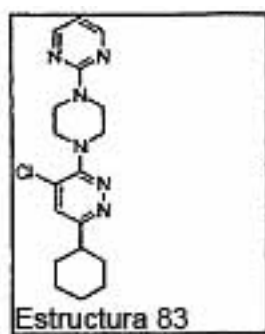


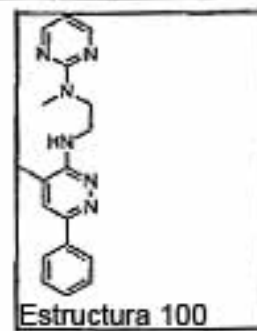
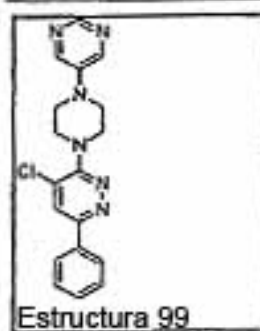
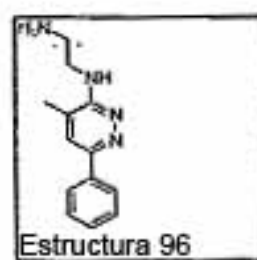
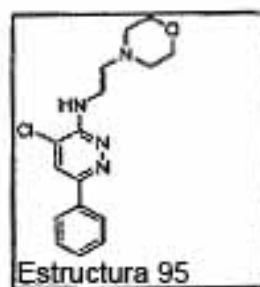
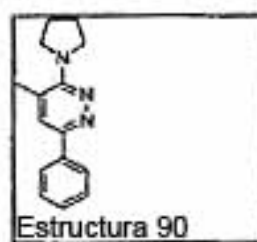
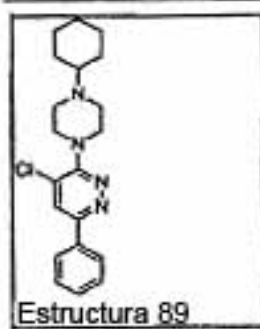
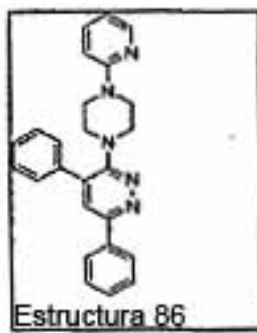
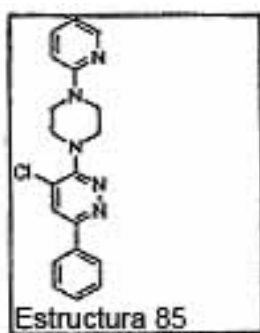


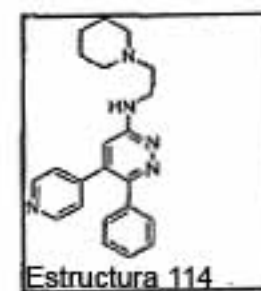
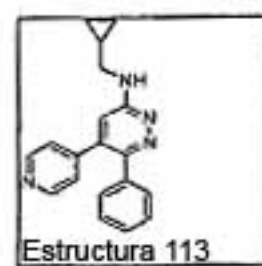
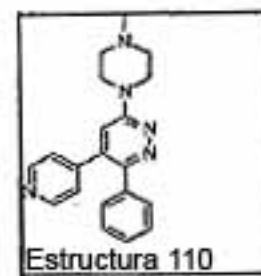
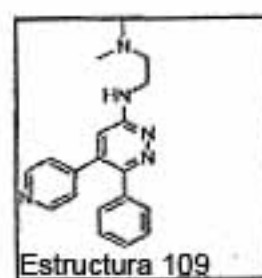
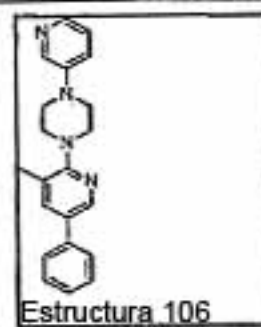
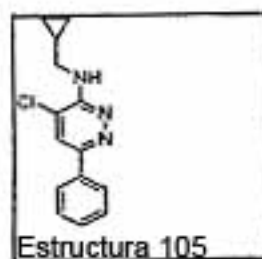
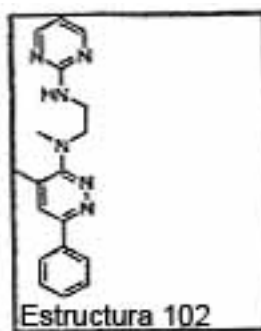
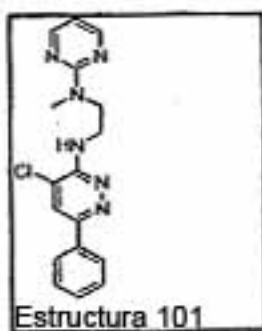


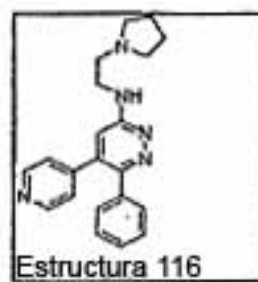
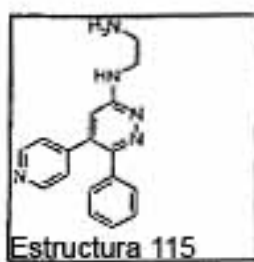
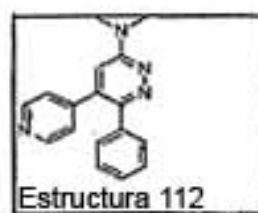
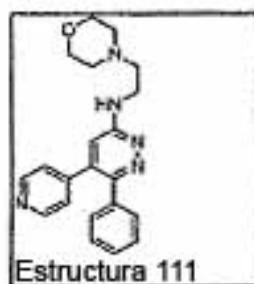
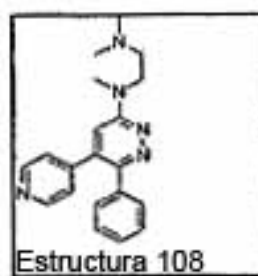
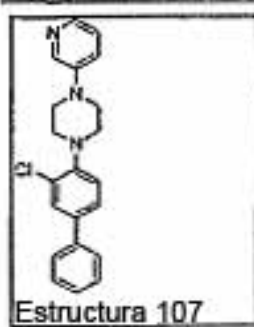
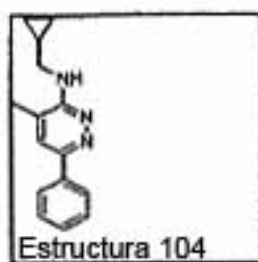
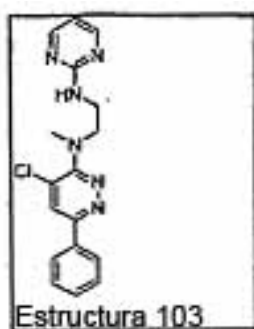


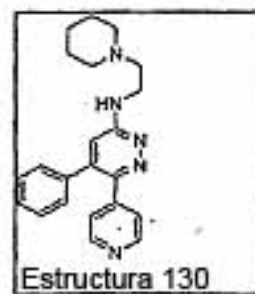
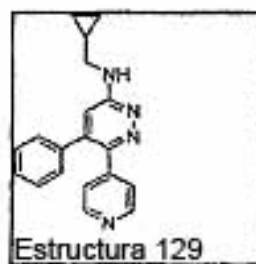
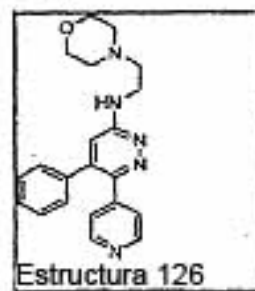
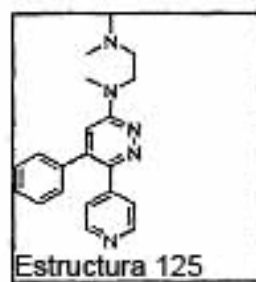
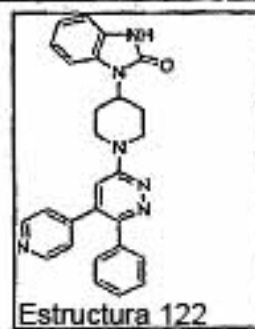
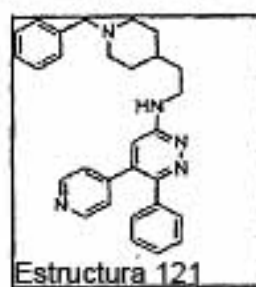
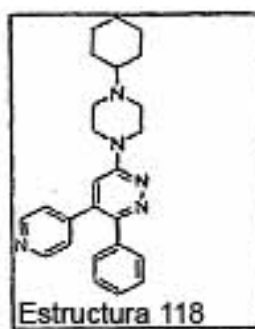
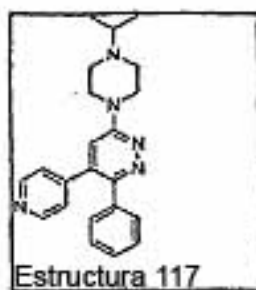


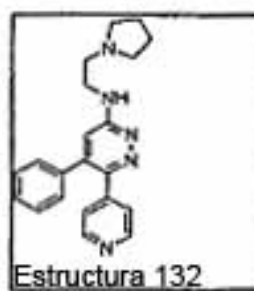
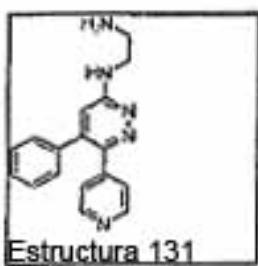
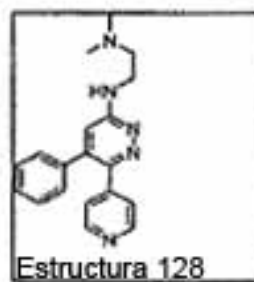
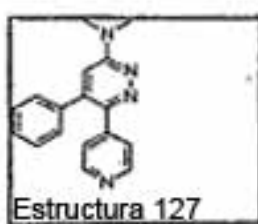
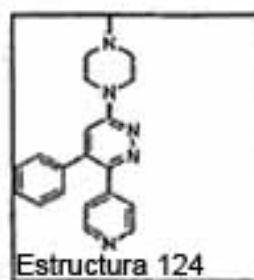
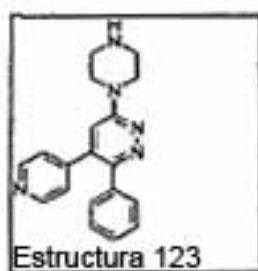
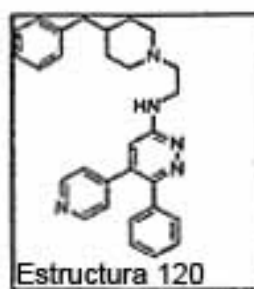
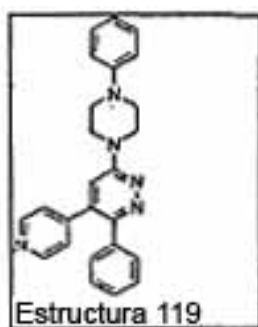


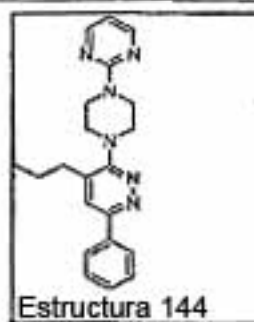
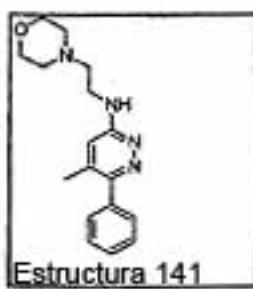
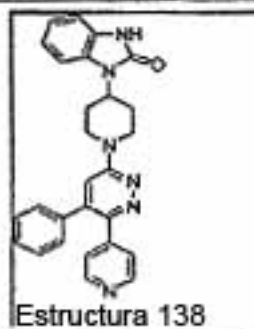
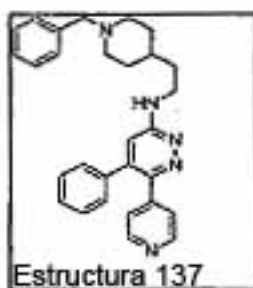
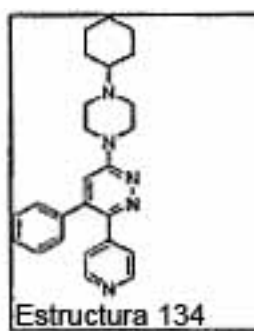
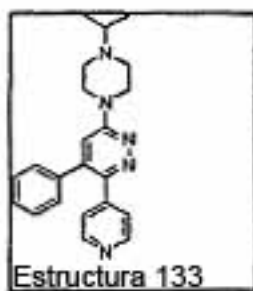


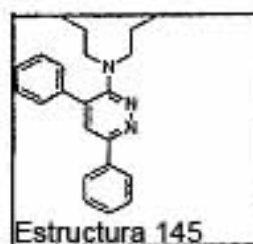
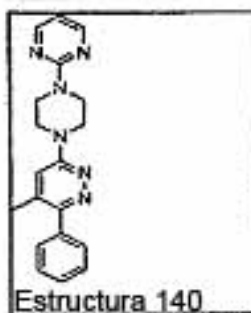
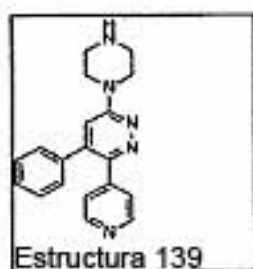
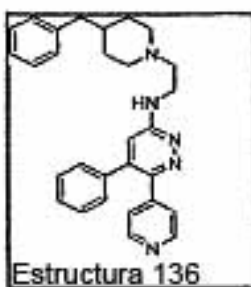
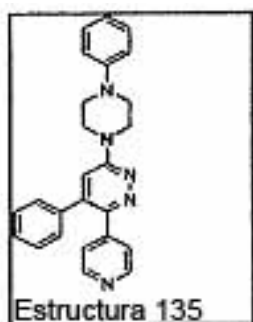












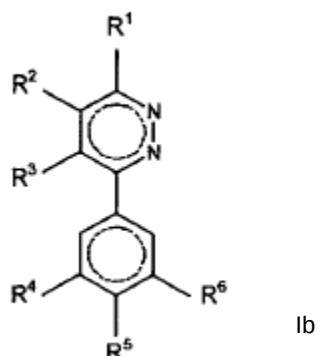
Referencias

- 5 [1] Akiyama H, Barger S, Bamum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 21: 383-421 (2000).
- [2] Mirzoeva S, Sawkar A, Zasadzki M, Quo L, Velentza AV, Dunlap V, et al. Discovery of a 3-amino-6-phenylpyridazine derivative as a new synthetic anti-neuroinflammatory compound. *J MedChem* 45: 563-566(2002).
- 10 [3] Watterson DM, Haiech J y Van Eldik LJ. Discovery of new chemical classes of synthetic ligands that suppress neuroinflammatory responses. *J Mol Neurosci* 19: 89-94 (2002).
- [4] Watterson DM, Velentza AV, Zasadzki M, Craft JM, Haiech J y Van Eldik LJ. Discovery of a new class of synthetic protein kinase inhibitors that suppress selective aspects of glial activation and protect against [J-amyloid induced injury. A foundation for future medicinal chemistry efforts focused on targeting Alzheimer's disease progression. *J Mol Neurosci* 20: 411-424 (2003).
- 15 [5] Craft JM, Watterson DM, Frautschy SA y Van Eldik LJ. Aminopyridazines inhibit β -amyloid induced glial activation and neuronal damage in vivo. *Neurobiol. Aging* 25: 1283-1292 (2004).
- [6] Craft JM, Van Eldik LJ, Zasadzki M, Hu W, Watterson DM. Aminopyridazines attenuate hippocampus dependent behavioral deficits induced by human (J-amyloid in a murine model of neuroinflammation. *J Mol Neurosci* 24: 115-122(2004).
- 25 [7] Griffin WST, Sheng JG, Royston MC, Gentleman SM, McKenzie IE, Graham DI, et al. Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a "cytokine cycle" in disease progression. *Brain Pathol* 8: 65-72 (1998).
- [8] WermuthCG. Search for new lead compounds: The example of the chemical and pharmacological dissection of aminopyridazines. *J Heterocyclic Chem* 35: 1091-1100 (1998).
- 30

- [9] Frautschy SA, Yang F, Calderon L y Cole GM Rodent models of Alzheimer's disease: rat A β infusion approaches to amyloid deposits. *Neurobiol Aging* 17: 311-21 (1996).
- 5 [10] Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW y Kopple KD Molecular 30 properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem* 45: 2615-2623 (2002).
- [11] Vieth M, Siegel MG, Higgs RE, Watson IA, Robertson DH, Savin KA, et al (2004) Characteristic physical properties and structural fragments of marketed oral drugs. *J Med Chem* 47: 224-232 (2004).
- 10 [12] Cignarella G, Barlocco D, Pinna G, Loriga M, Curzu MM, Tofanetti O, et al. Synthesis and biological evaluation of substituted benzo[A]cinnolinones and 3H-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-c]pyridazinones: higher homologues of the antihypertensive and antithrombotic 5H-indeno[1,2-c]pyridazinones. *J Med Chem* 32: 2277-2282 (1989).
- 15 [13] Costantino L, Rastelli G, Vescovini K, Cignarella G, Vianello P, Corso AD, et al. Synthesis, activity, and molecular modeling of a new series of tricyclic pyridazinones as selective aldose reductase inhibitors. *J Med Chem* 39: 4396-4405 (1996).
- 20 [14] Sotelo E y Ravina E. Efficient aromatization of 4,5-dihydro-3-(2H)-pyridazinones substituted at 5 position by using anhydrous copper (I) chloride. *Synthetic Communications* 30: 1-7 (2000).
- [15] Wermuth CO, Bourguignon JJ, Schlewer G, Gies JP, Schoenfelder A, Meiikian A, et al. Synthesis and structure-activity relationships of a series of aminopyridazine derivatives of γ -aminobutyric acid acting as selective GABA_A antagonists. *J Med Chem* 30: 239-249 (1987).
- 25 [16] Wermuth CG, Schlewer G, Bourguignon JJ, Maghioros G, Bouchet MJ, Moire C, et al. (1989) 3-amiaopyridazine derivatives with atypical antidepressant, serotonergic, and dopaminergic activities. *J Med Chem* 32: 528-537 (1989).
- 30 [17] Mirzoeva S, Koppal T, Petrova TV, Lukas TJ, Watterson DM y Van Eldik LJ Screening in a cell-based assay for inhibitors of microglial nitric oxide production reveals calmodulin-regulated protein kinases as potential drug discovery targets. *Brain Res* 844: 126-134 (1999).
- [18] Coudert, P.; Couquelet, J.; Tronche, P. A new synthetic route to 4,6-diarylpyridazinones and some of their derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1988, 25(3), 799-802.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula Ib:



en la que R^1 es un grupo amino sustituido, R^2 es un grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

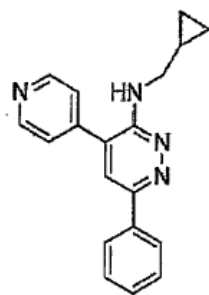
2. Un compuesto de fórmula Ib según se reivindica en la reivindicación 1, en el que el grupo amino tiene la fórmula $-NR^{21}R^{22}$, en la que R^{21} y R^{22} son cualquier combinación de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, carbonilo, carboxilo, amino, sililo, heteroarilo o heterocíclico que puede estar sustituido.

3. Un compuesto de fórmula Ib según se reivindica en la reivindicación 2, en el que el grupo amino es metilamino, etilamino, dimetilamino, 2-propilamino, butilamino, isobutilamino, ciclopropilamino, bencilamino, alilamino, hidroxilamino, ciclohexilamino, piperidinilo, hidrazinilo, difenilmetilamino, tritilamino, trimetilsililamino y dimetil-terc-butilsililamino, que puede estar sustituido o no estarlo.

4. Un compuesto de fórmula Ib según se reivindica en la reivindicación 1, 2 o 3, en el que R^2 es pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo o tetrazolilo.

5. Un compuesto de fórmula Ib según se reivindica en la reivindicación 4, en el que R^2 es piridinilo.

6. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura:



7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

9. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de un trastorno de demencia, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno desmielinizante del SNC, un trastorno autoinmunitario o una enfermedad inflamatoria periférica.

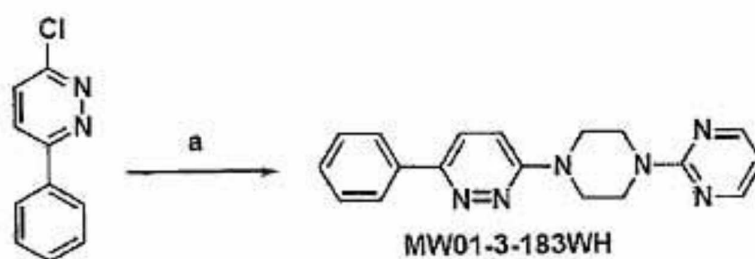


Figura 1

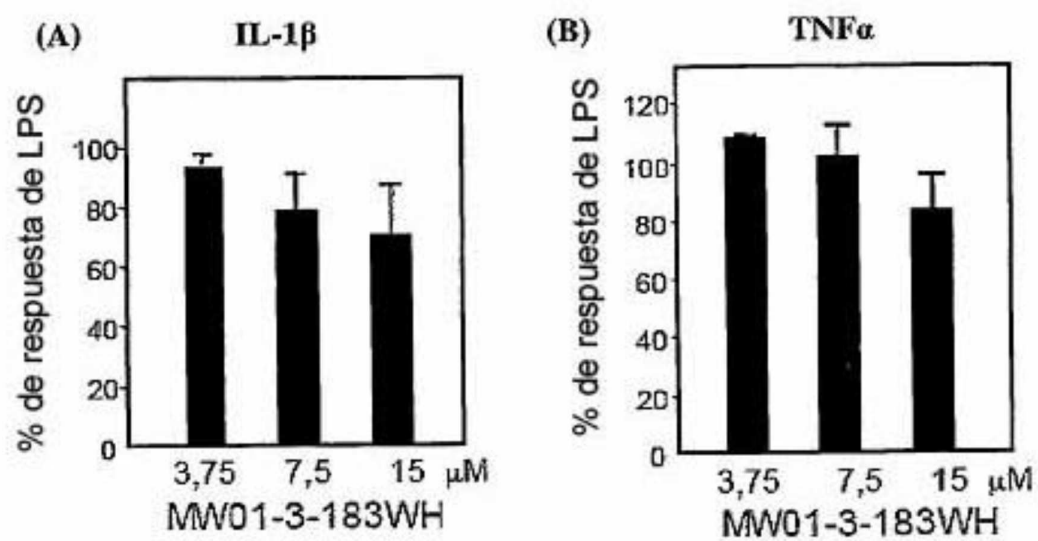


Figura 2

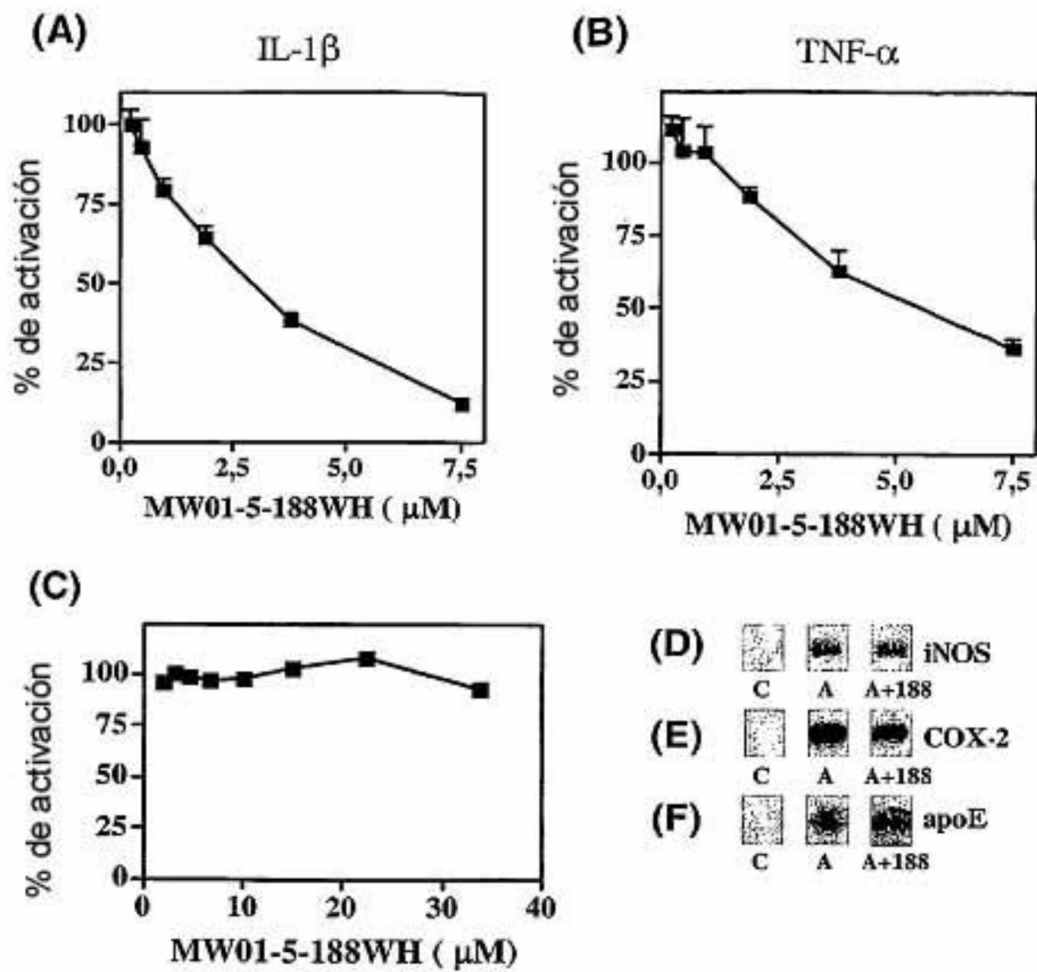


Figura 3

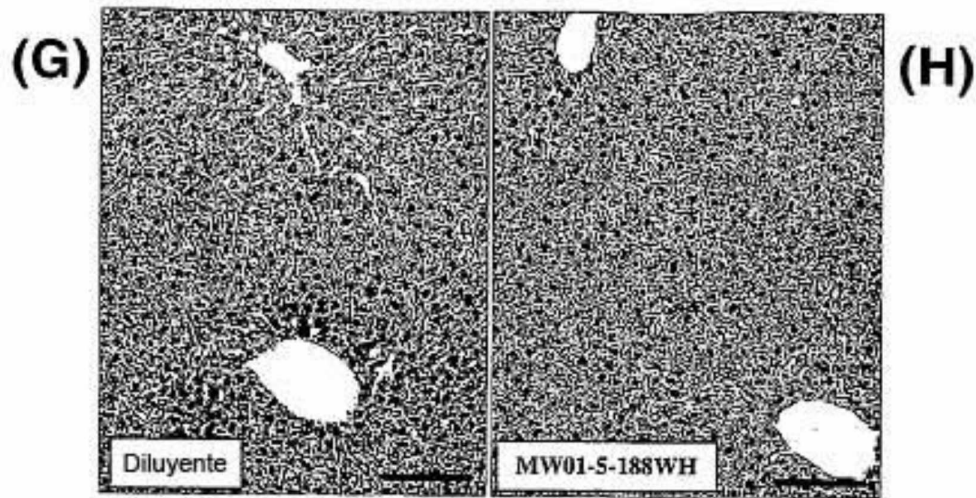


Figura 3 (continuación)

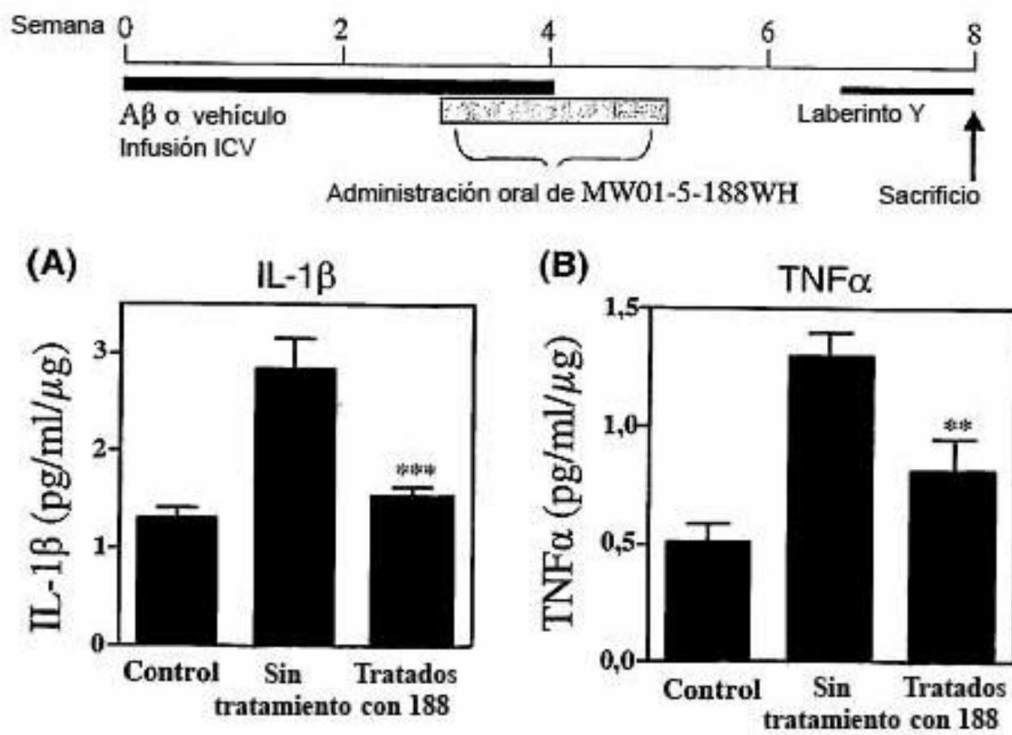


Figura 4

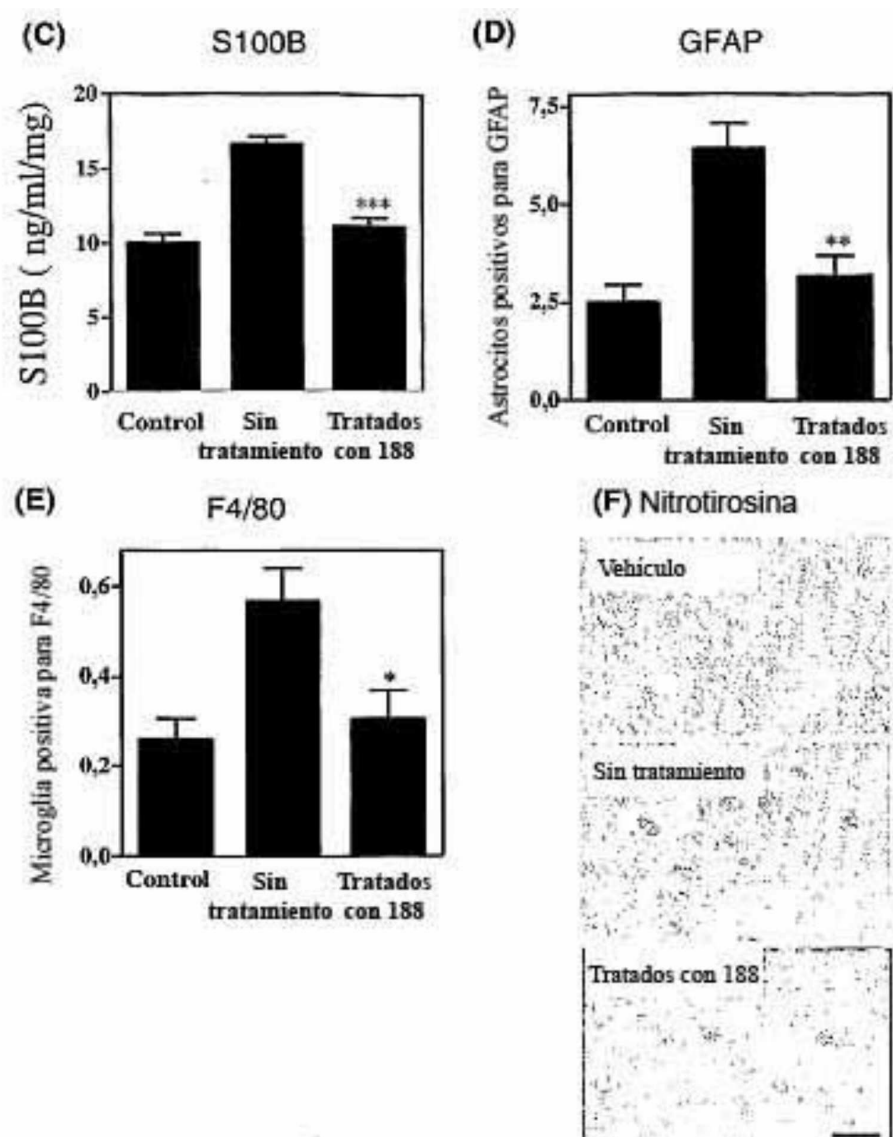


Figura 4 (continuación)

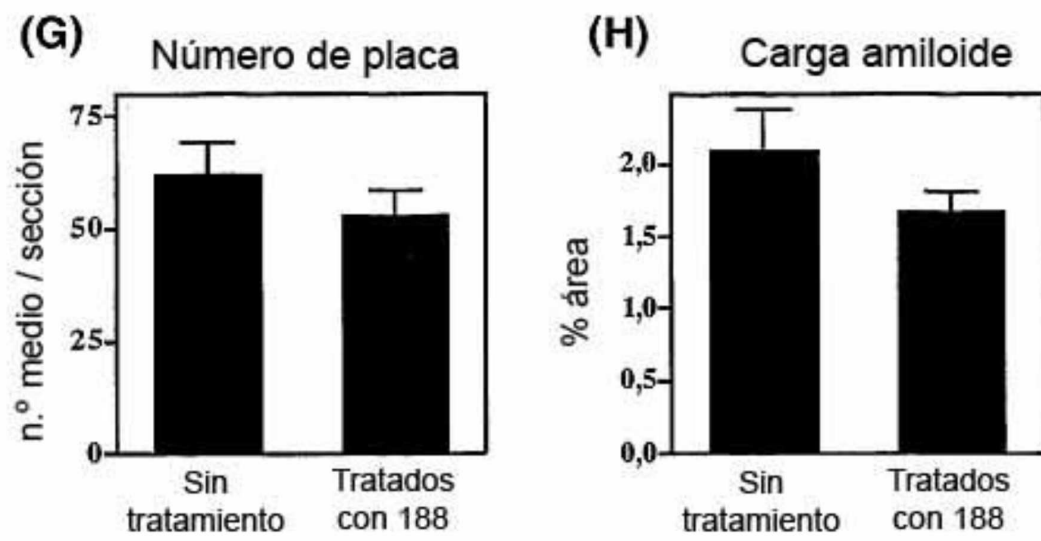


Figura 4 (continuación)

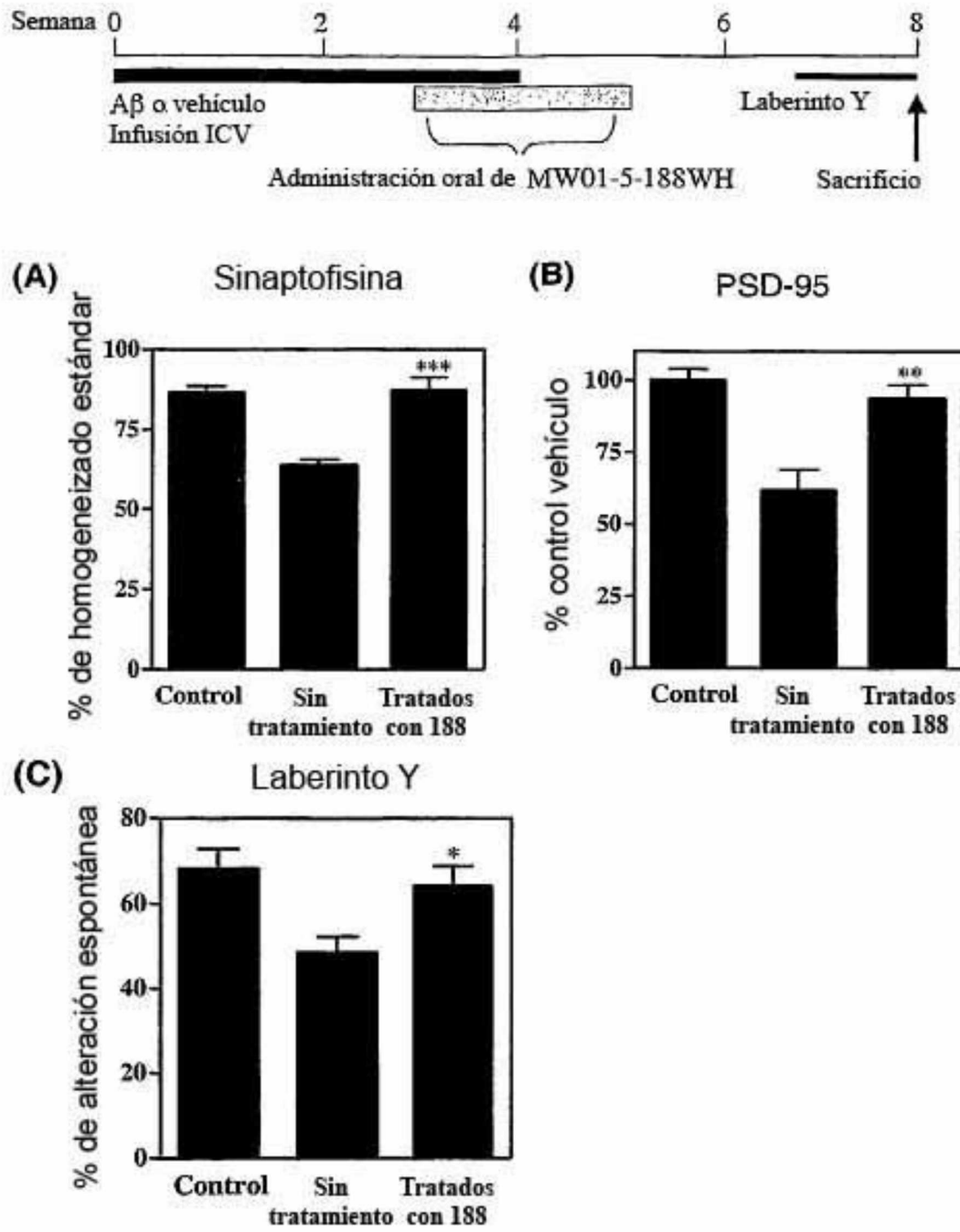


Figura 5

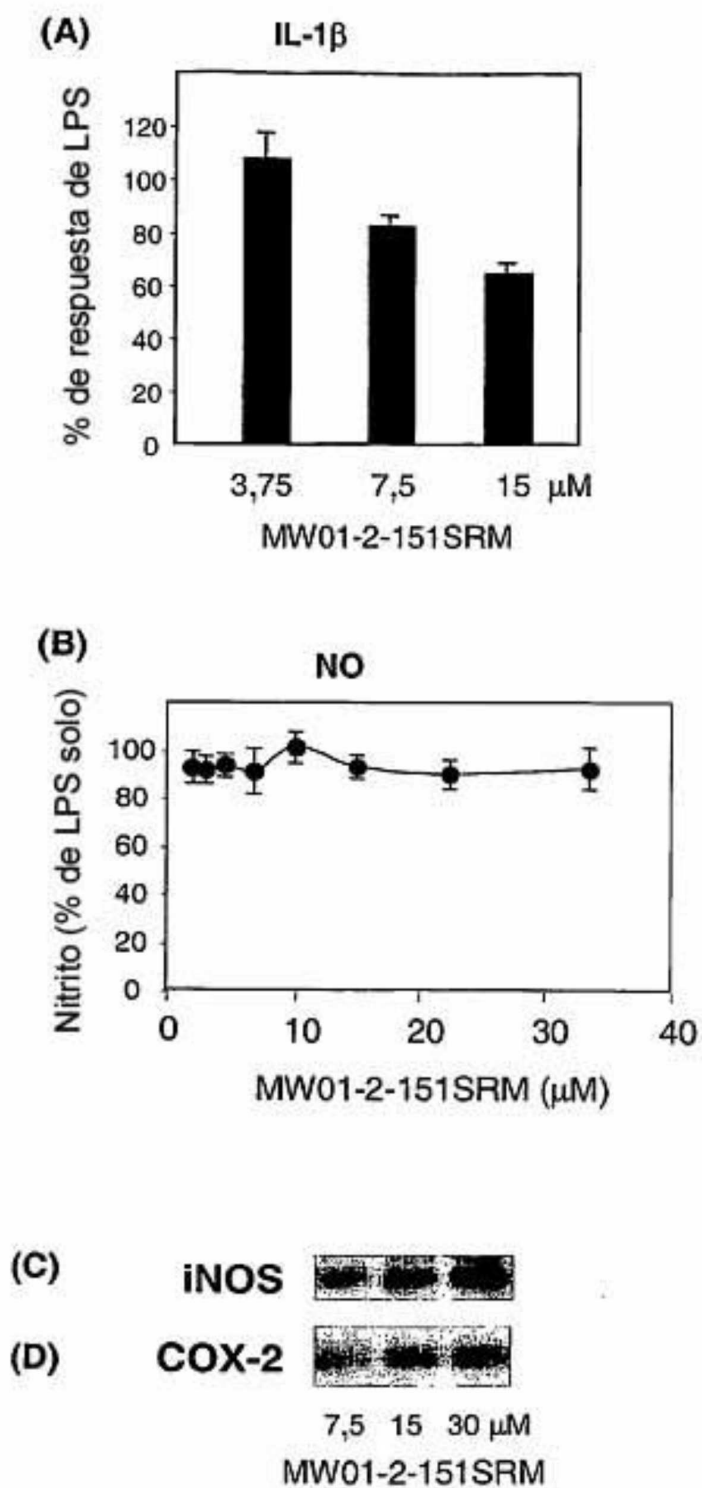


Figura 6

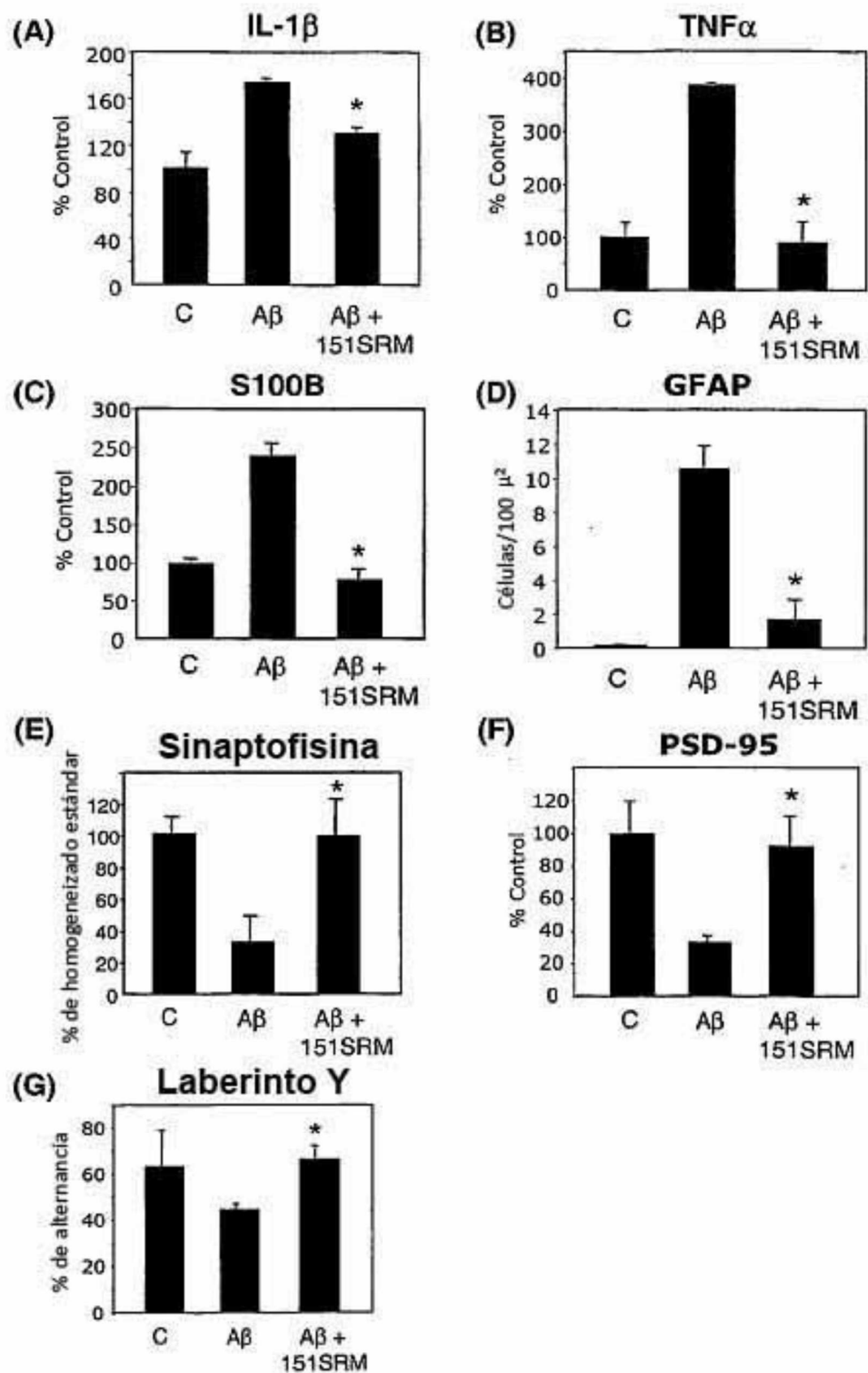


Figura 7

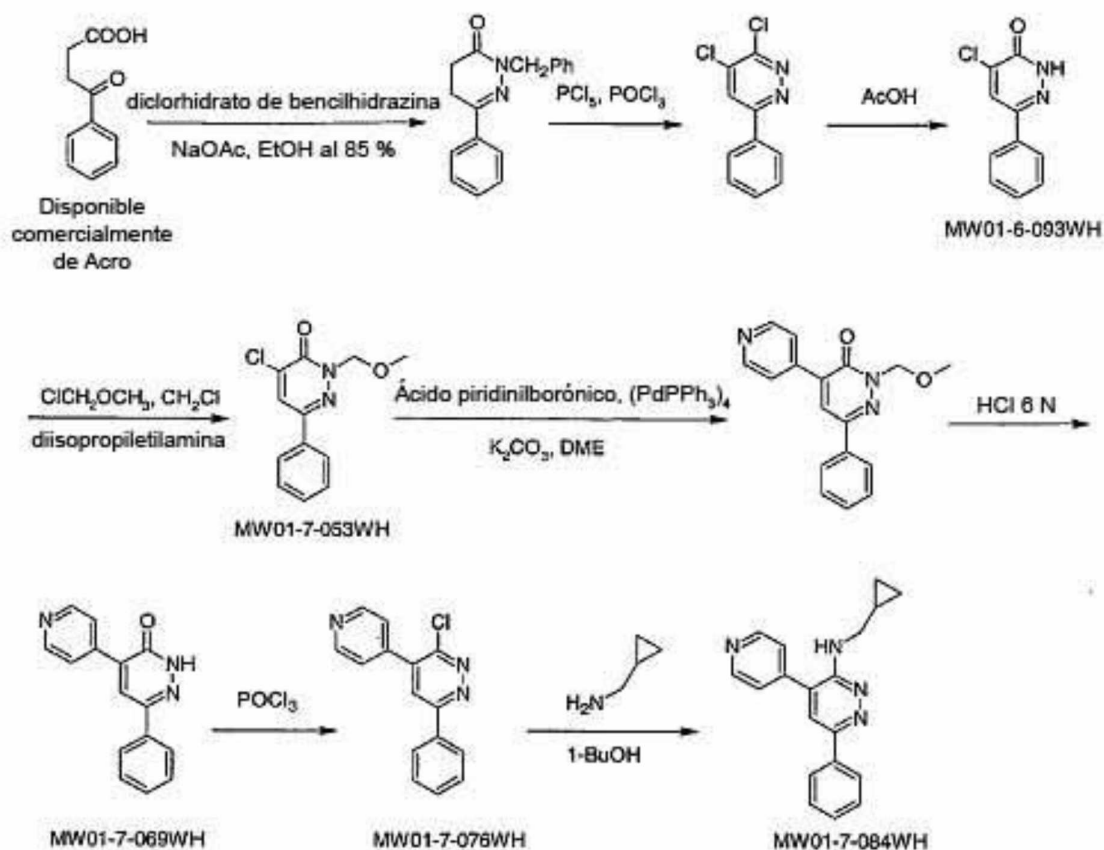


Figura 8

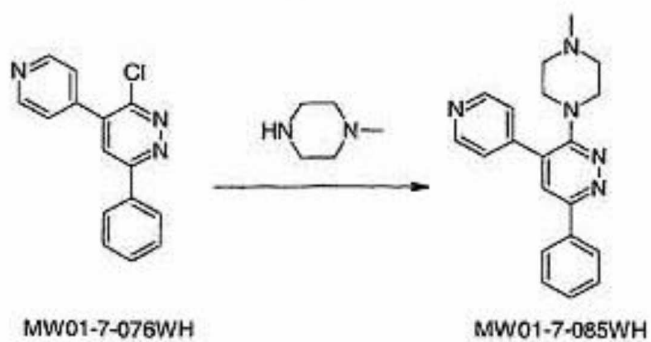


Figura 9

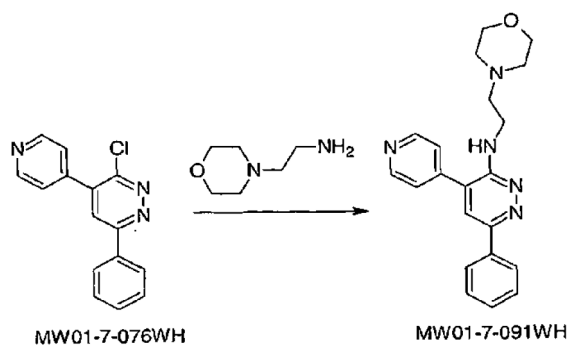


Figura 10

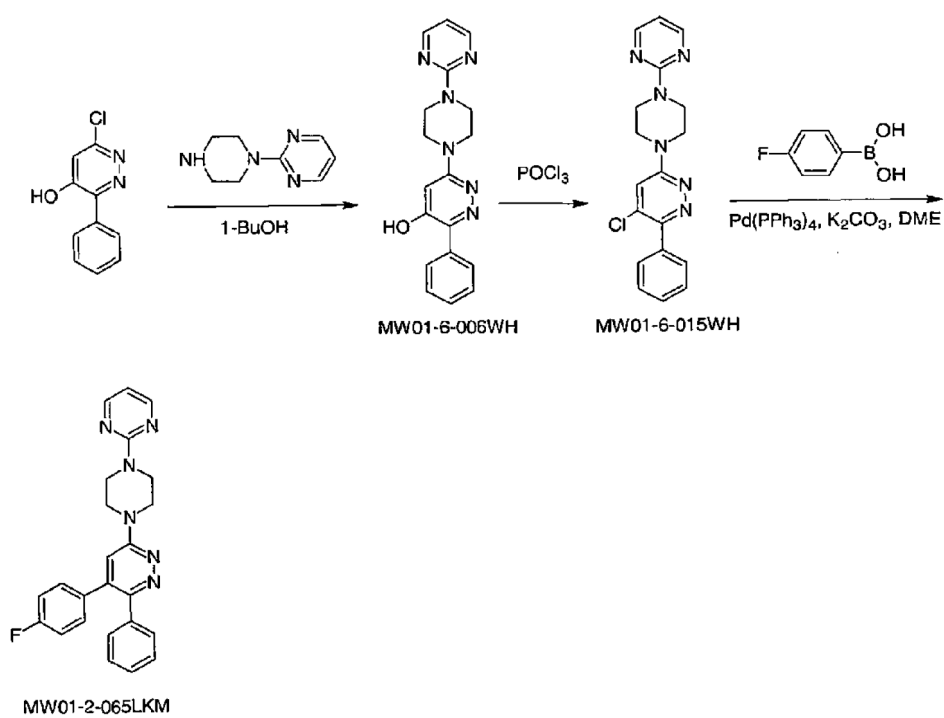


Figura 11

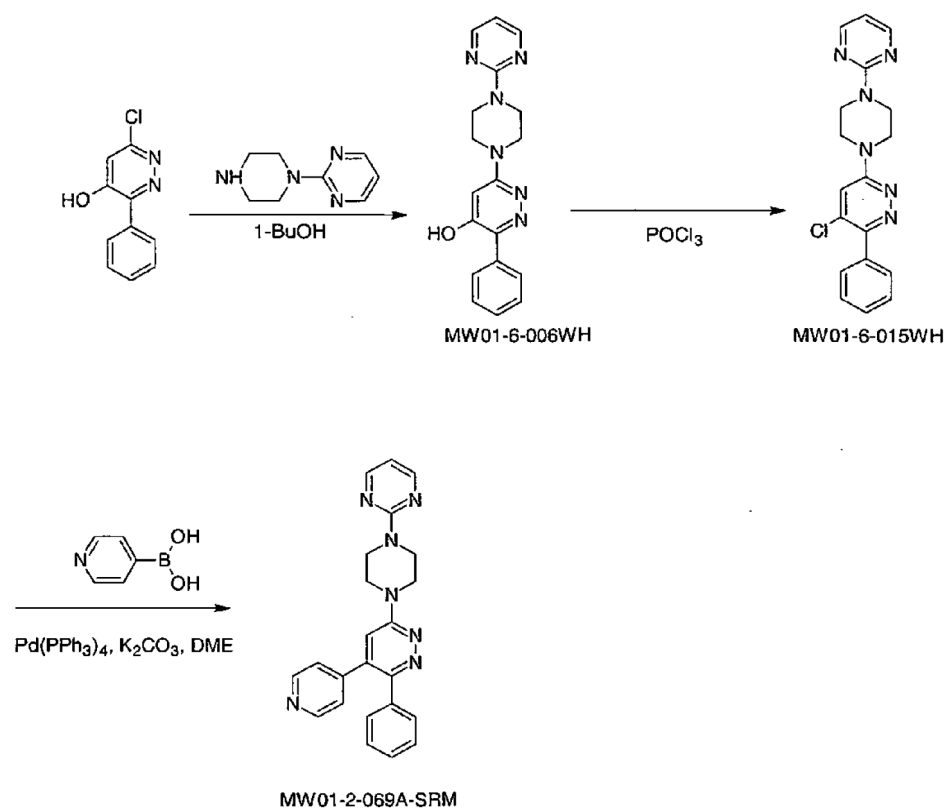


Figura 12

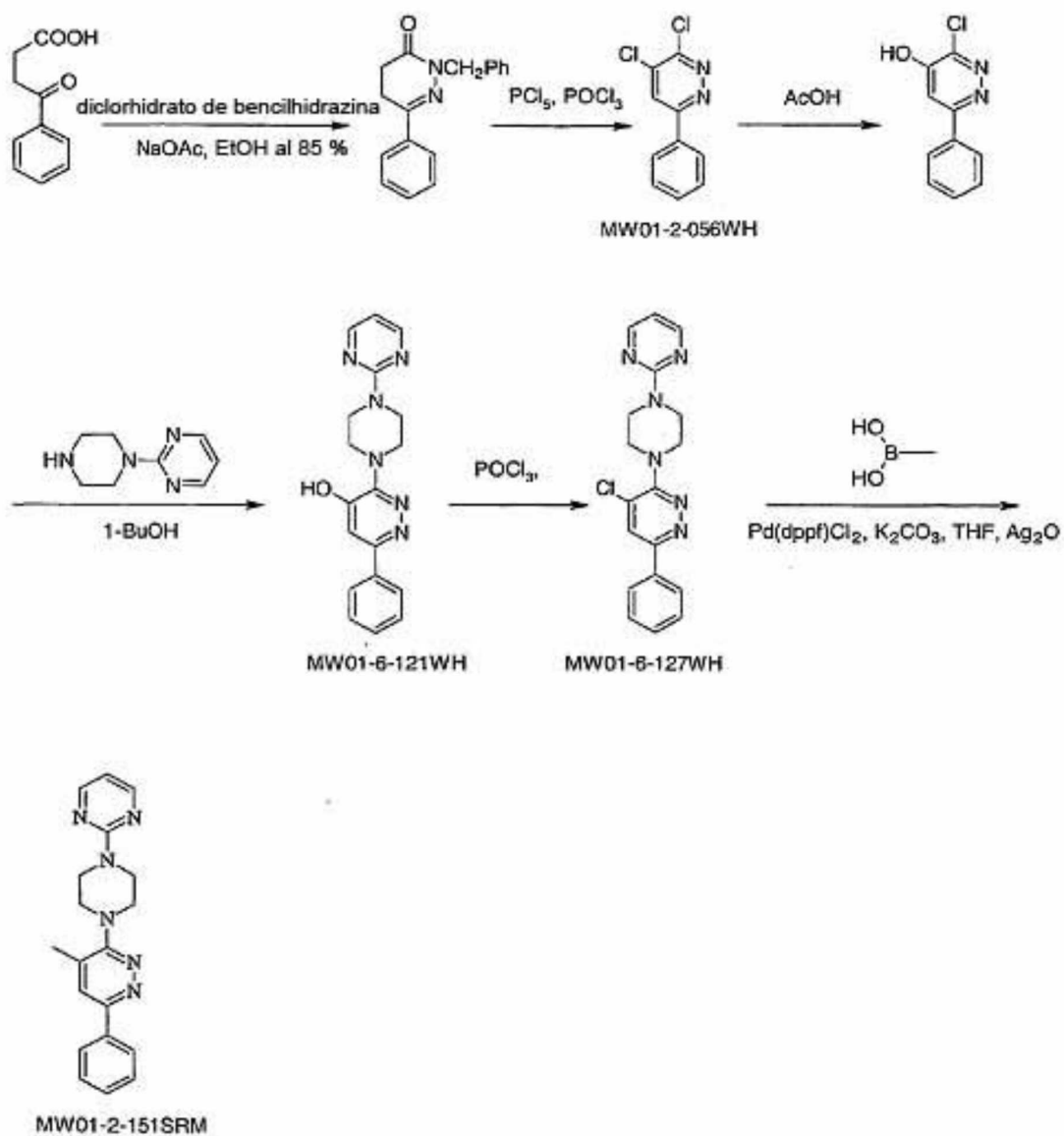


Figura 13

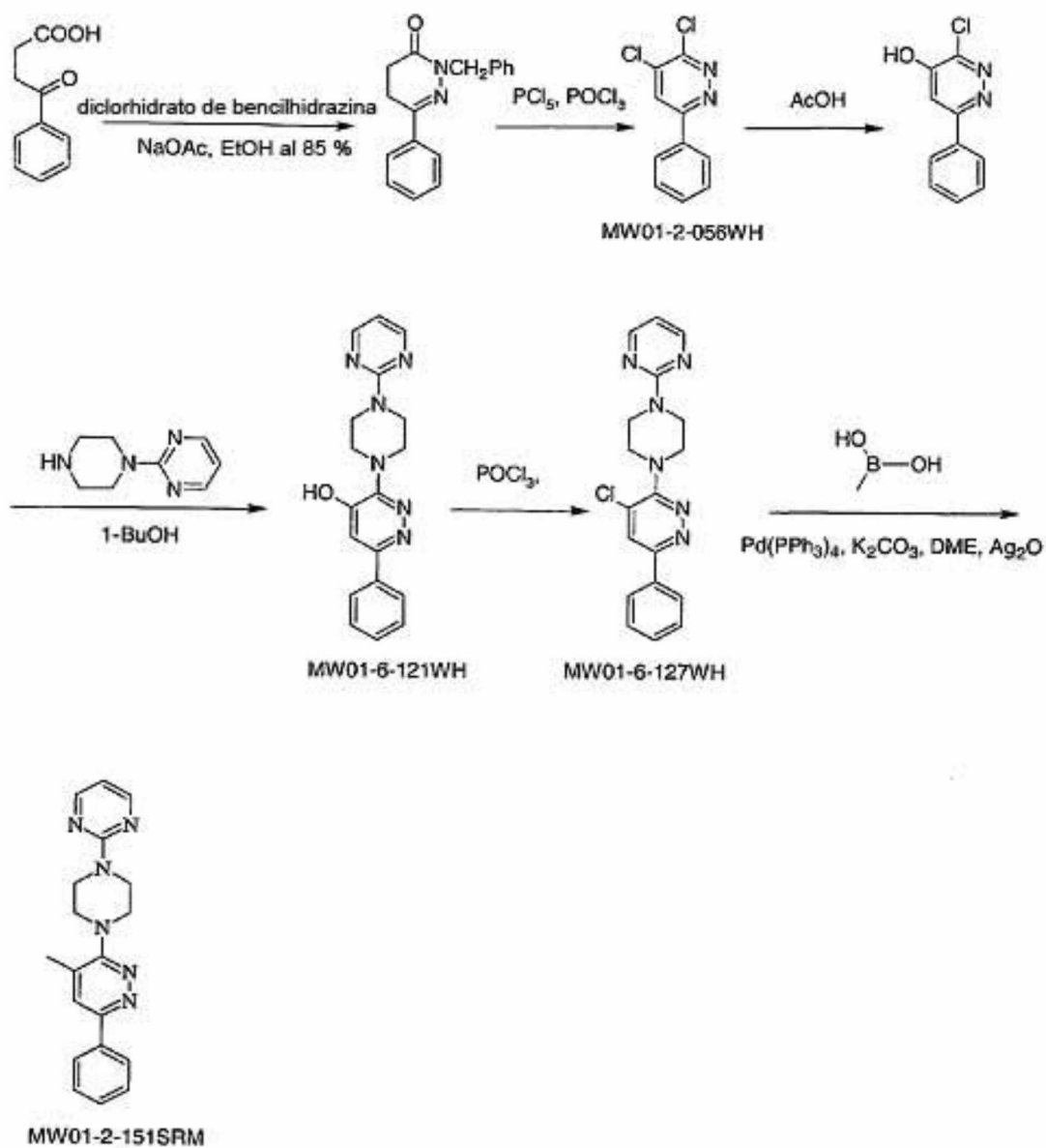


Figura 14

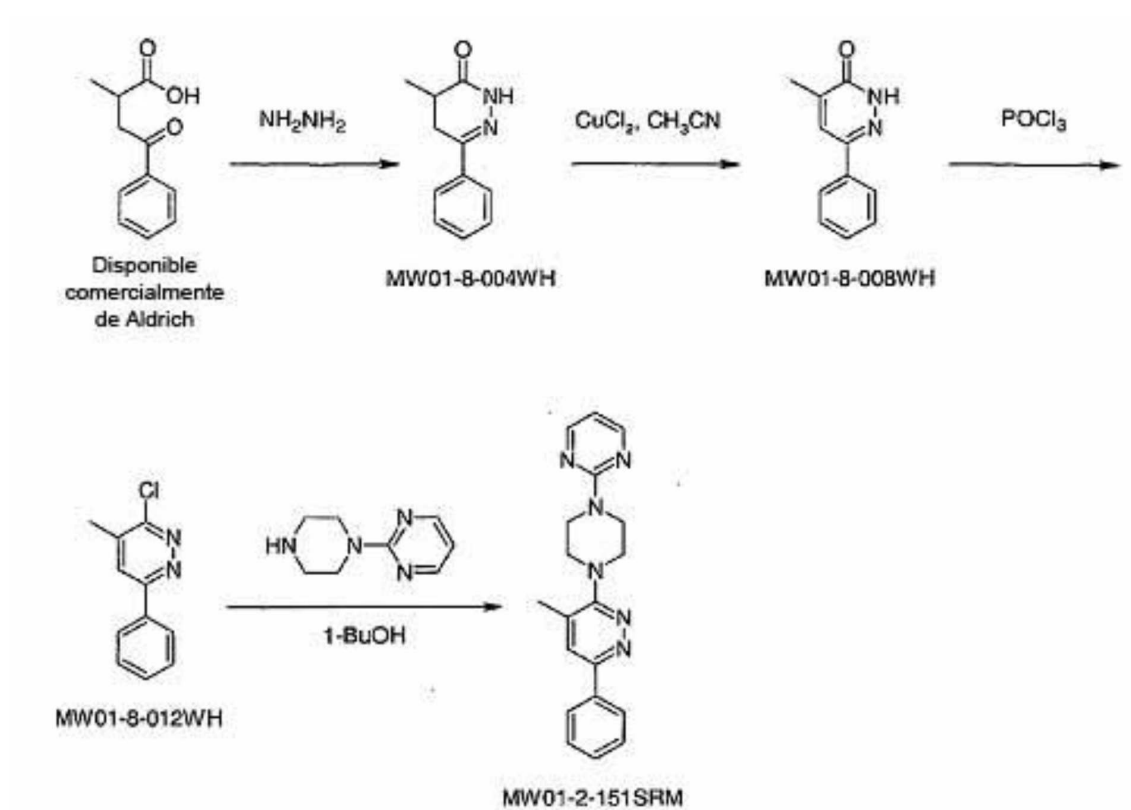


Figura 15

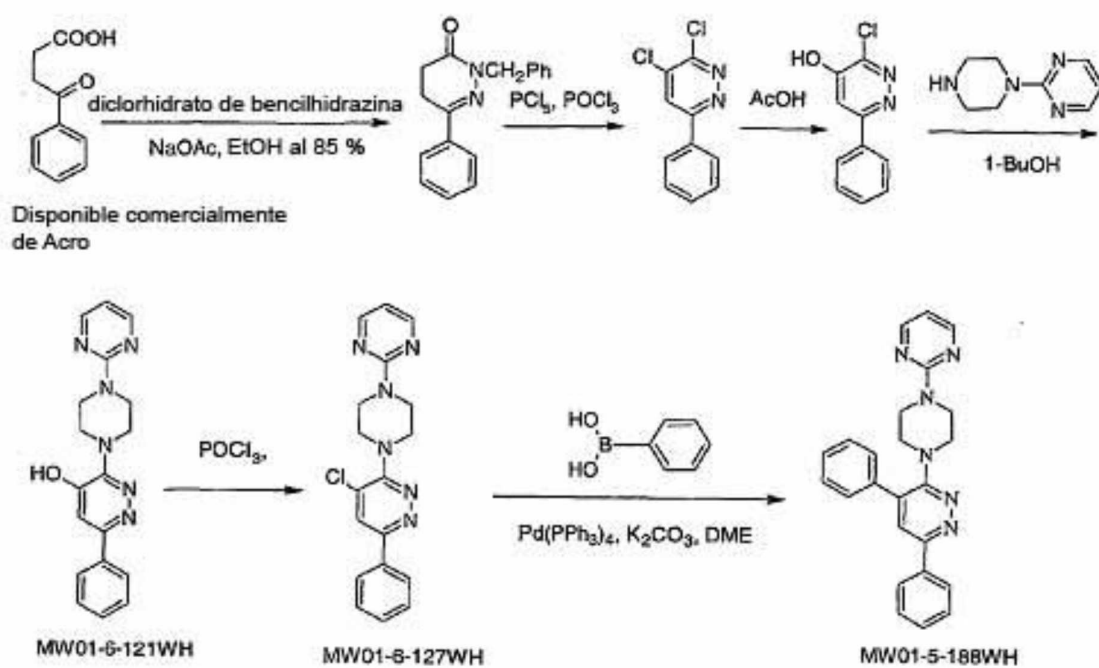


Figura 16

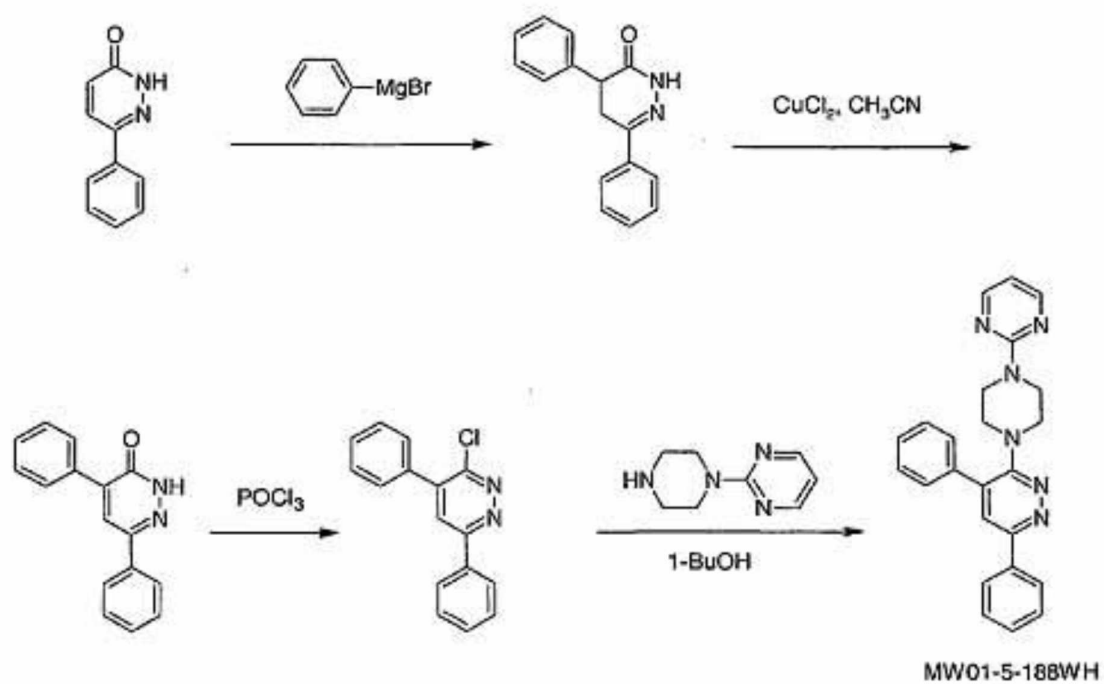


Figura 17

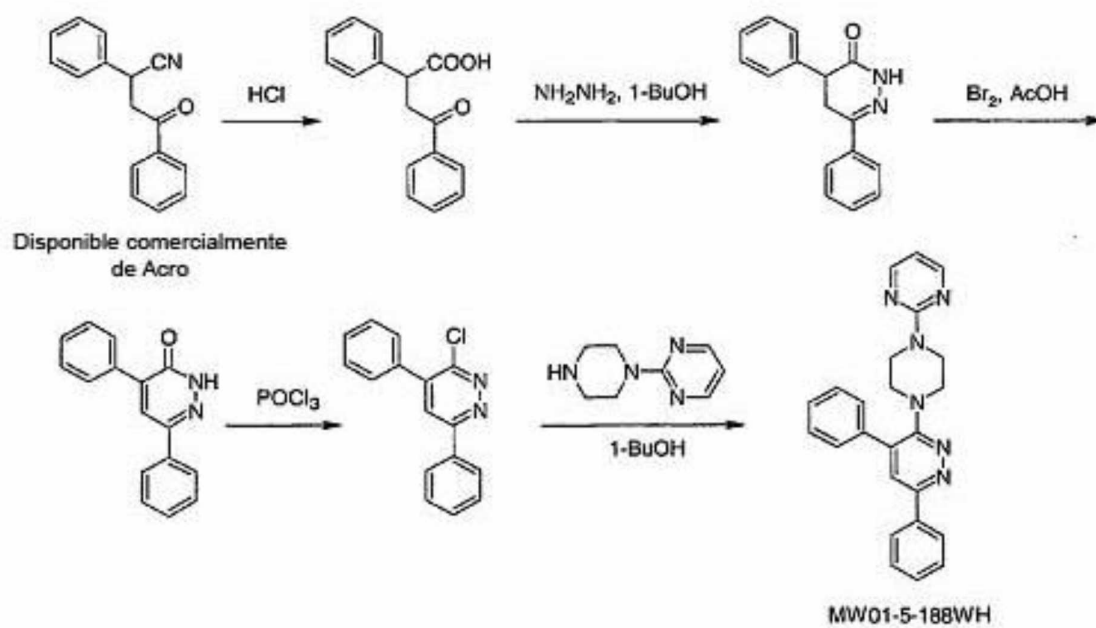


Figura 18

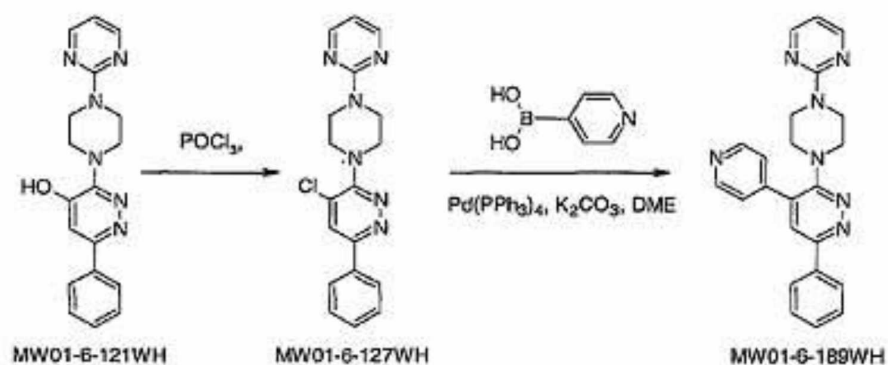
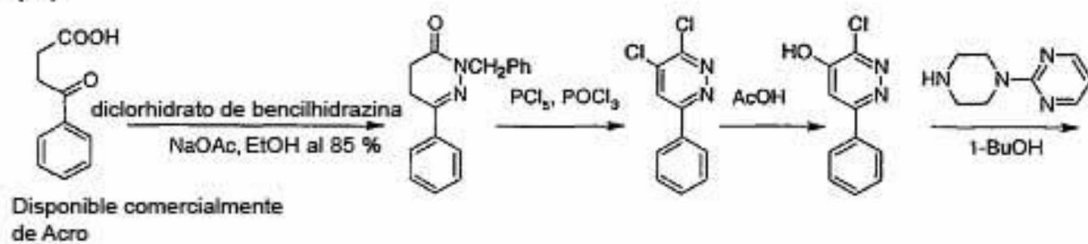
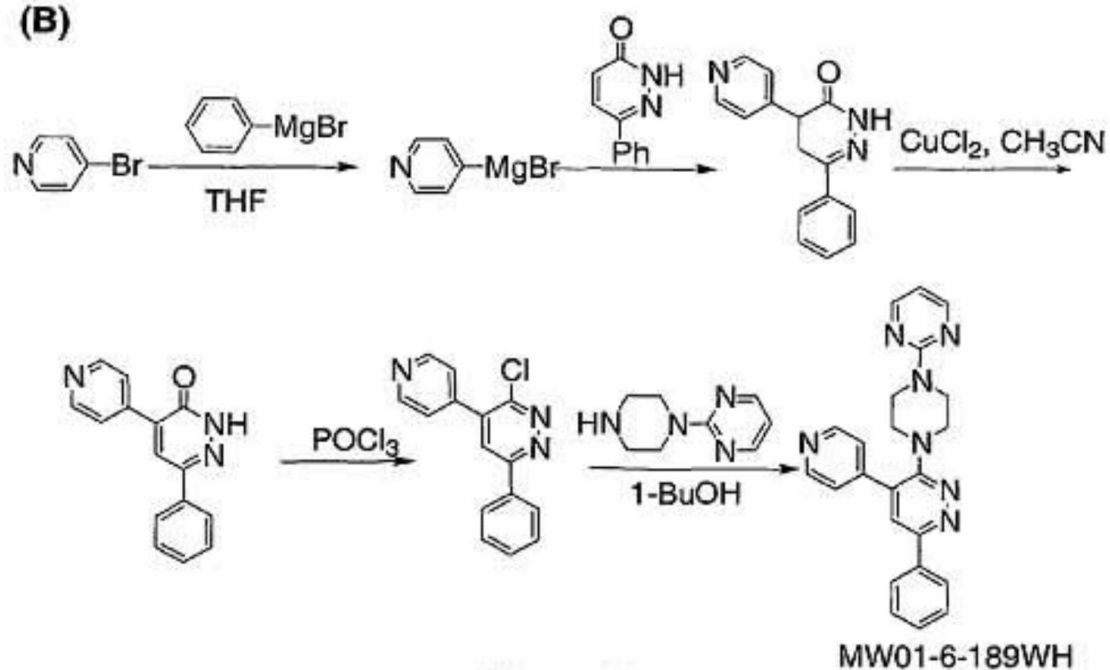
(A)**(B)**

Figura 19

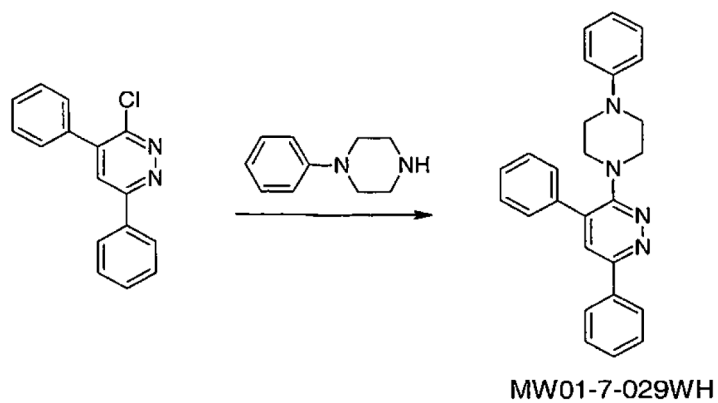


Figura 20

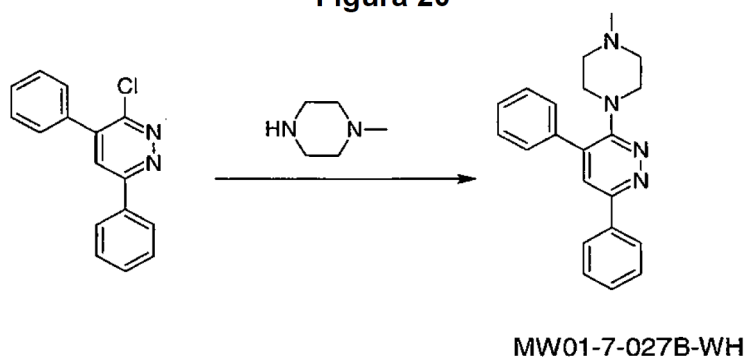


Figura 21

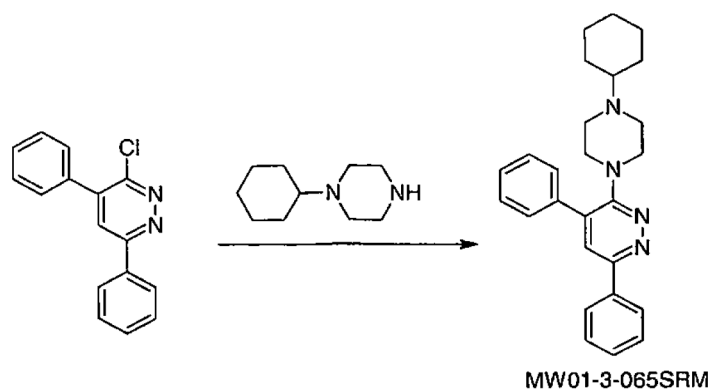


Figura 22

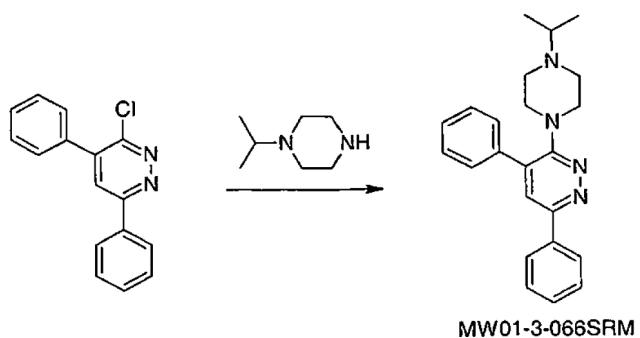


Figura 23

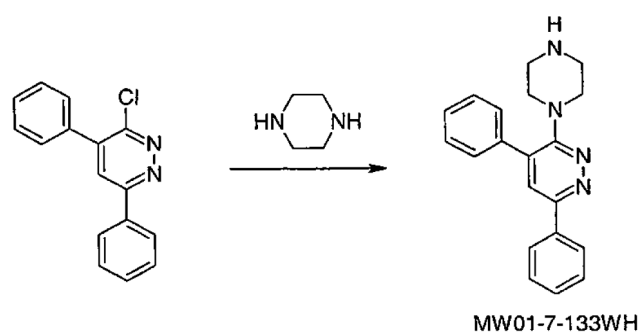


Figura 24

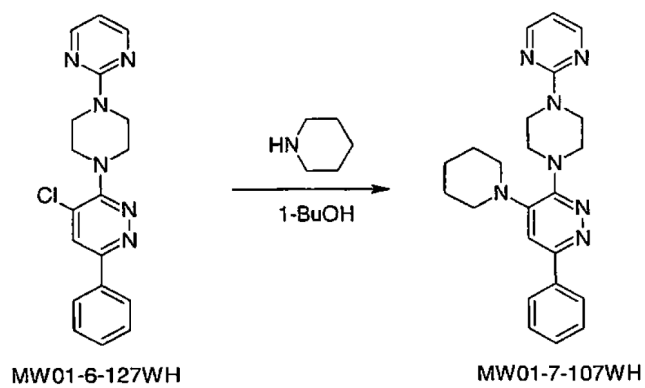


Figura 25

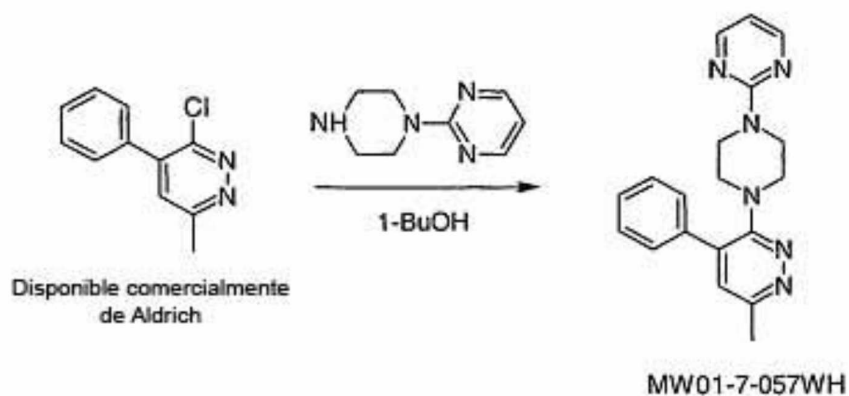


Figura 26

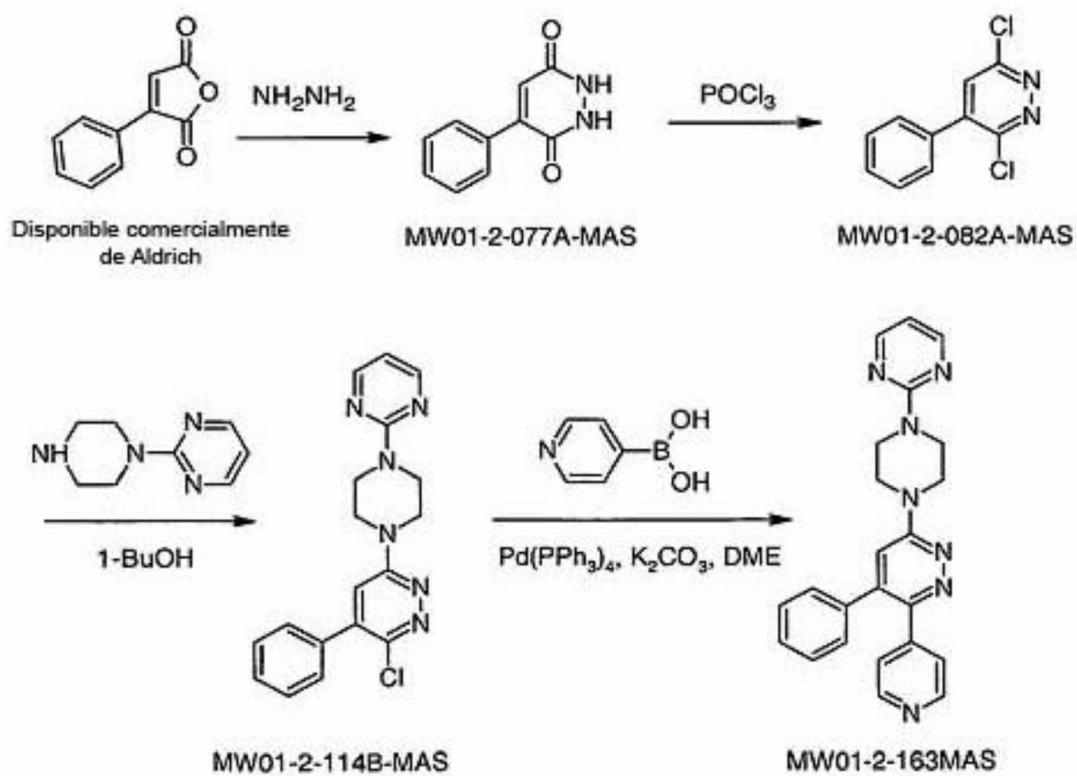


Figura 27

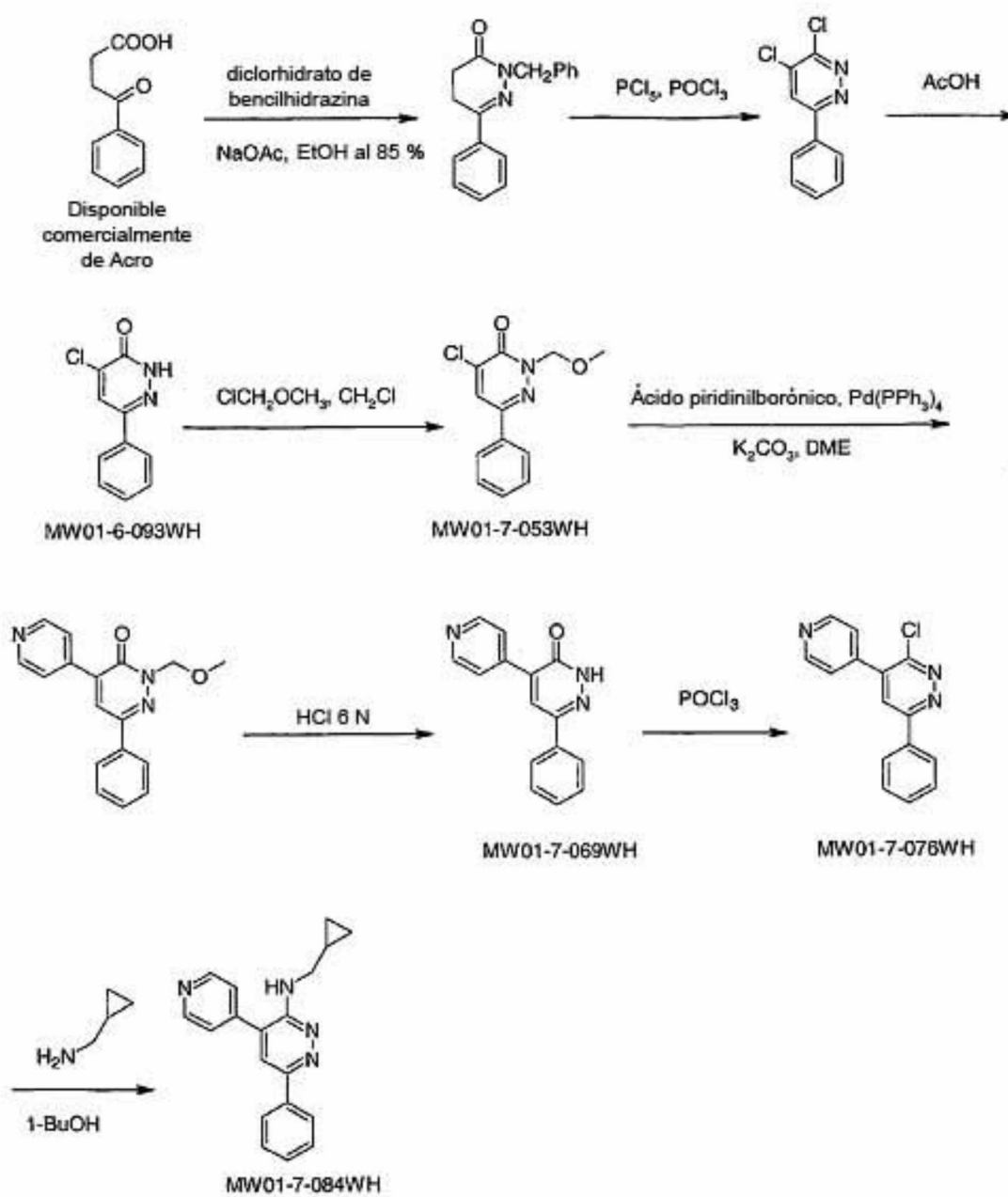


Figura 28

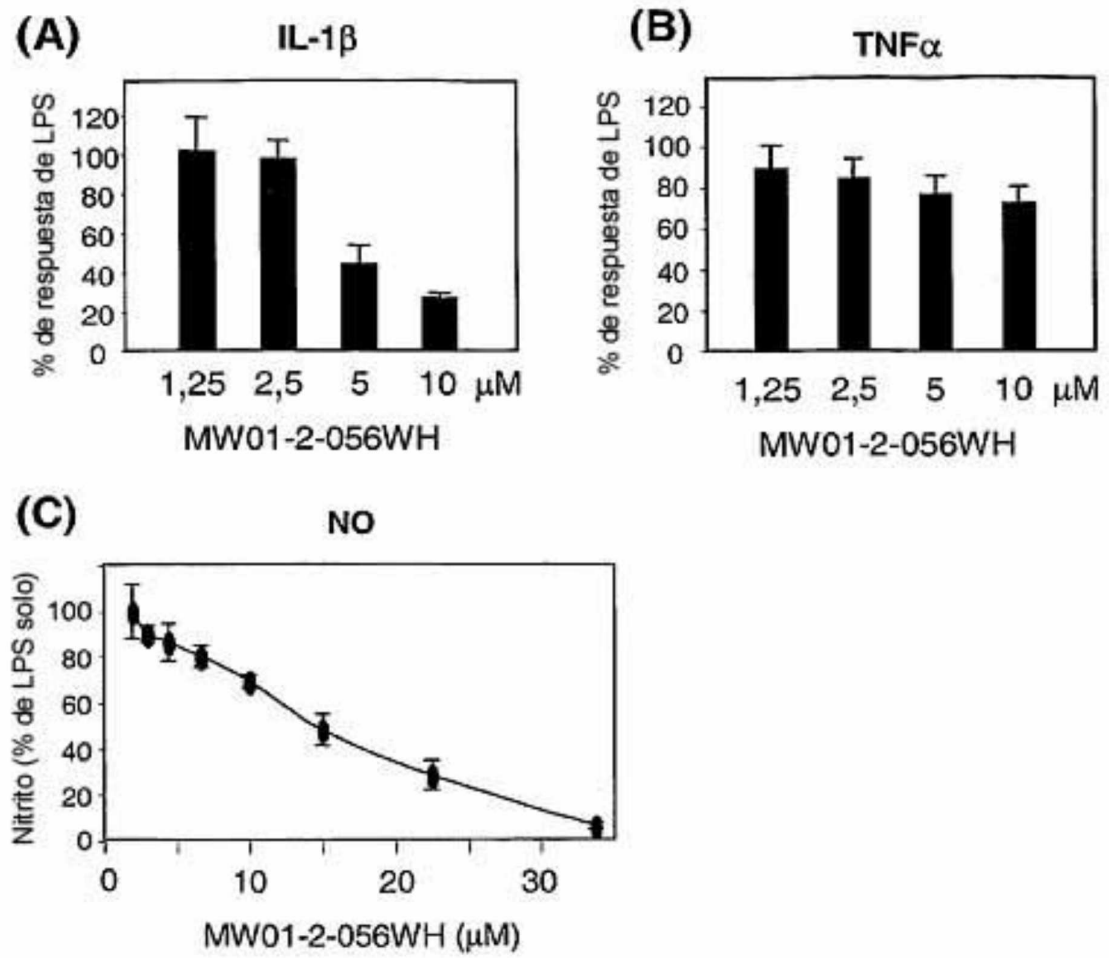


Figura 29

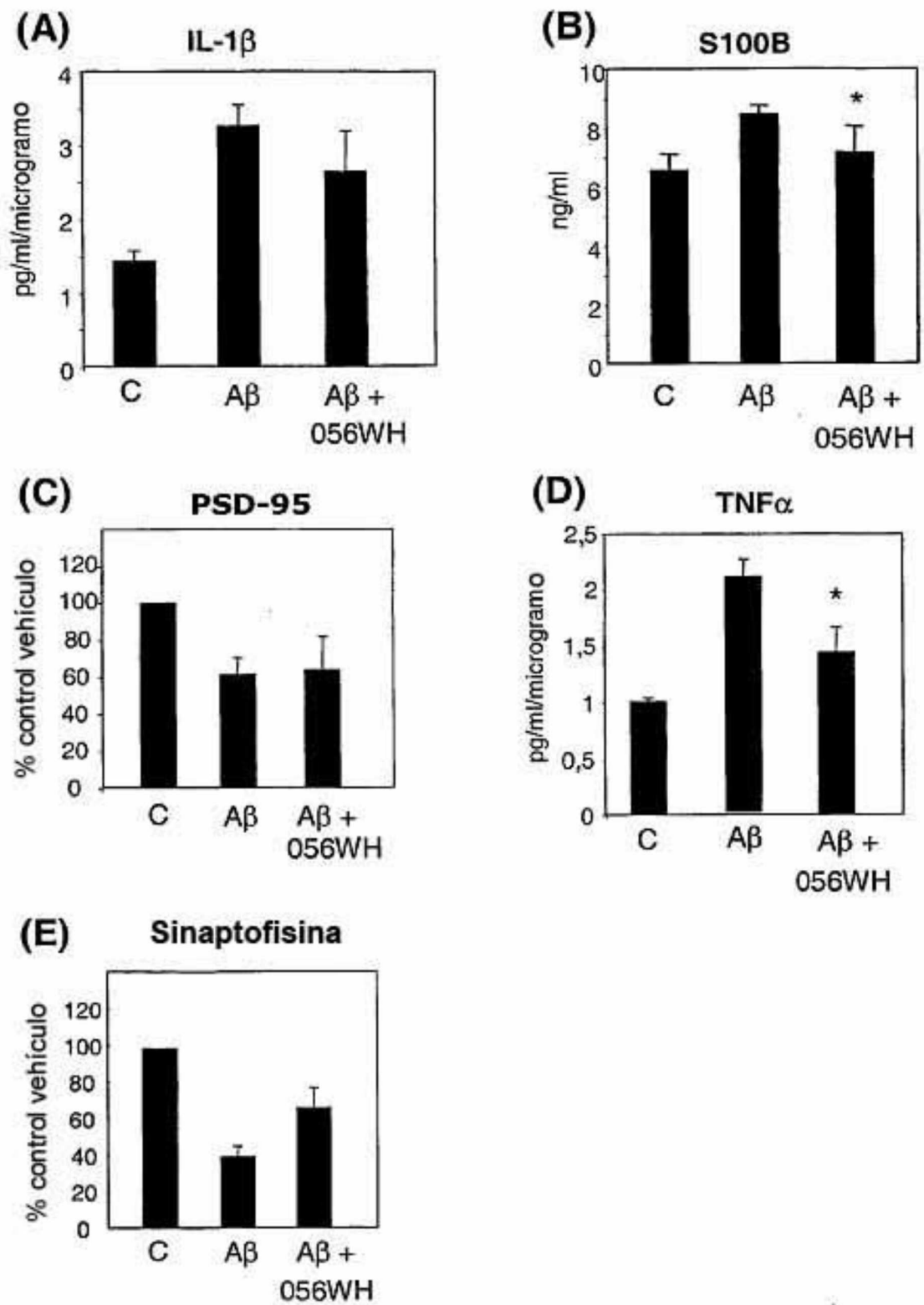


Figura 30

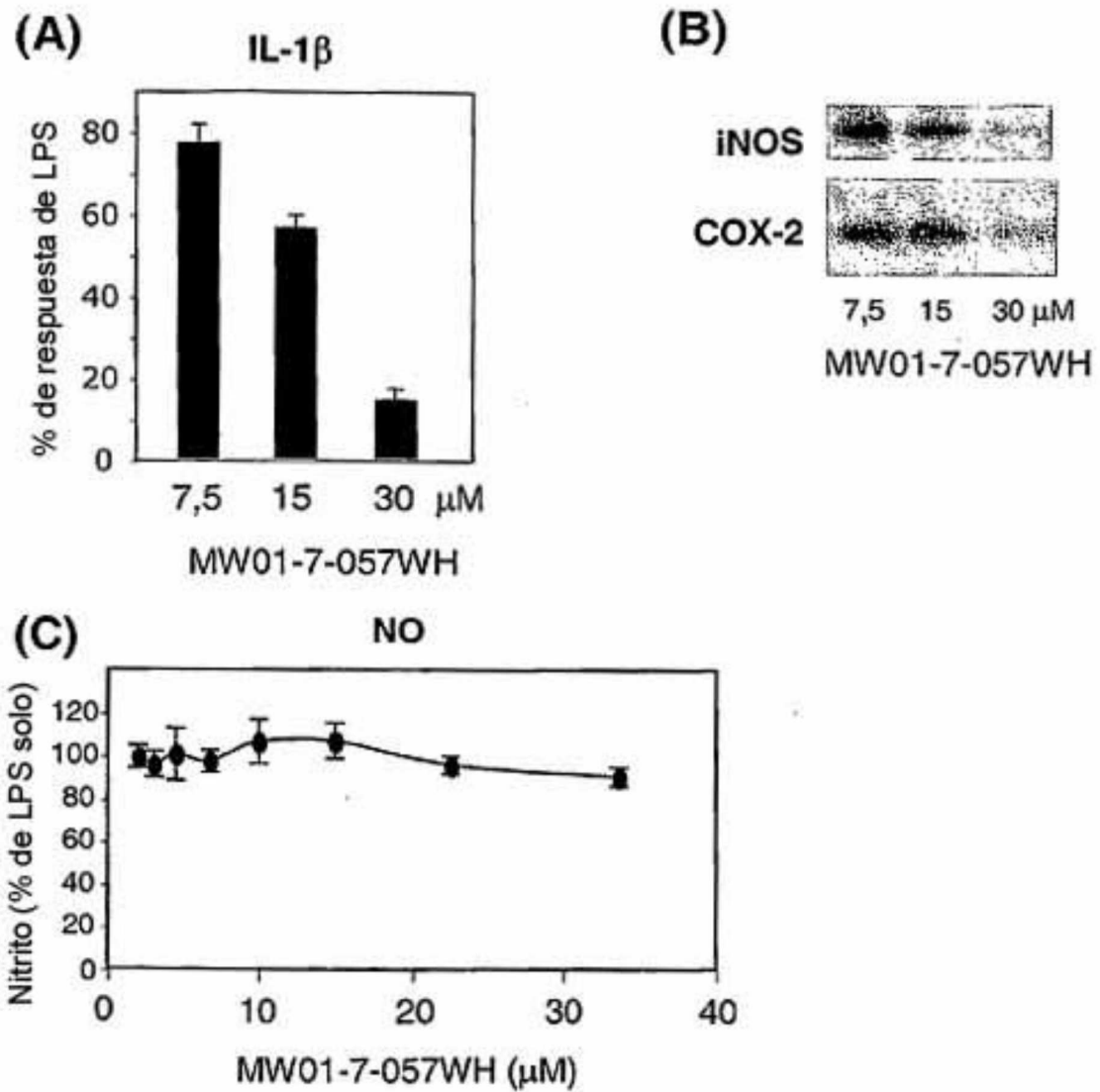


Figura 31

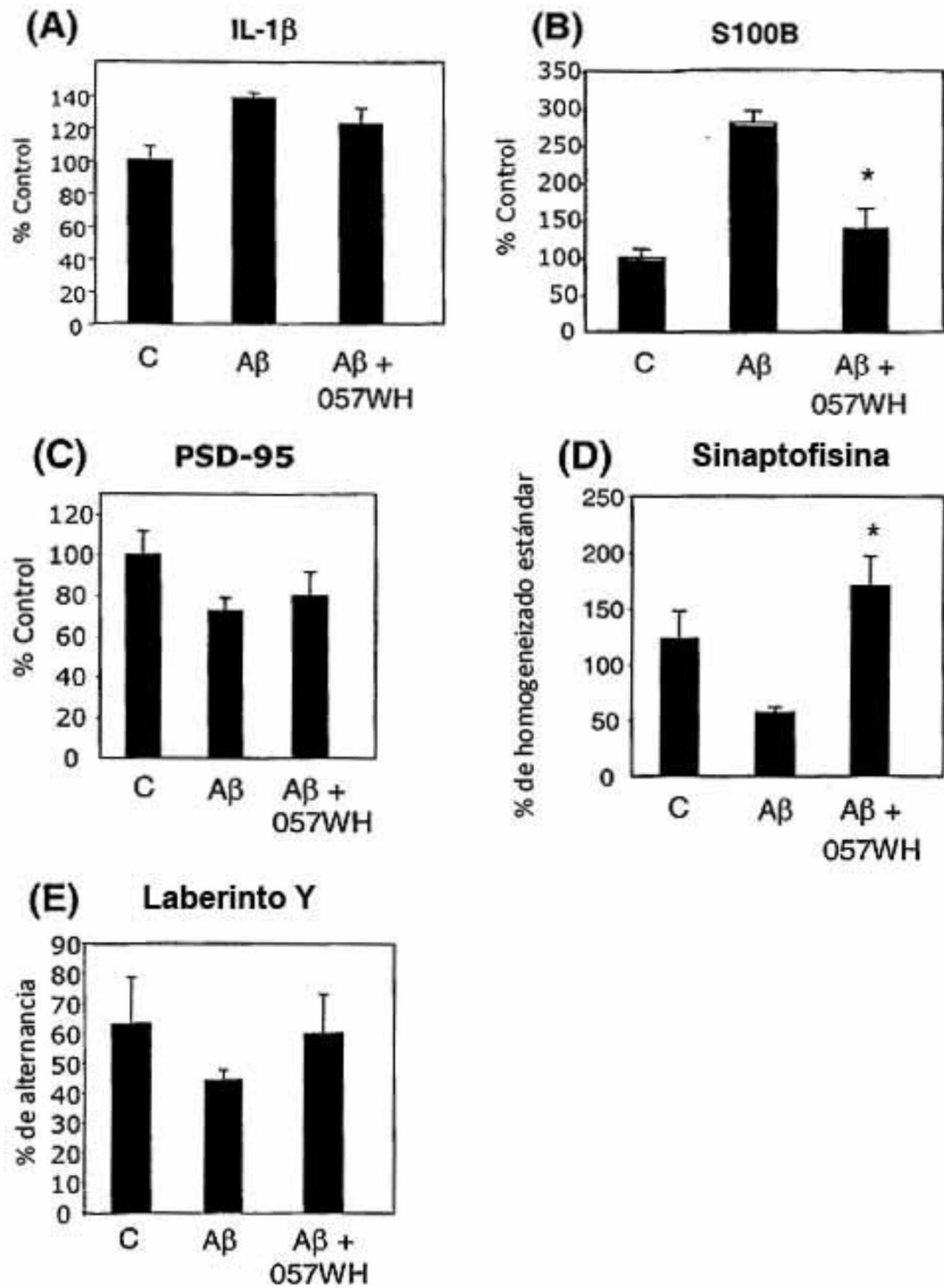


Figura 32

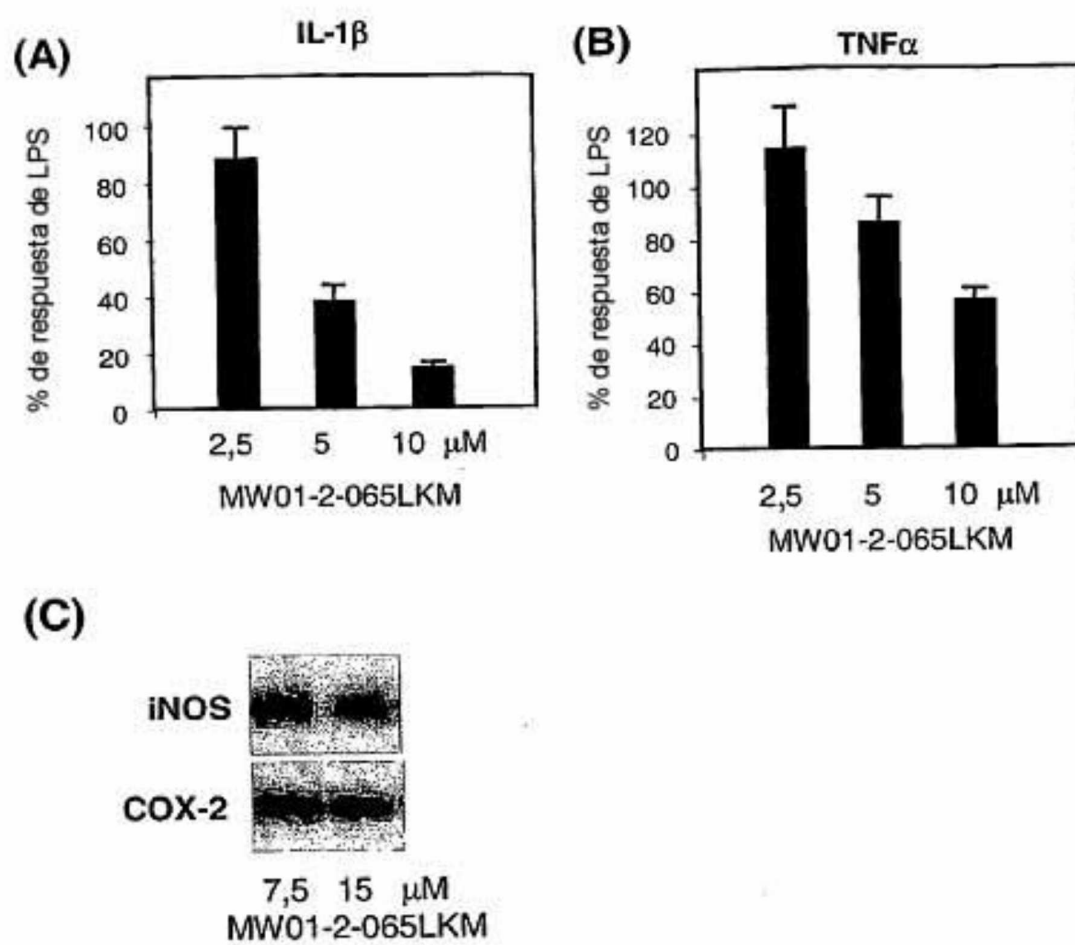


Figura 33

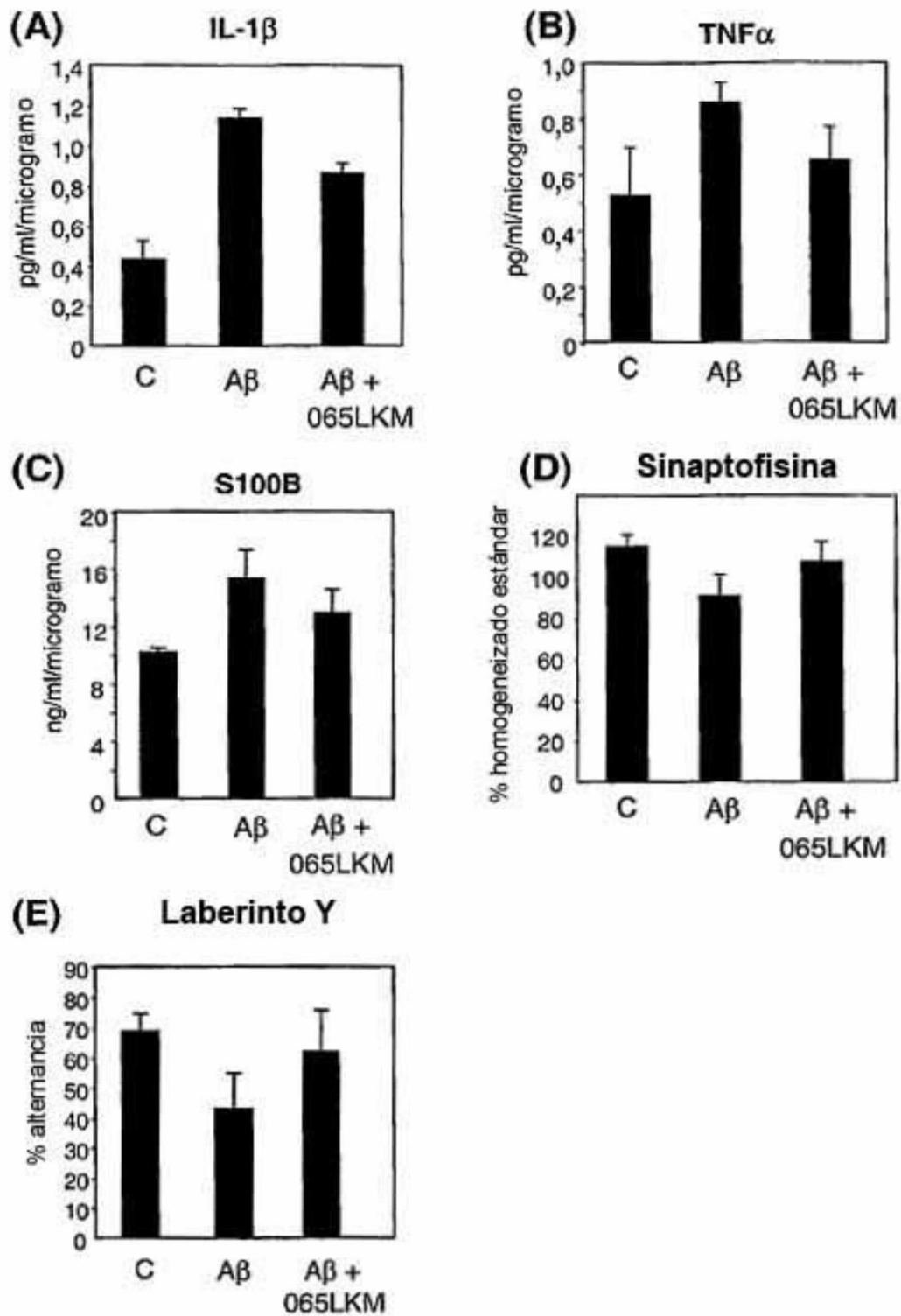


Figura 34

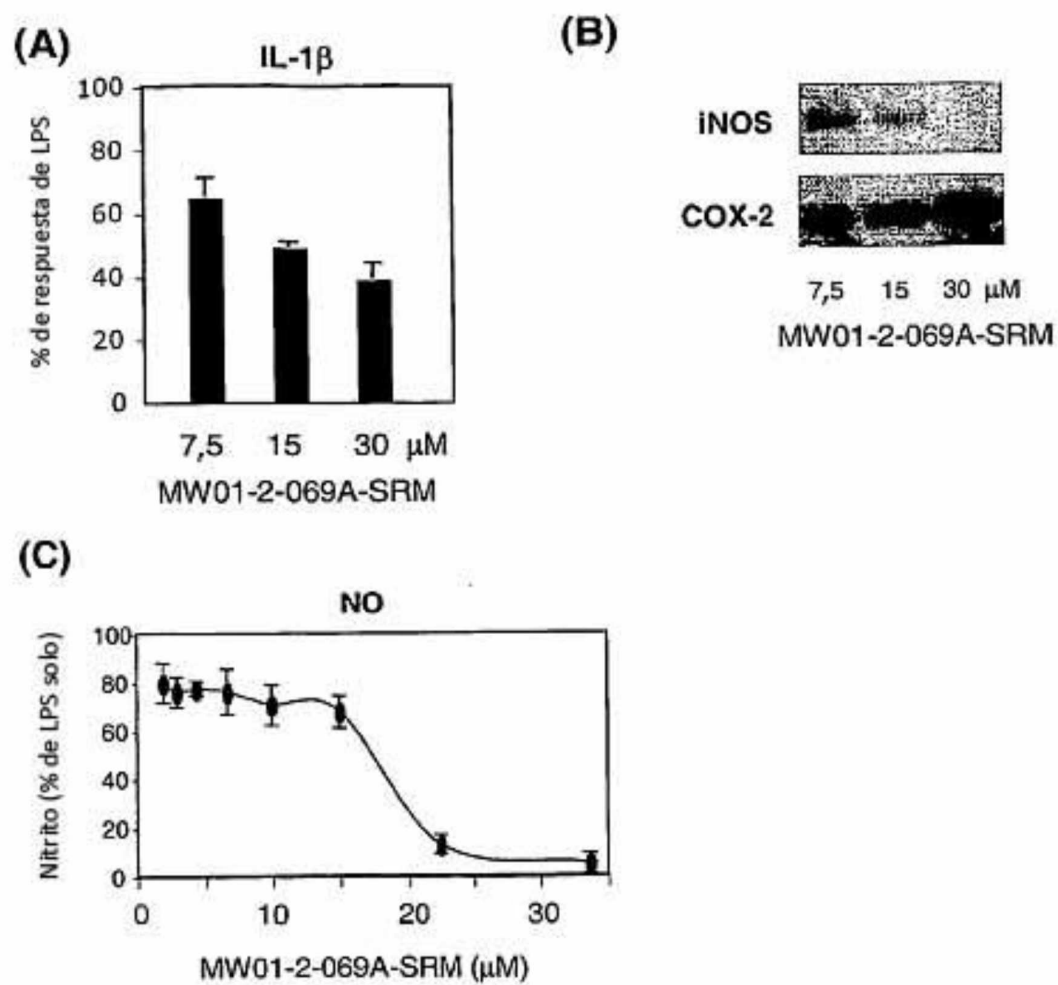


Figura 35

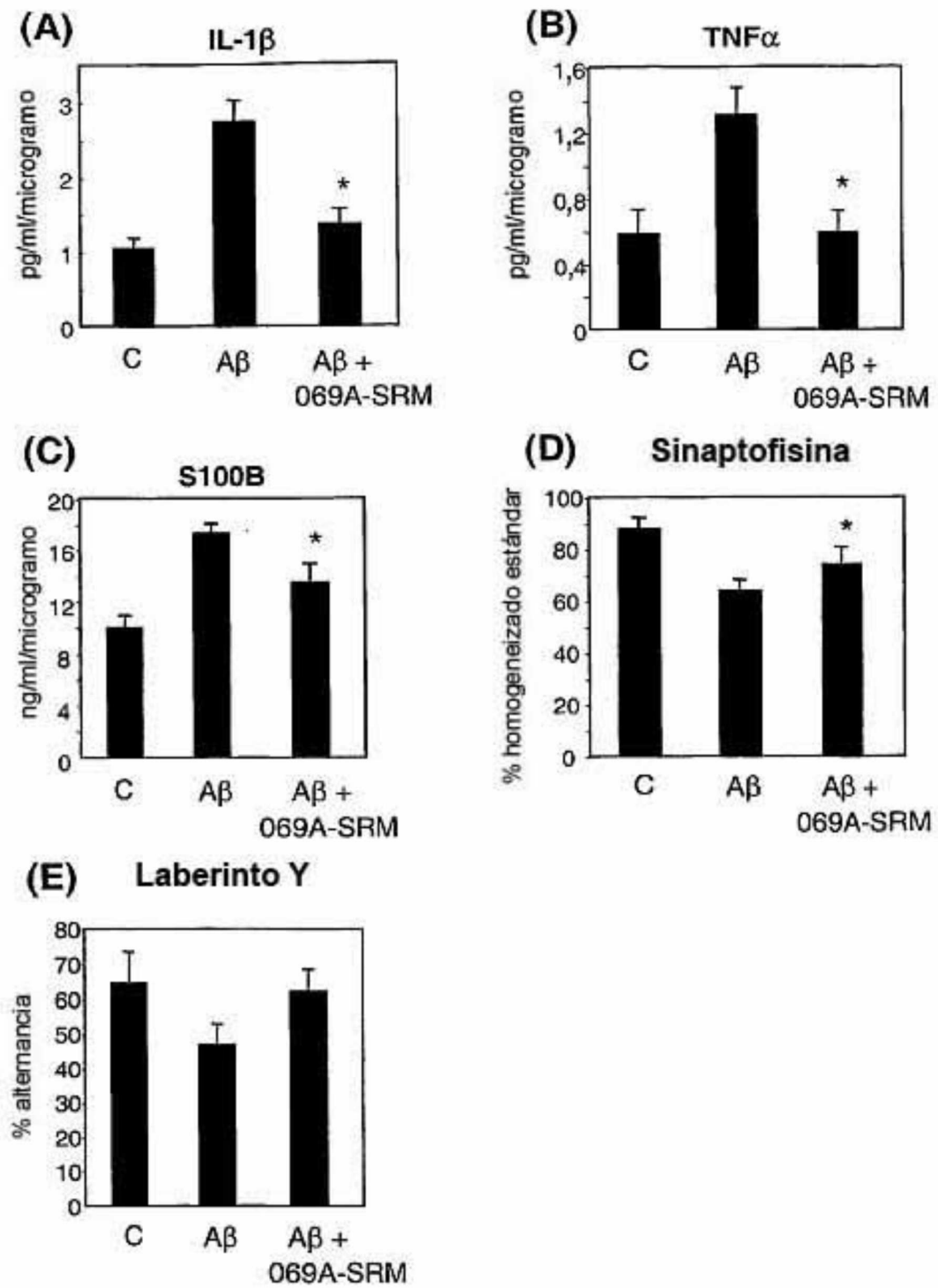


Figura 36

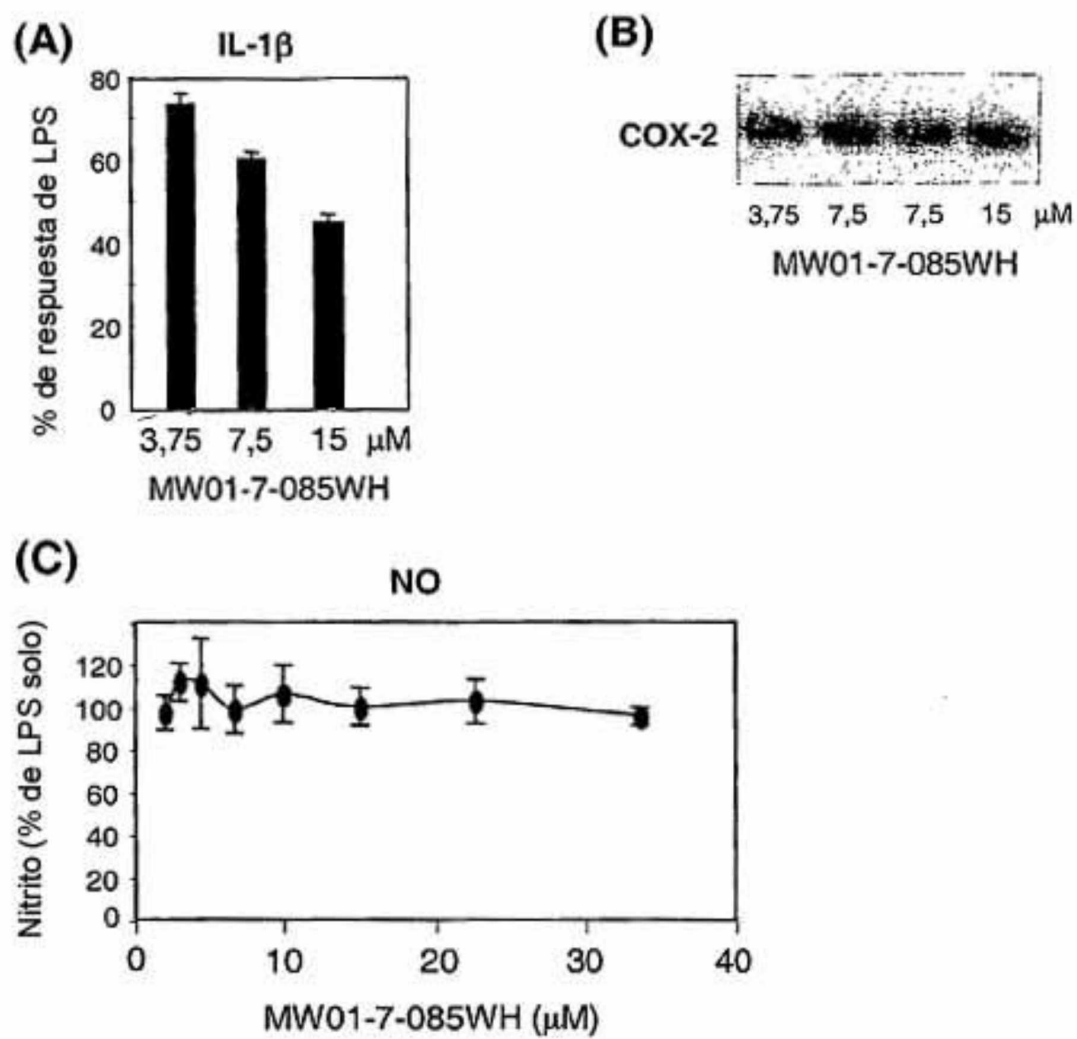


Figura 37

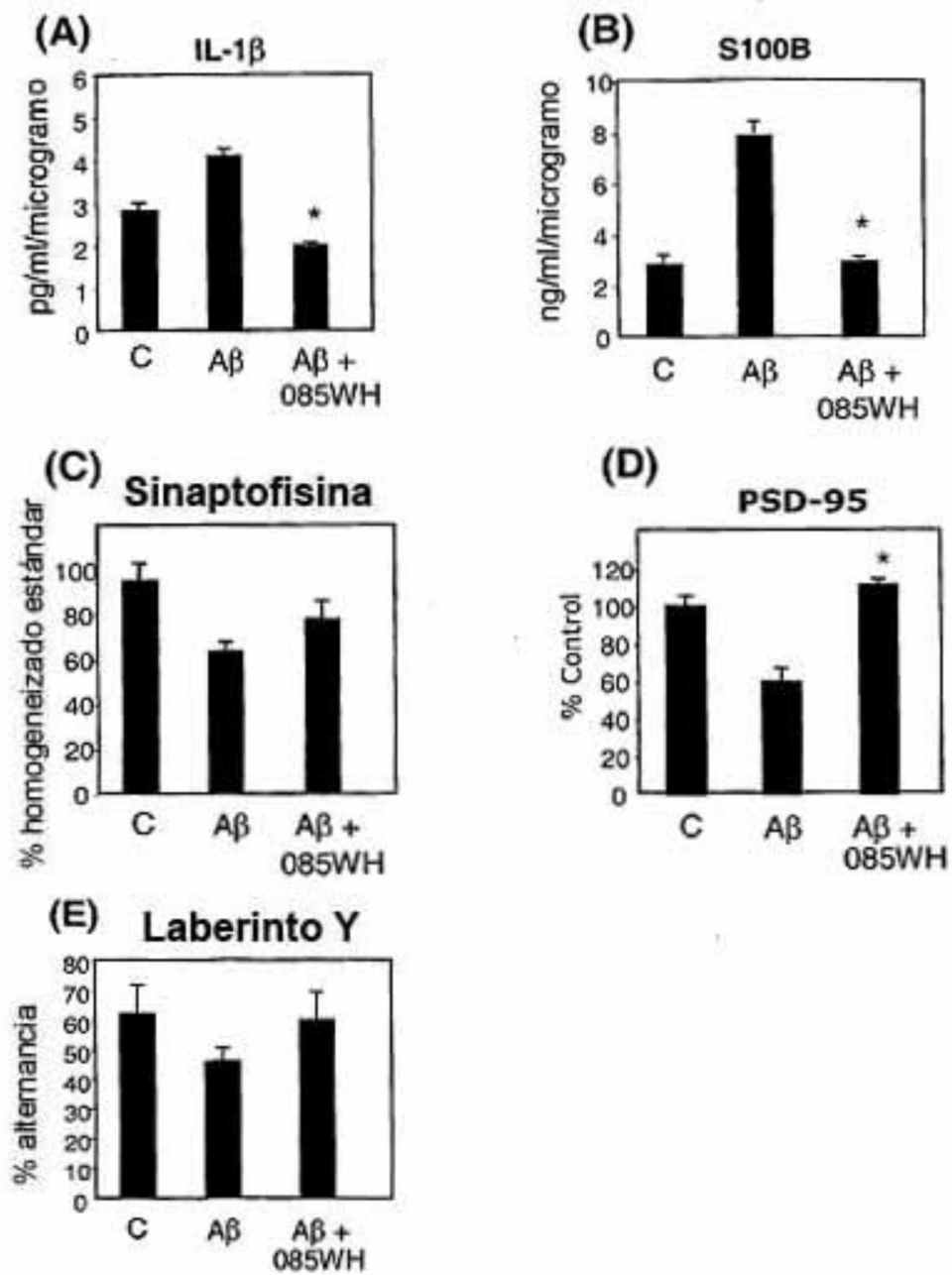


Figura 38

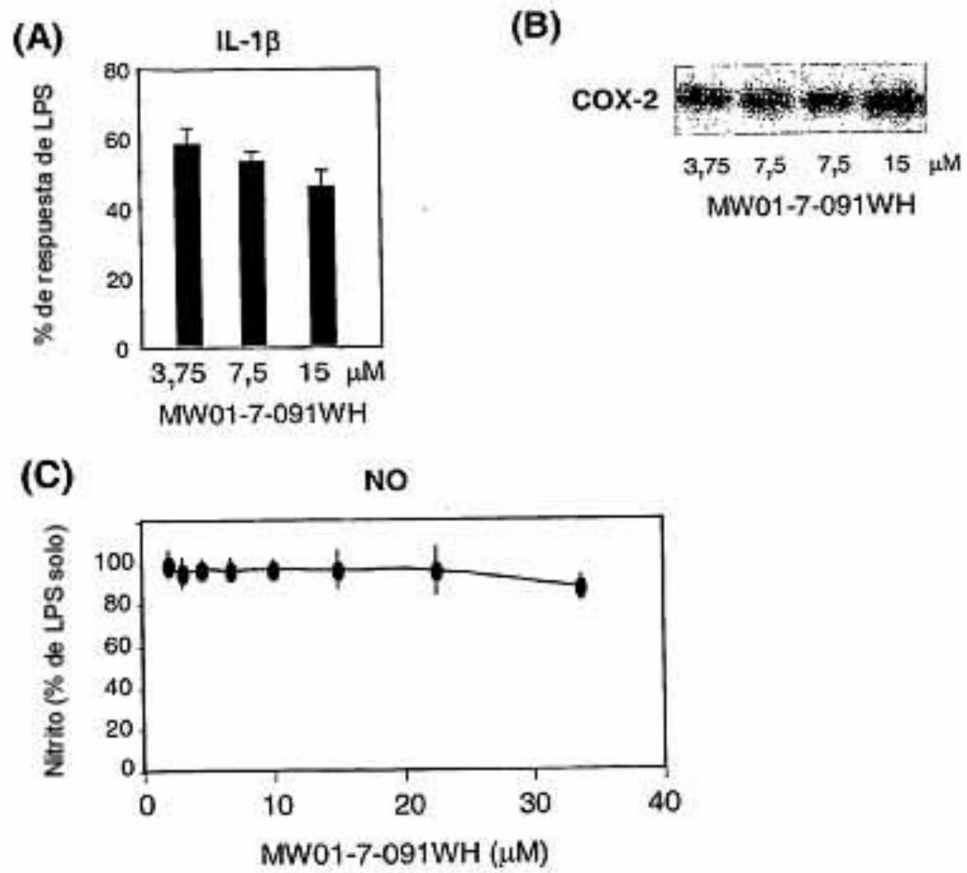


Figura 39

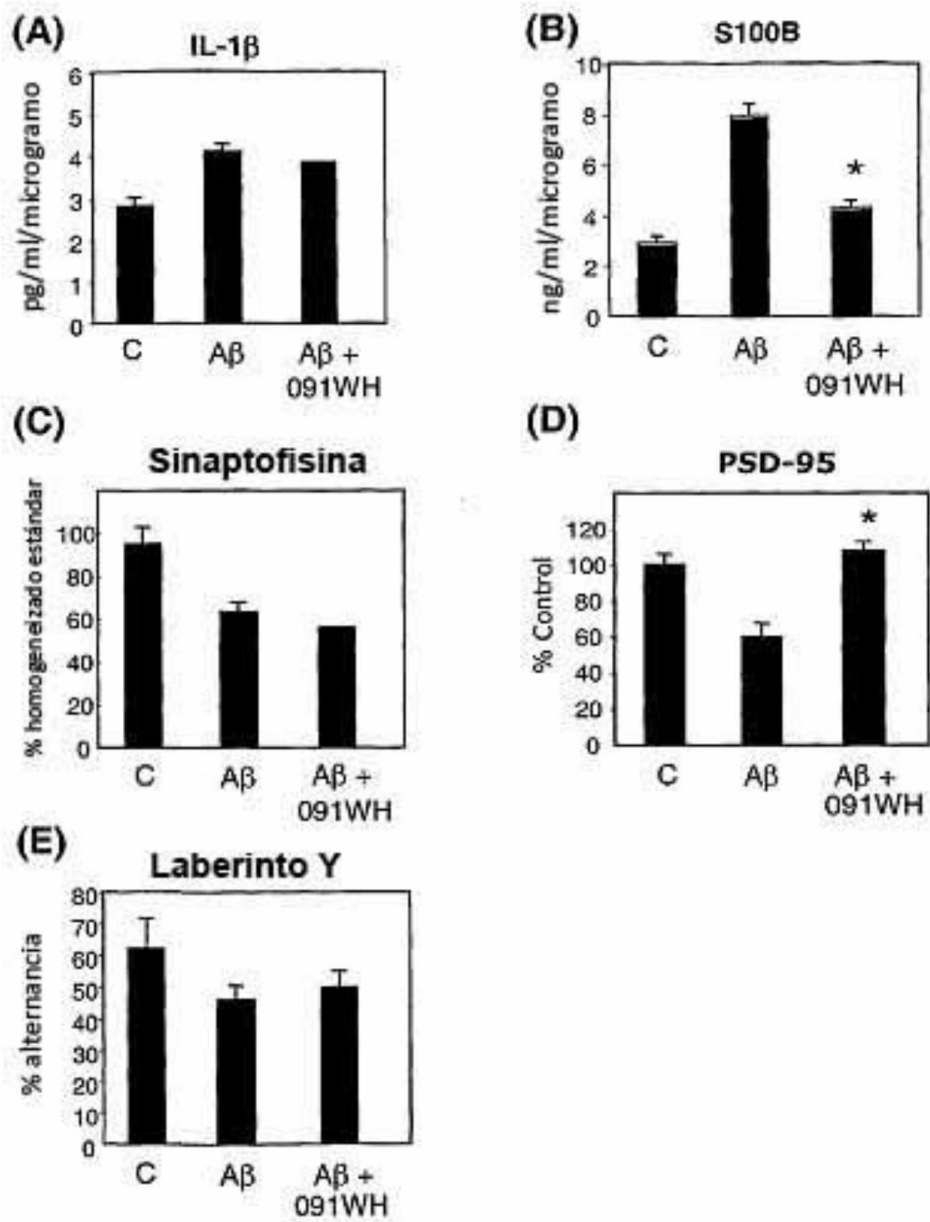


Figura 40

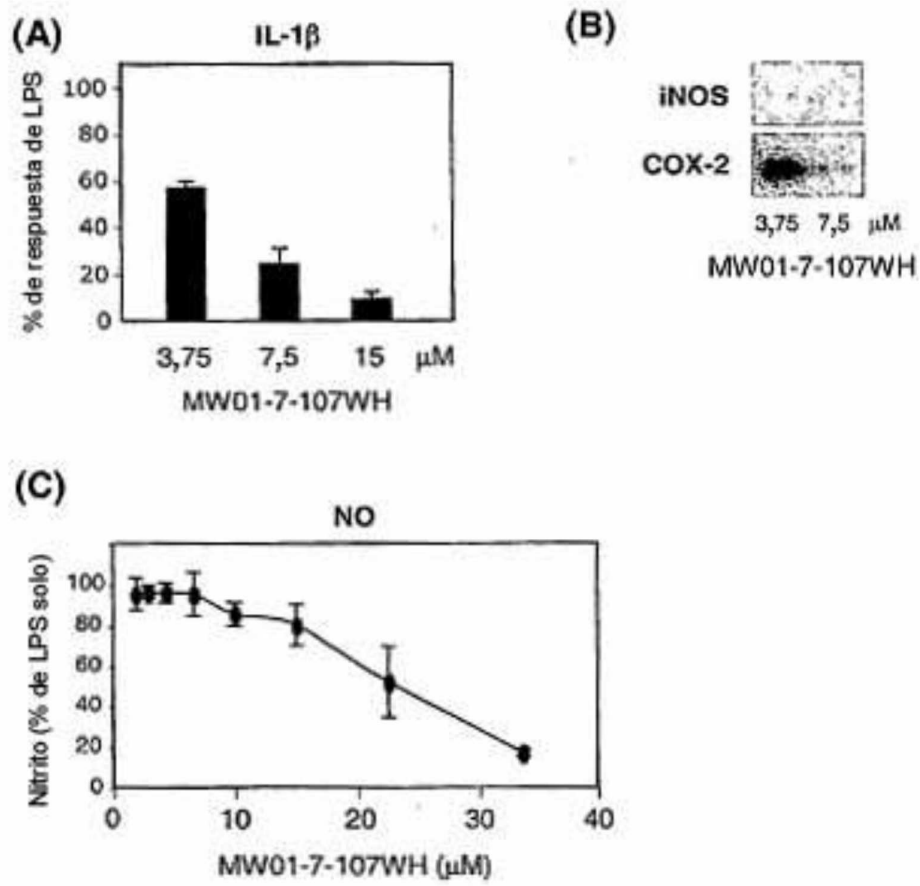


Figura 41

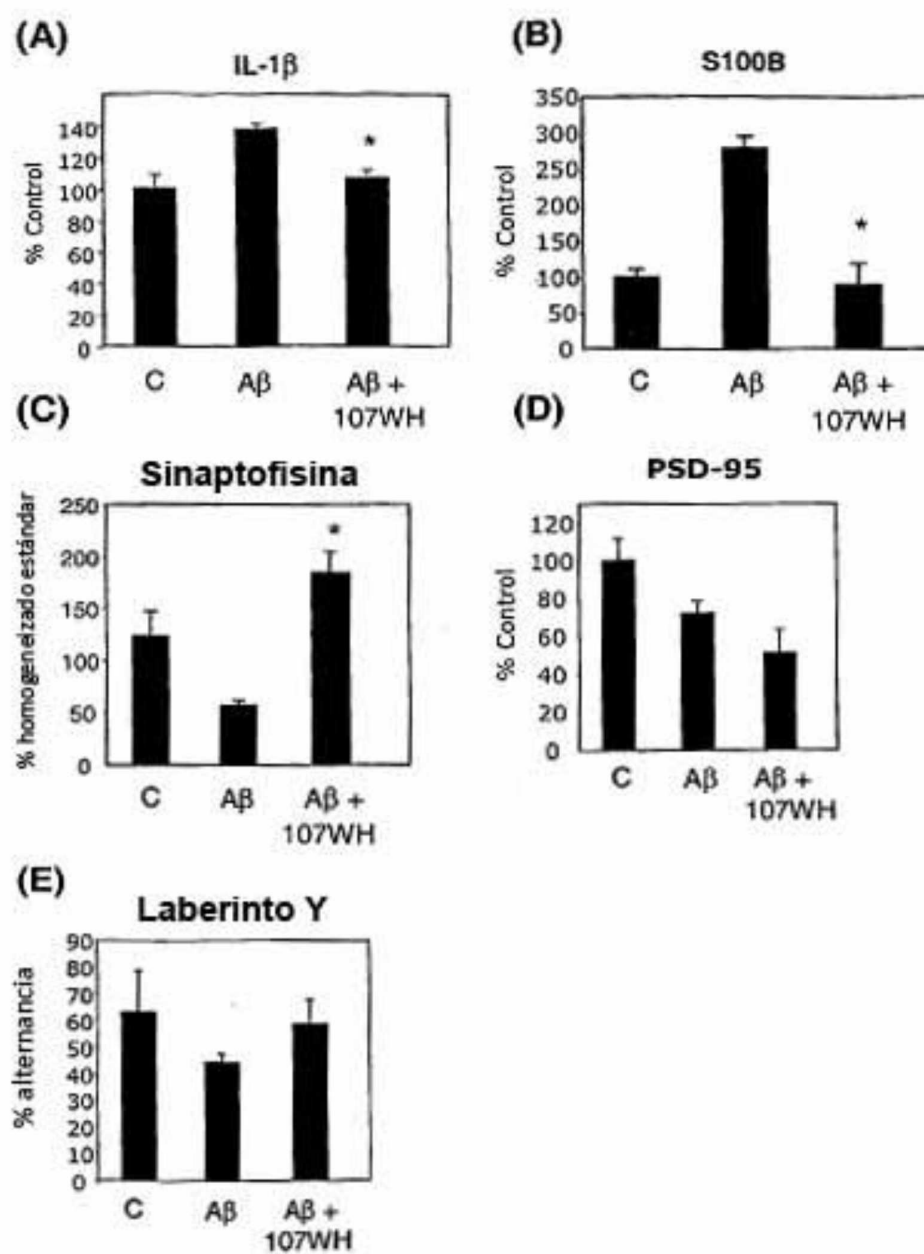


Figura 42

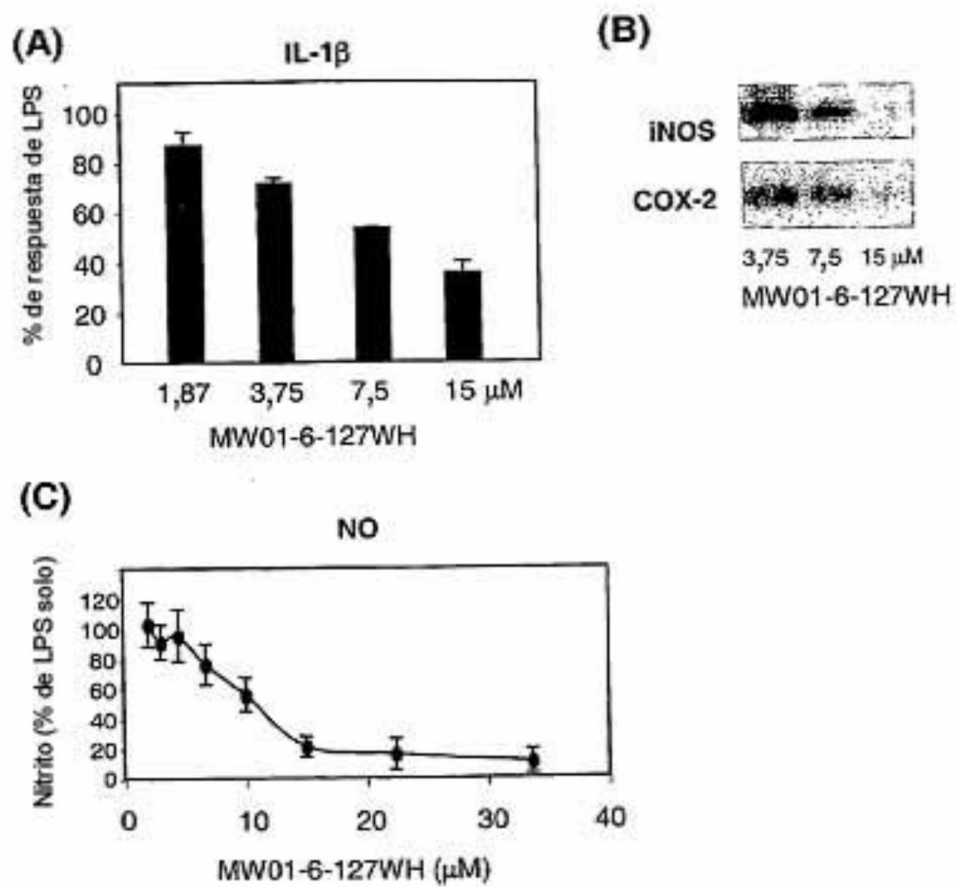


Figura 43

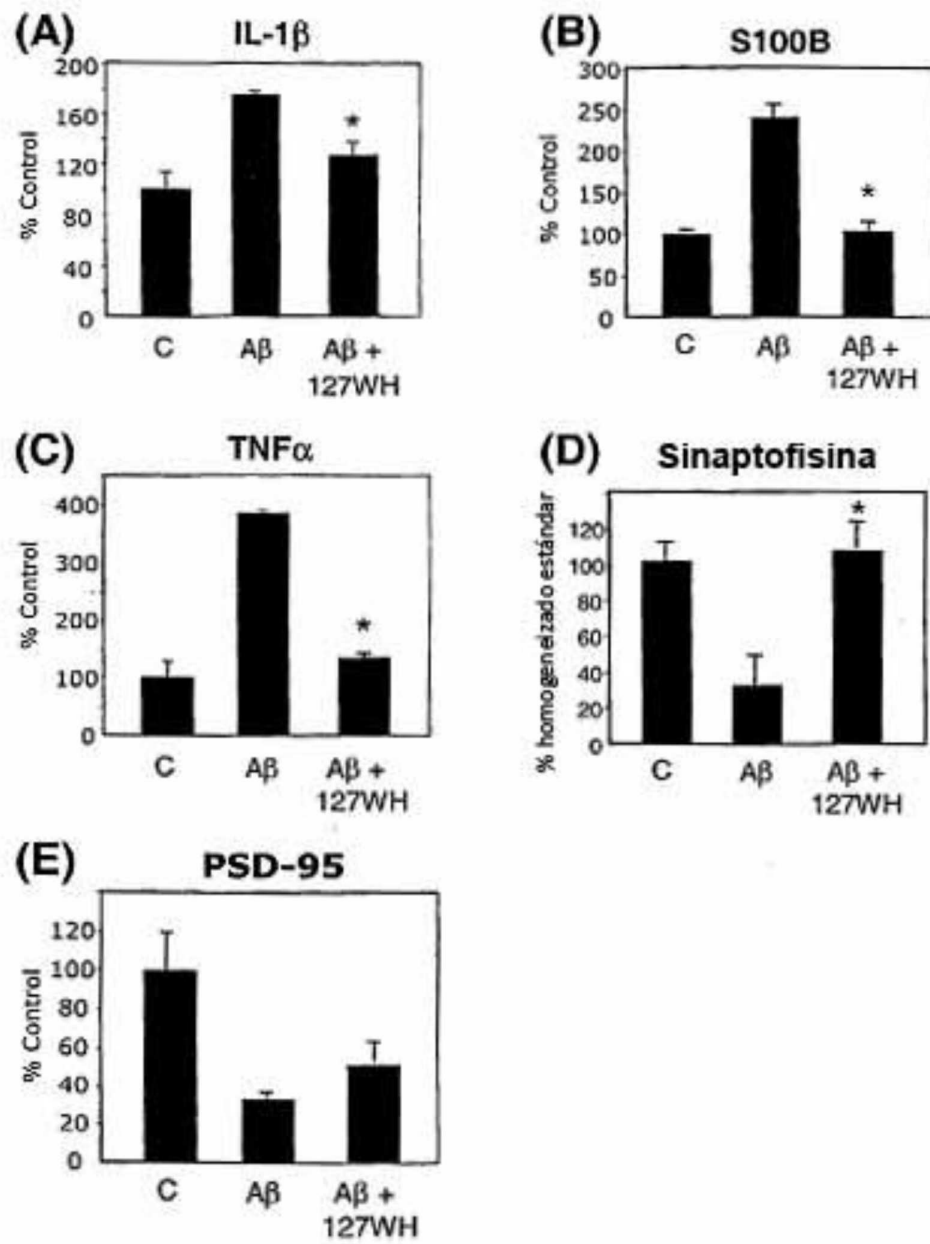


Figura 44

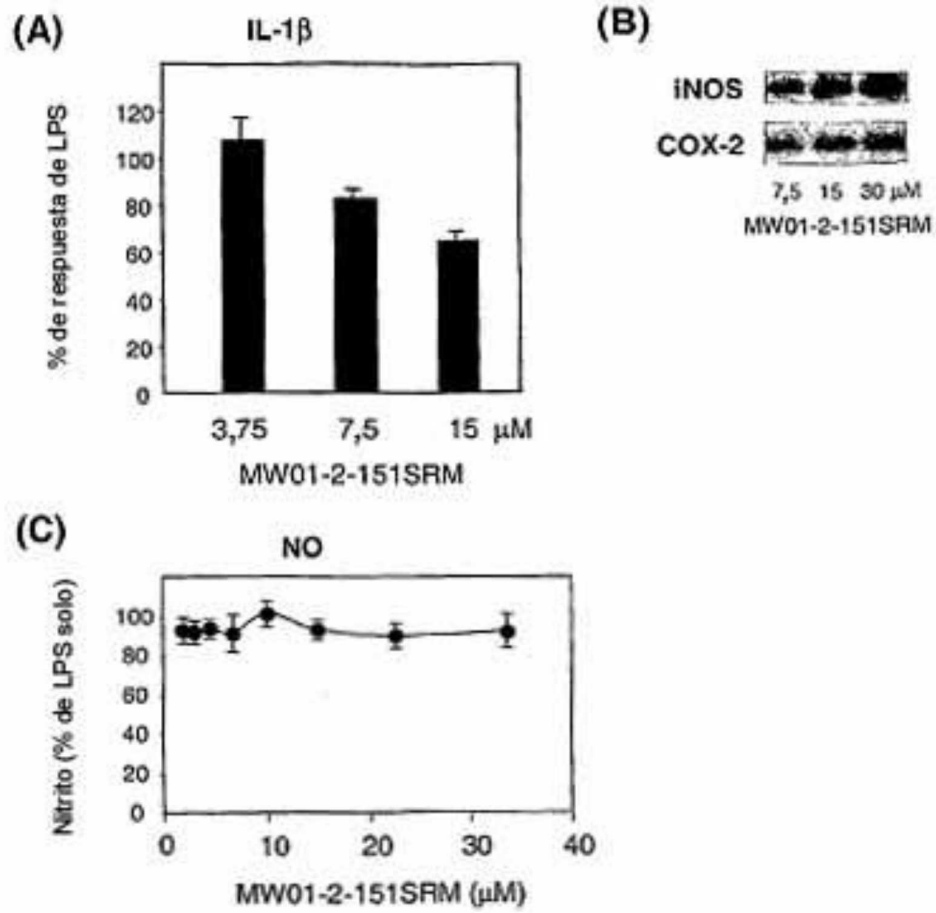


Figura 45

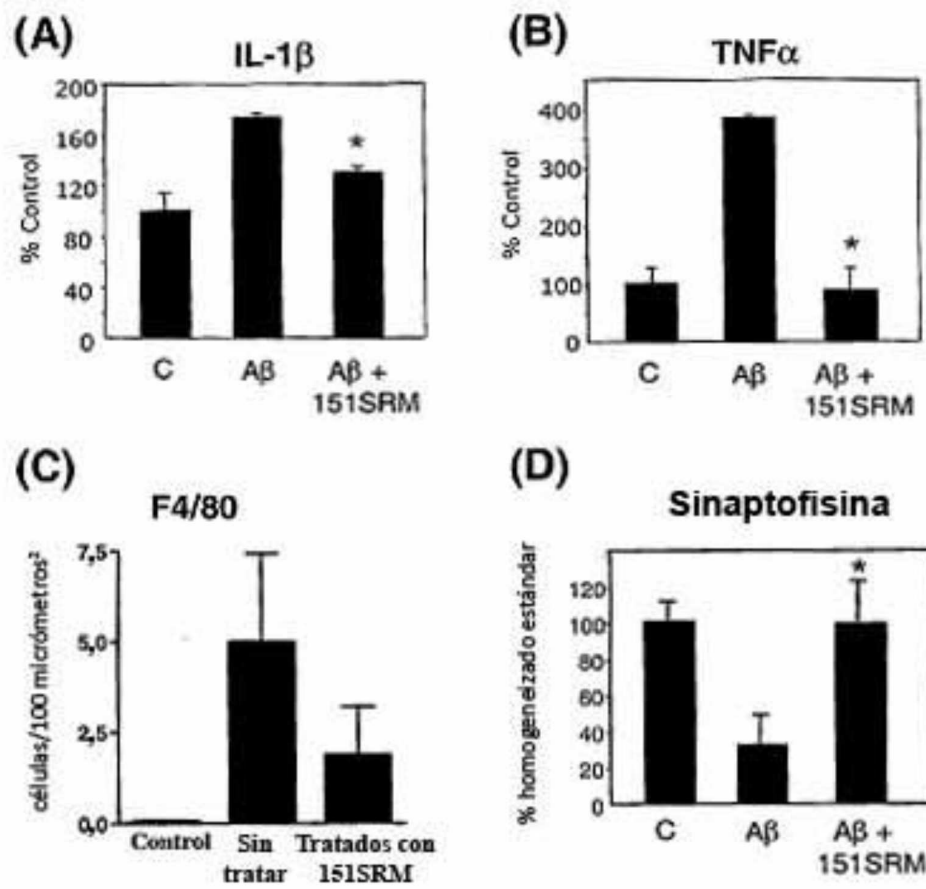


Figura 46

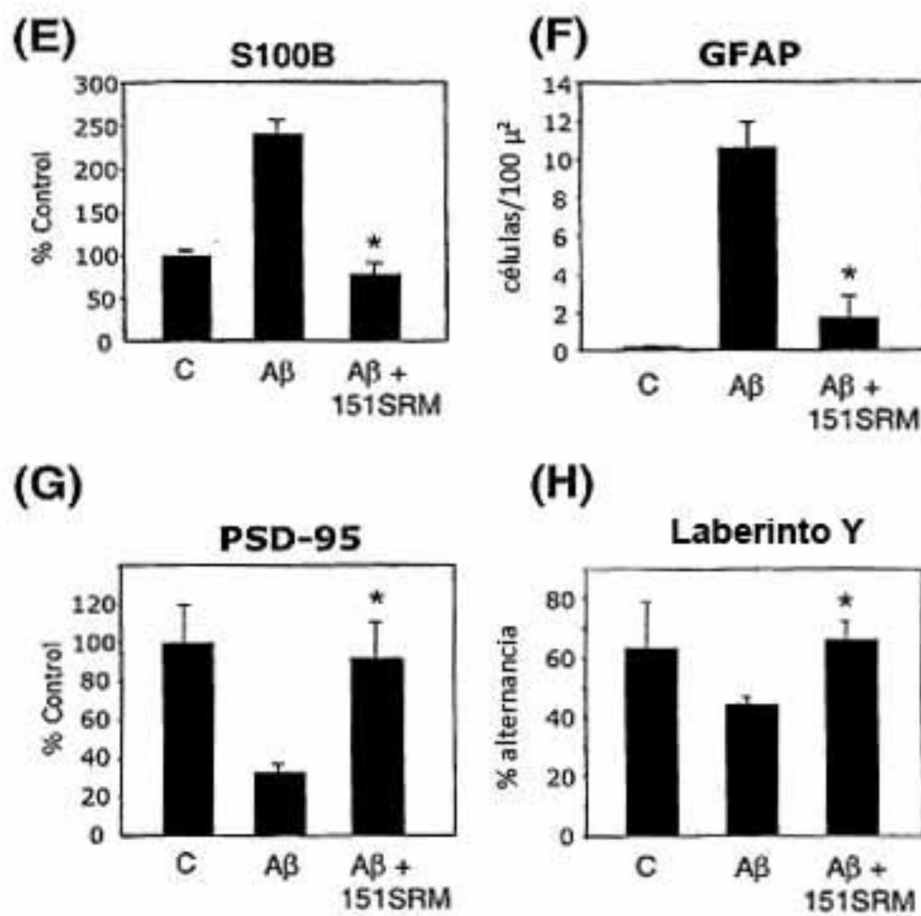


Figura 46 (continuación)

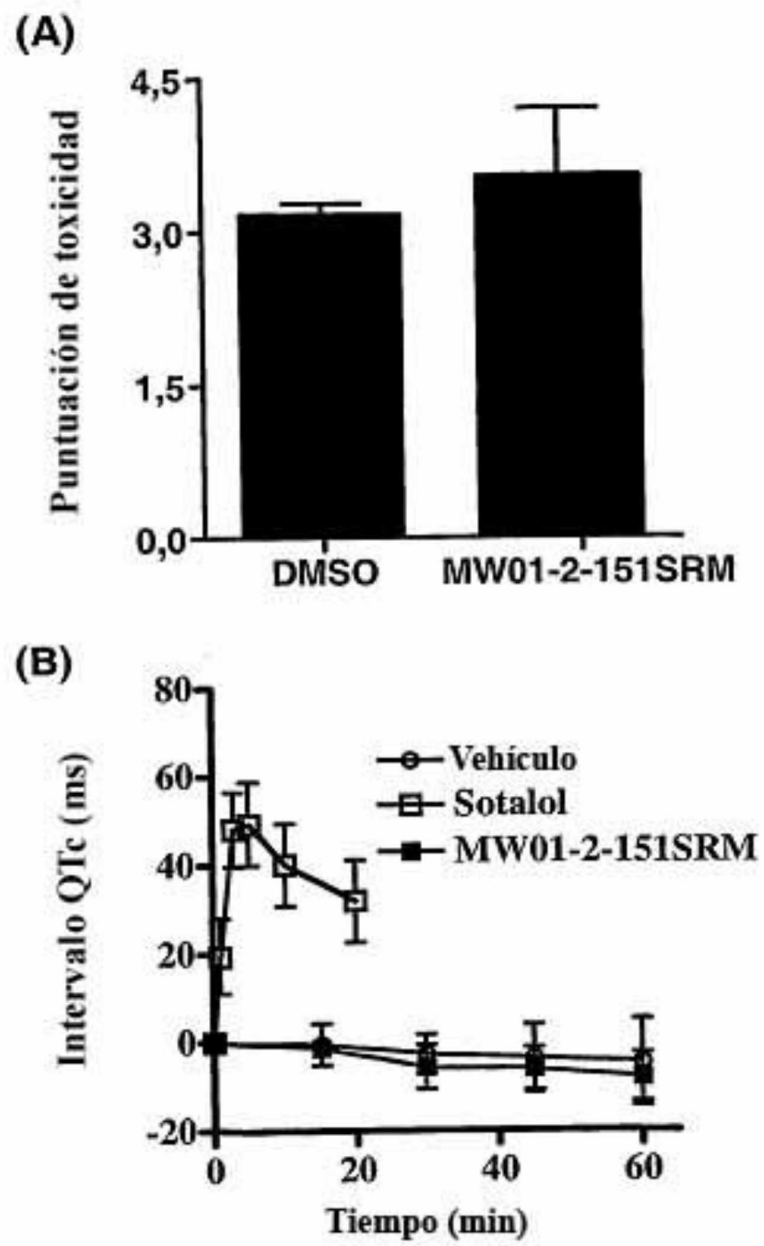


Figura 47

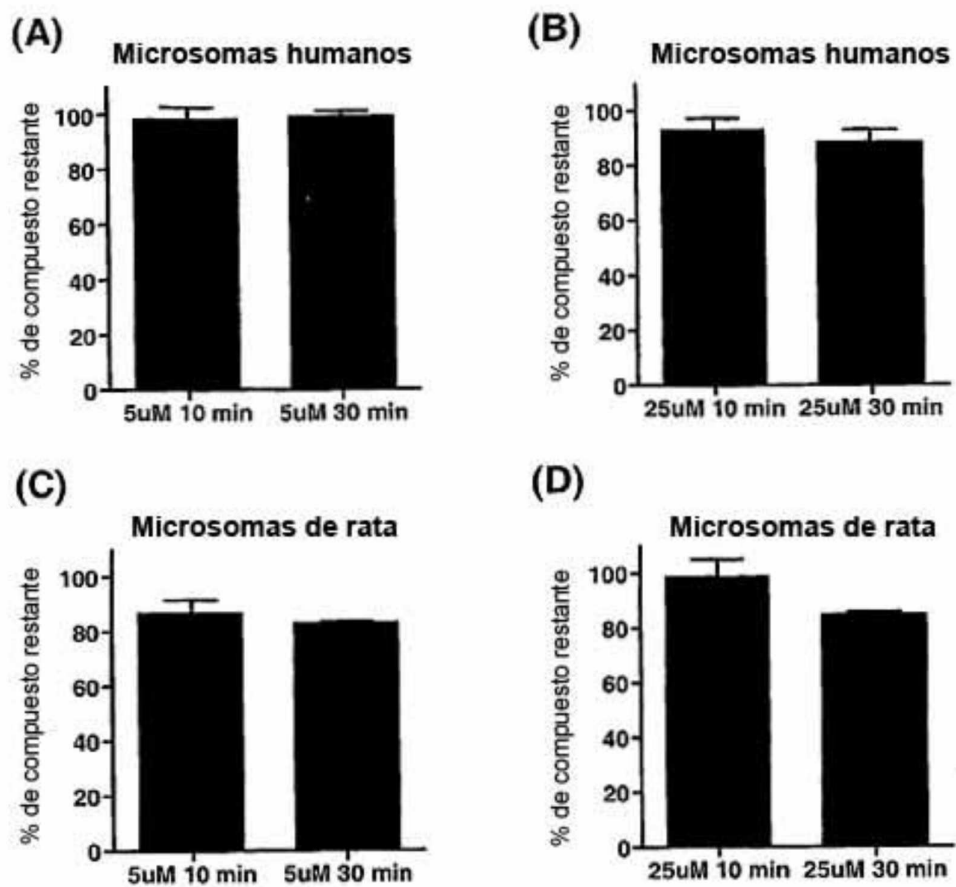


Figura 48

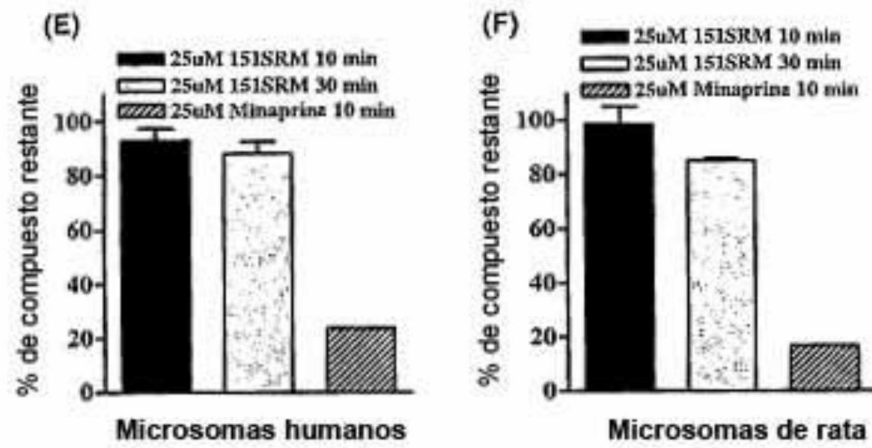


Figura 48 (continuación)

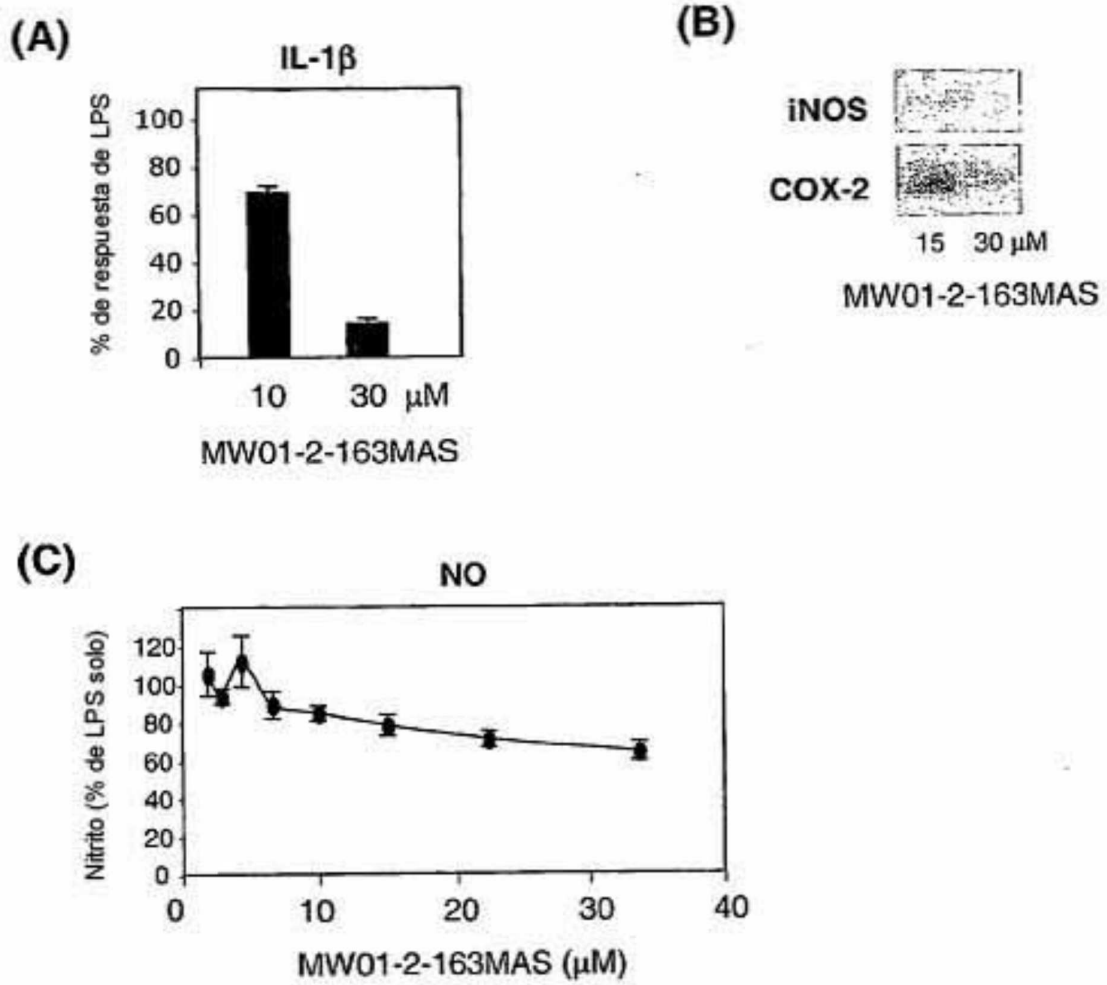


Figura 49

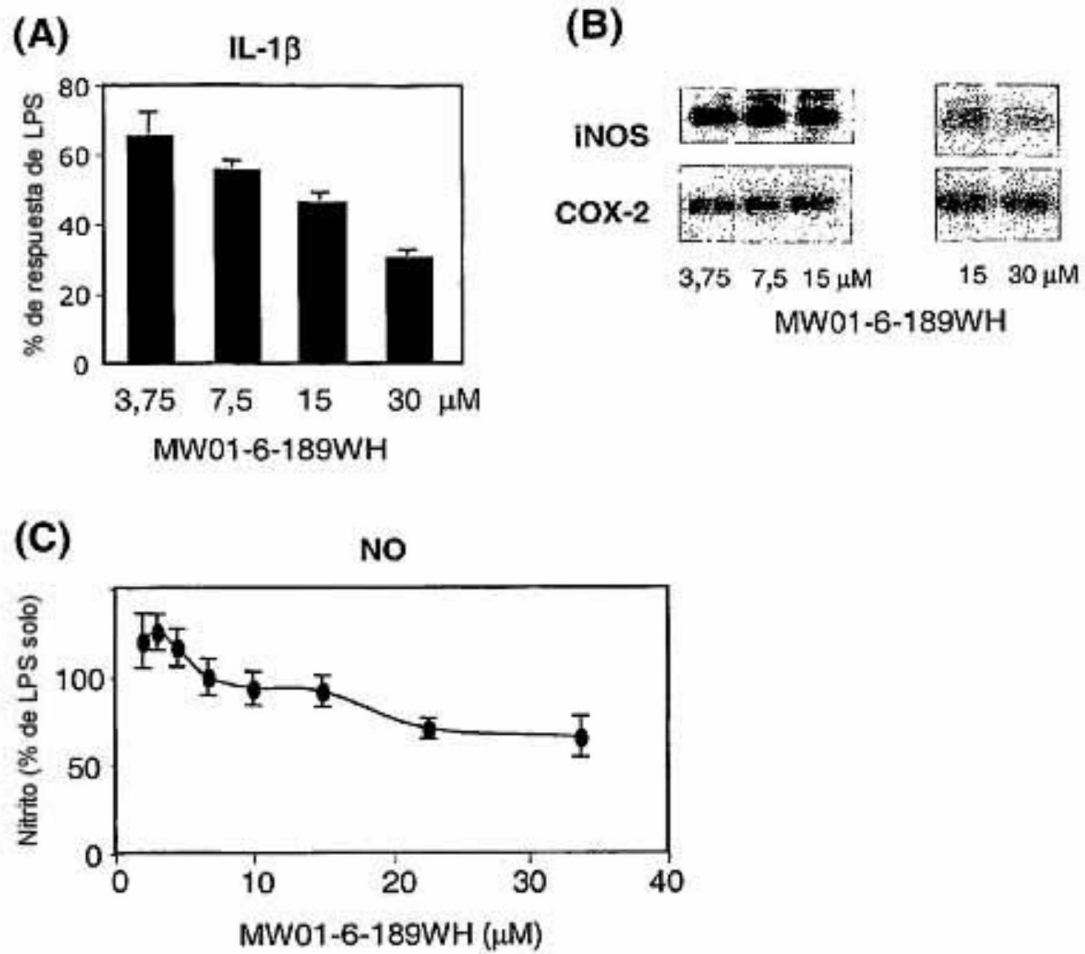


Figura 50

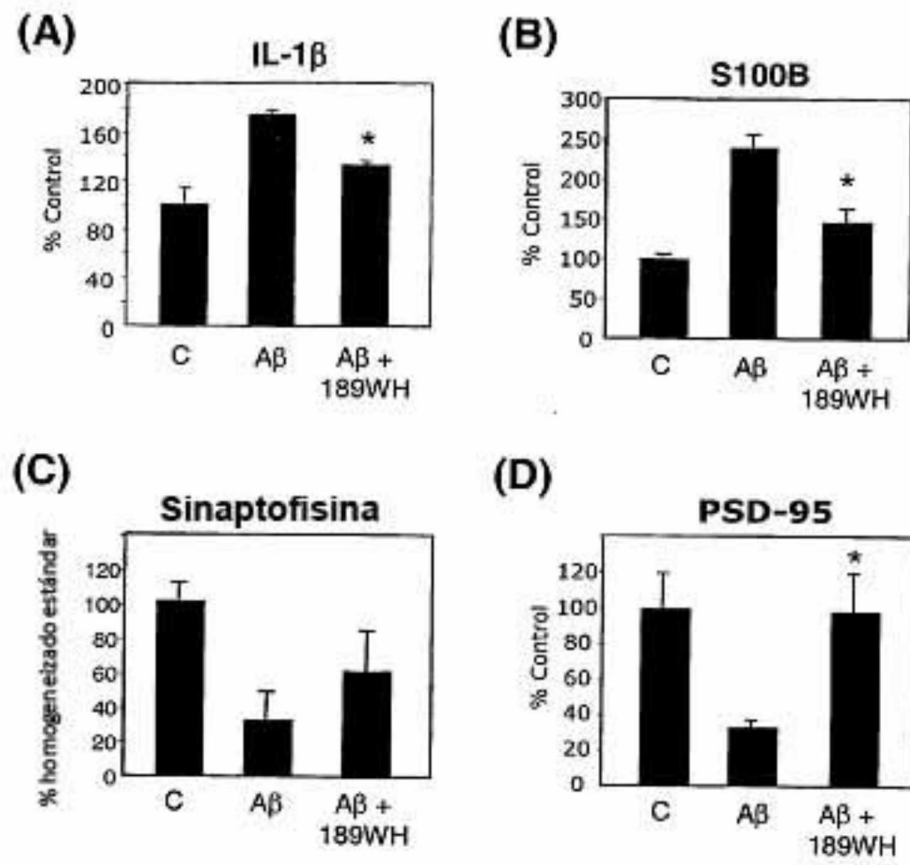


Figura 51