

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 896**

51 Int. Cl.:

A61K 31/50 (2006.01)

C07D 237/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2011** **E 11799103 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015** **EP 2654752**

54 Título: **Derivados de diarilpiridazinonas, su preparación y su aplicación en terapia humana**

30 Prioridad:

22.12.2010 FR 1061021

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

16.09.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DUPONT-PASSELAIGUE, ELISABETH;
LE ROY, ISABELLE;
MIALHE, SAMUEL y
PIGNIER, CHRISTOPHE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 545 896 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de diarilpiridazinonas, su preparación y su aplicación en terapia humana.

5 La presente invención se refiere a derivados de diarilpiridazinona, a su preparación y a sus aplicaciones en terapia humana, como bloqueadores de los canales potásicos Kv y de manera más particular los canales Kv1.5; Kv4.3, y Kv11.1.

10 Los canales potásicos representan la familia más grande de los canales iónicos en el genoma humano con aproximadamente 80 genes (Tamargo et al, Cardiovasc. Res. 2004, 62:9-33). Estos canales potásicos se pueden subdividir en tres subfamilias: los canales activados por el potencial o voltaje (canales K_v) y el calcio (canales P_{Ca}), los canales de rectificación entrante (K_{ir}) y canales potásicos de 2 poros (K_{2p}). La subfamilia de los canales activados por el potencial es la más representada en el organismo humano con una distribución casi ubicuitaria en las células excitables (células cardíacas, neuronas, células musculares estriadas o lisas) y las células no excitables como las células pancreáticas, prostáticas, y paratiroides etc. (Para revisión, Gutman G et al, Pharmacol. Rev. 2005, 57:473-508).

15 La función principal de los canales potásicos K_v en las células excitables es el control del potencial de membrana de reposo y de la duración del potencial de acción (Nerbonne y Kass, Physiol Rev. 2005; 85: 1205-1253). A este respecto, varios canales Kv intervienen en este control tanto a nivel de las aurículas como de los ventrículos cardíacos. Los canales Kv4.3 asociados a las subunidades KChIP 2 forman la corriente I_{to} , que interviene en la fase de repolarización temprana del potencial de acción (PA), los canales KVLQT1/MinK y hERG que intervienen en la fase tardía de repolarización del PA (generando respectivamente las corrientes I_{Ks} y I_{Kr}). Los canales mencionados anteriormente están distribuidos de manera uniforme entre las aurículas y ventrículos cardíacos. Sin embargo, otros dos tipos de canales potásicos muestran una distribución únicamente en las aurículas. Los canales potásicos que dependen del potencial ($K_{v1.5}$) responsables de la corriente I_{Kur} y los canales de rectificación entrante activados por la acetilcolina ($K_{ir3.1}$ y $K_{ir3.4}$ responsable de la corriente I_{K-Ach}).

20 En numerosas patologías se observan modificaciones de la actividad eléctrica membranaria, en particular las patologías cardíacas de trastornos del ritmo. Entre estos últimos, la fibrilación atrial (FA) es un trastorno grave del ritmo que corresponde a una actividad completamente desincronizada de miocitos atriales que da por resultado una actividad eléctrica ininterrumpida, rápida e irregular. La FA es inducida por la aparición de circuitos eléctricos de re-entrada en el tejido atrial (Miyasaka Y et al, Circulation 2006, 114:119-125). Actualmente no existe ningún tratamiento antiarrítmico específico del nivel atrial para reducir la incidencia de la FA, lo cual constituye por lo tanto una necesidad médica importante (Page et Roden, Nat. Rev. Drug Discov. 2005, 4:899-910).

25 La presencia de una multitud de circuitos de micro-re-entrada activados simultáneamente explica el carácter anárquico de la actividad eléctrica observada, tanto por vía endocavitaria como en el ECG. Este trastorno rítmico se desarrolla en general en un miocardio atrial patológico en el plano electrofisiológico, cuyos periodos refractarios son demasiados cortos y muy desiguales entre ellos, y por lo tanto muy vulnerables al mínimo extrasístole. Estas anomalías se inscriben en el marco de un fenómeno de remodelado miocárdico, después de una sobrecarga de presión o de un estiramiento que provoca alteraciones morfológicas (hipertrofia, dilatación, fibrosis), así como modificaciones en la regulación de las corrientes iónicas transmembranas, que modifica las características electrofisiológicas de los miocitos atriales. Dado que cada acceso de FA mantiene, o aun agrava este proceso de remodelado mecánico y electrofisiológico, se entiende entonces que la FA tenga un alto potencial de recidiva y que su evolución natural sea hacia la cronicidad. Por el contrario, recientemente se han identificado unas FA de tipo focal, que se originan en un punto preciso que casi siempre se observa que es una extensión del miocardio atrial en las venas pulmonares. Estos casos bastante raros de FA adoptan un carácter bastante monomórfico, en cualquier caso comparable a las extrasístoles atriales que inician en acceso o constatadas de manera intermitente entre las crisis. En todos los casos, la pérdida de la sístole atrial tiene como consecuencia una caída del gasto cardíaco que varía entre 20 y 30% y tanto más importante por cuanto que éste disminuye en el estado basal. Paralelamente, la existencia de una estasis sanguínea en las cavidades atriales, en particular en algunos canales sin salida tal como las aurículas, da cuenta del riesgo tromboembólico. Sin embargo, el riesgo de embolia solo se ve influenciado parcialmente por la sola presencia de FA, estando la estasis atrial relacionada también con el aumento de las presiones intracavitarias (disfunción ventricular izquierda sistólica o diastólica, valvulopatía o prótesis valvular).

30 Por lo tanto, la remodelación eléctrica constituye por lo tanto el sustrato principal de la génesis de la FA, es el resultado de una disminución de la actividad de los canales cálcicos de tipo L, dejando que los canales potásicos Kv1.5 ejerzan plenamente su papel repolarizador a través de la corriente potásica ultra rápida (Bhakta y Miller, Expert Opin. Ther. Targets 2007, 11:1161-1178). La consecuencia es una reducción dramática del período refractario, lo cual constituye el factor que inicia las micro-reentradas. Sabiendo que los canales potásicos Kv1.5 no se expresan de manera funcional a nivel ventricular, un bloqueador de estos canales constituirá por lo tanto un antiarrítmico selectivo del nivel atrial sin afectar a la electrofisiología ventricular. Su efecto farmacológico se traduce por un alargamiento del período refractario y por lo tanto una menor incidencia de los circuitos de micro-reentrada. Un cierto número de datos experimentales obtenidos con unos productos de referencia confirman el interés del bloqueo de Kv1.5 como diana terapéutica (Gögelein et al, Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol 2004, 370:183-192, Regan

et al, J Pharmacol Exp Ther 2008, 324:322-330).

Los cambios rápidos del potencial de membrana son bien conocidos en las células excitables, pero se observan variaciones lentas del potencial en todas las células y se asocian al control del ciclo celular. El ciclo celular es un parámetro clave en el comportamiento celular que debe ser regulado y coordinado para el desarrollo, la regeneración tisular y la proliferación celular (Pardo, Physiology, 2004; 19:285-292; Blackiston et al, Cell Cycle, 2009 ;8-21:3527-3536). De manera general, el bloqueo de los canales potásicos conduce a una disminución de la proliferación en modelos fisiológicos (como en los linfocitos) y patológicos (cáncer). El papel de los canales potásicos en la regulación del ciclo celular se ha demostrado en numerosos tipos celulares, ya sea fisiológicos o patológicos (líneas o tumores cancerosos) que proceden de melanoma humano, el cáncer de pulmón, linfoma, mesotelioma, hepatocarcinoma, linfocitos y monocitos (para revisión Pardo et al, J. Membr. Biol. 2005; 205:115-124).

Como se ha utilizado anteriormente, el término "Kv" indica la familia de los canales potásicos dependientes del potencial y comprende diferentes subfamilias (Kv1., Kv2., Kv3. etc.) entre las cuales se encuentran los canales Kv1.1, Kv1.2, Kv1.3, etc.

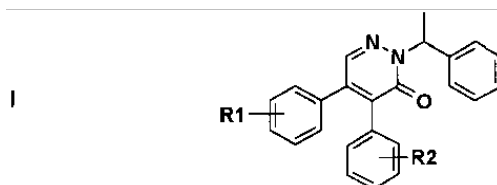
"Un bloqueador de canal Kv" indica una molécula que reduce o bloquea el flujo de los iones K^+ a través del canal.

Se observará que el documento WO 2006/136304 da a conocer unas piridazinonas que tienen una actividad de bloqueador de los canales potásicos Kv, y más particularmente unos canales potásicos de tipo Kv1.5, pero estos compuestos difieren por lo menos por dos características estructurales con respecto a los de la presente invención.

Por otra parte, el documento WO 84/41511 da a conocer unas piridazinonas que presentan una actividad inhibidora de la ciclooxigenasa-2, útil para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias. En particular, el compuesto presenta un grupo fenilo sustituido por un grupo SO_2Me . Como se usa en la presente memoria, el término "sales" designa las sales inorgánicas de adición de ácidos y de bases de los compuestos de la presente invención. Preferentemente, las sales son farmacéuticamente aceptables, es decir, que no son tóxicas para el paciente al que se administran. El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a unas entidades moleculares y a unas composiciones que no provocan ningún efecto adverso, alérgico u otra reacción indeseable cuando se administran a un animal o a un ser humano. Cuando se usa en la presente memoria, el término "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier diluyente, adyuvante o excipiente, tales como agentes conservantes, agentes de relleno, agentes destintegrantes, humectantes, emulsionantes, dispersantes, antibacterianos o antifúngicos o también agentes que permitirían retrasar la absorción y la resorción intestinal y digestiva. En la técnica es bien conocido el uso de estos medios o vectores. A menos que el agente sea químicamente incompatible con un derivado diarilpiridazinona, se contempla su uso en composiciones farmacéuticas con los compuestos de acuerdo con la invención. En el contexto de la invención, el término "tratamiento" como se usa en la presente memoria, significa impedir o inhibir la aparición o el progreso del trastorno al cual se aplica el término, o bien de uno o de varios síntomas de este trastorno.

El objeto de la presente invención son unos derivados de diarilpiridazinonas que bloquean los canales potásicos Kv (más particularmente los canales Kv1.5, Kv4.3 y Kv11.1) y su aplicación en terapia humana.

Estos compuestos corresponden a la fórmula general I:



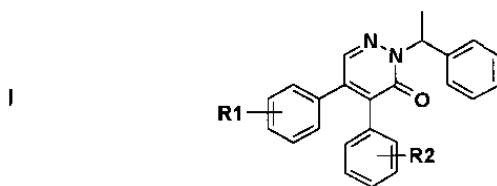
en la que

R_1 y R_2 representan simultáneamente o de manera independiente uno o varios grupos elegidos de entre: halógeno, tal como F, Br, Cl, alquilo lineal o ramificado de C_1 - C_4 , hidroxilo, alcoxi lineal o ramificado de C_1 - C_4 , nitrilo o arilsulfonamido cuyo arilo está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo lineal o ramificado de C_1 - C_4 ,

así como los diferentes enantiómeros y sus mezclas en cualquier proporción, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En el contexto de la presente invención, el grupo arilo designa unos monociclos aromáticos hidrocarbonados de 5 o 6 eslabones.

De acuerdo con un modo de realización de la invención, los compuestos de fórmula general I son aquéllos para los cuales:

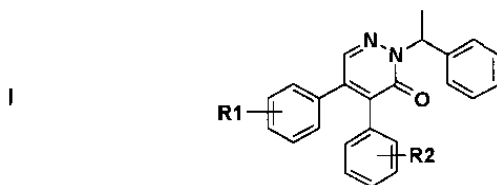


R₁ representa un grupo hidroxilo, metoxi o ciano;

R₂ representa varios grupos elegidos de entre: halógeno tal como F, Br, Cl, alquilo lineal o ramificado de C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi lineal o ramificado de C₁-C₄, nitrilo;

así como los diferentes enantiómeros y sus mezclas en cualquier proporción, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Según otro modo de realización de la invención, los compuestos de fórmula general I son aquéllos para los cuales:

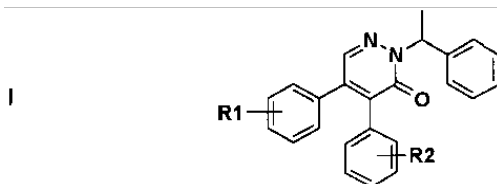


R₁ representa un grupo hidroxilo,

R₂ representa varios grupos elegidos de entre: halógeno tal como F, Cl, alquilo lineal o ramificado de C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi lineal o ramificado de C₁-C₄, nitrilo;

así como los diferentes enantiómeros y sus mezclas en cualquier proporción y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Según otro modo de realización de la invención, los compuestos de fórmula general I son aquéllos para los cuales:



R₁ representa un grupo hidroxilo situado en posición para (posición 4) en el fenilo al que sustituye,

R₂ representa varios grupos elegidos de entre: Cl, metilo, hidroxilo, metoxi, nitrilo;

así como los diferentes enantiómeros y sus mezclas en cualquier proporción, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula general I, caracterizados por que se eligen de entre:

1. 4,5-Bis-(4-hidroxifenil)-2-(1-fenil-etil)-2H-piridazin-3-ona
2. 4,5-Bis-(4-hidroxifenil)-2-((S)-1-fenil-etil)-2H-piridazin-3-ona
3. 4,5-Bis-(4-hidroxifenil)-2-((R)-1-fenil-etil)-2H-piridazin-3-ona
4. 2,2'-(6-oxo-1-(1-feniletil)-1,6-dihidropiridazina-4,5-diil)dibenzonitrilo
5. 3,3'-(6-oxo-1-(1-feniletil)-1,6-dihidropiridazina-4,5-diil)dibenzonitrilo
6. 4,5-Bis-(4-metoxifenil)-2-(1-fenil-etil)-2H-piridazin-3-ona
7. N,N'-(3,3'-(6-oxo-1-(1-feniletil)-1,6-dihidro-piridazina-4,5-diil)bis(3,1-fenilen))bis(4-metilbencenosulfonamida)
8. 3-(5-(4-metoxifenil)-6-oxo-1-(1-feniletil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)benzonitrilo
9. 2-[5-(4-Metoxifenil)-6-oxo-1-(1-feniletil)-1,6-dihidro-piridazin-4-il]-benzonitrilo
10. N-{3-[5-(3,4-Dimetil-fenil)-6-oxo-1-(1-fenil-etil)-1,6-dihidro-piridazin-4-il]-fenil}-4-metil-bencenosulfonamida
11. 4,5-Bis-(3,4-dicloro-fenil)-2-(1-fenil-etil)-2H-piridazin-3-ona

La presente invención se extiende también a los diferentes enantiómeros de los compuestos de fórmula general I,

así como a sus mezclas en cualquier proporción.

Las mezclas de los enantiómeros en cualquier proporción incluyen asimismo las mezclas racémicas.

- 5 El objeto de la invención se refiere asimismo a los diferentes enantiómeros y a sus mezclas en cualquier proporción de los compuestos de la fórmula general I, así como las sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se extiende asimismo a los procedimientos de preparación química de los compuestos de fórmula general I, así como a los diferentes enantiómeros y a sus mezclas en cualquier proporción.

- 10 La preparación de los dos enantiómeros se puede realizar de manera enantioselectiva a partir respectivamente de los (R) o (S)-1-feniletanoles. Por otra parte, a partir del racémico es posible obtener los dos enantiómeros por separación por HPLC preparativa sobre columna quiral (por ejemplo, Chiralpack AD-H, eluyente: heptano/EtOH/dietilamina).

- 15 La presente invención se refiere asimismo a los compuestos de fórmula general I, así como a los diferentes enantiómeros y a sus mezclas en cualquier proporción, y a sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización como bloqueadores de canales potásicos Kv y más particularmente los canales Kv1.5, Kv4.3 y Kv11.1.

- 20 La presente invención se refiere asimismo a los compuestos de fórmula general I, así como a los diferentes enantiómeros y a sus mezclas en cualquier proporción, y a sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización como medicamento.

- 25 La invención también se refiere a los compuestos de fórmula general I así como a los diferentes enantiómeros y a sus mezclas en cualquier proporción, y a sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización como medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de las enfermedades que requieren bloqueadores de los canales potásicos Kv y más particularmente los canales Kv1.5, Kv4.3 y Kv11.1.

- 30 La invención también se refiere a los compuestos de fórmula general I, así como a los diferentes enantiómeros y a sus mezclas en cualquier proporción, y a sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización como medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de las enfermedades tales como la fibrilación atrial y los problemas del ritmo cardiaco de las aurículas y/o de los ventrículos, pero también de las patologías en las que el ciclo celular, la proliferación celular y la regeneración celular (cáncer, inflamación crónica) están modificados.

- 35 La invención se extiende asimismo a las composiciones caracterizadas por que contienen como principio activo un compuesto de fórmula general I o uno de sus enantiómeros y sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 40 La invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica caracterizada por que contiene un compuesto de fórmula general I o uno de sus enantiómeros y sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en asociación con cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 45 Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar por vía oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal. En este caso, el ingrediente activo se puede administrar en formas unitarias de administración, en mezcla con unos soportes farmacéuticos habituales, a los animales o a los seres humanos. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual y bucal, las formas de administración subcutánea, tópica, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraoculares y las formas de administración rectal. Las formulaciones apropiadas para la forma de administración elegida son conocidas por el experto en la materia y están descritas por ejemplo en: Remington, The science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, 1995, Mack Publishing Company.

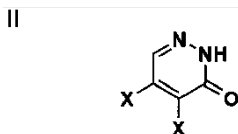
- 50 Las dosificaciones de los compuestos de fórmula I en las composiciones de la invención se pueden ajustar con el fin de obtener una cantidad de sustancia activa que es eficaz para obtener la respuesta terapéutica deseada para una composición particular del método de administración. La dosis eficaz de un compuesto de la invención varía en función de numerosos parámetros tal como, por ejemplo, la vía de administración seleccionada, el peso, la edad, el género, y la naturaleza de la patología y la sensibilidad del individuo a tratar. En consecuencia, la posología óptima deberá ser determinada en función de los parámetros que se juzguen pertinentes, por el especialista en la materia.

60 SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando las vías de síntesis descritas más adelante o utilizando métodos de síntesis conocidos por el experto en la materia.

- 65 Este método de síntesis de los compuestos de fórmula general I (Esquema 1) se caracteriza por que se condensa una dibromo o dicloro piridazinona de fórmula general II para la cual X representa o bien un átomo de cloro o un

átomo de bromo,



5 con un derivado de fórmula general III,

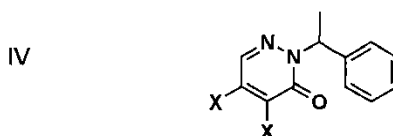


para la cual

- 10
- cuando A representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de bromo, se usa una base tal como Cs_2CO_3 en un solvente tal como la dimetilformamida.
 - cuando A representa OH, se usan unas condiciones de acoplamiento de Mitsunobu, tal como en presencia de dietilazodicarboxilato de etilo y de trifenilfosfina en un solvente tal como THF. Estas condiciones son aplicables en particular a la síntesis enantioselectiva de los compuestos de fórmula general I a partir del (R) o (S)-1-feniletanol.
- 15

El intermediario IV obtenido

20



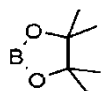
se acopla entonces (etapa I) con un derivado del boro V

25



para el cual R1 es como se ha definido en la fórmula general I y U representa $\text{B}(\text{OH})_2$ o

30



en una mezcla de solventes tal como tolueno/etanol o agua/acetonitrilo o dioxano/agua en la presencia de una base tal como el carbonato de sodio o de potasio y de un catalizador tal como el tetrakis(trifenilfosfina)paladio o $\text{PdCl}_2/2\text{PPh}_3$.

35 Estas condiciones de funcionamiento conducen mayoritariamente a la formación del compuesto VI y minoritariamente a la formación del compuesto VII.

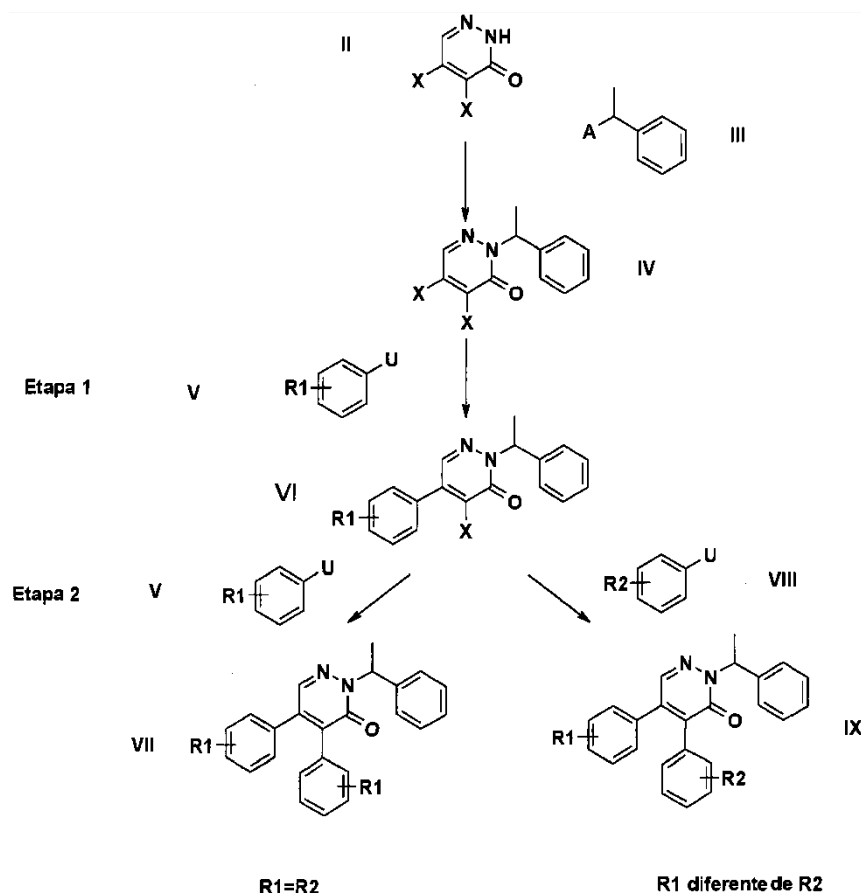
Se vuelve a poner entonces en reacción el intermediario VI (etapa 2):

- 40
- o bien con el derivado del boro V en las condiciones de acoplamiento descritas anteriormente, para conducir a la formación del compuesto VII
 - o bien con el derivado del boro VIII

45



para el cual R_2 es tal como se ha definido en la fórmula general I y U es tal como se ha definido anteriormente en las condiciones de acoplamiento descritas anteriormente para la etapa 1 para conducir a la formación del compuesto IX.



Esquema 1

5 Los intermediarios y finales pueden ser, si se desea, purificados según uno o varios métodos de purificación elegidos de entre la extracción, la filtración, la cromatografía sobre gel de sílice, la HPLC preparativa en fase normal o inversa o quiral, la cristalización.

Las materias primas usadas en los procedimientos descritos anteriormente están comercialmente disponibles o son fácilmente accesibles para el experto en la materia según unos procedimientos descritos en la bibliografía.

10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance.

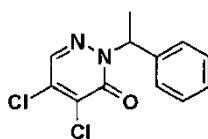
Los análisis elementales y los espectros de masas y RMN confirman las estructuras de los compuestos.

Ejemplos

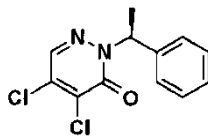
15 A) INTERMEDIARIOS

Intermediarios 1:

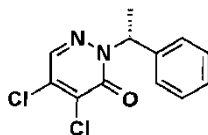
20 a) 4,5-dicloro-2-(1-feniletil)piridazin-3(2H)-ona (1a)



25 La 4,5-dicloropiridazin-3(2H)-ona (20 g, 121 mmol) se coloca en presencia de 1-bromoetil) benceno (33,7 g, 182 mmol) y de carbonato de cesio (47,4 g, 145 mmol) en 100 ml de DMF a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la concentración a sequedad, el residuo se recoge con agua y se extrae usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan y después se concentran a sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice (éter de petróleo-AcOEt: 95-5). Se obtienen 31 g de aceite claro (rendimiento 95%). CCM gel de sílice 60 F 254 Merck, éter de petróleo-AcOEt: 90-10, Rf = 0,50.

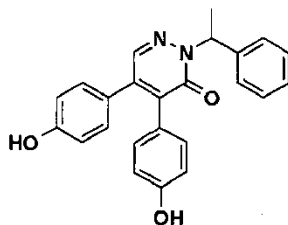
b) 4,5-Dicloro-2-((S)-1-fenil-etil)-2H-piridazin-3-ona (1b)

5 La 4,5-dicloropiridazin-3(2H)-ona (1,35 g, 8,2 mmol) se coloca en 30 ml de THF en la presencia de (R)-1-feniletanol (1 g, 8,2 mmol) y de trifetilfosfina (2,15 g, 8,2 mmol) a los que se añade dietilazodicarboxilato de etilo (1,71 g, 9,82 mmol). El medio de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se concentra a sequedad. El residuo se recoge con agua, y se extrae con diclorometano sobre columna de SPE (tierras de diatomeas). Las fases orgánicas se concentran a sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice (CH₂Cl₂). Se aíslan 2,1 g de aceite amarillo (rendimiento 80%). CCM gel de sílice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, R_f = 0,66.

c) 4,5-Dicloro-2-((R)-1-fenil-etil)-2H-piridazin-3-ona (1c)

15 El intermediario 1c (aceite) se prepara a partir de (S)-1-feniletanol según el método de funcionamiento descrito para el intermediario 1b (77%). CCM gel de sílice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH:90-10, R_f = 0,82.

B) COMPUESTOS SEGÚN LA INVENCION

Ejemplo 1: 4,5-Bis-(4-hidroxi-fenil)-2-(1-fenil-etil)-2H-piridazin-3-ona (1)

25 El compuesto 1 se prepara según el siguiente método de síntesis:

30 Etapa 1: El intermediario 1a (8,7 g, 32,3 mmol) se coloca en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,12 g, 0,97 mmol) y de carbonato de sodio (6,85 g, 64,7 mmol) en una mezcla de 50 ml de tolueno y 50 ml de etanol y se lleva la mezcla a 80°C. Se añadem 1,2 equivalentes de ácido 4-hidroxifenilborónico y se lleva la mezcla a reflujo durante 5 horas y después se añaden 1,2 equivalentes suplementarios de ácido 4-hidroxifenilborónico y el reflujo se mantiene a lo largo de la noche. Después de la concentración a sequedad, el residuo se recoge con agua y se extrae con AcOEt. Después del secado de las fases orgánicas y de la concentración a sequedad, el residuo obtenido se purifica por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂-MeOH, gradiente 100-0 a 97-3 en 40 minutos). Se obtienen 0,7 g de compuesto minoritario 1 y se obtienen 8,2 g del sólido que corresponde al producto mono sustituido 4-cloro-5-(4-hidroxifenil)-2-(1-feniletil)-piridazin-3(2H)-ona mayoritario (rendimiento: 78%)

40 Etapa 2: Este producto mono sustituido se vuelve a poner en reacción en las condiciones descritas para la etapa 1 (2,4 equivalentes de ácido 4-hidroxifenilborónico, reflujo durante 1 noche). Después del tratamiento del medio de reacción, el residuo obtenido se purifica por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂-MeOH, gradiente 100-0 a 98-2 en 20 minutos). El residuo se tritura en una mezcla de éter dietílico-CH₂Cl₂-MeOH: 40-5-2 y el compuesto 1 (sólido) obtenido se aísla por filtración (7,2 g, rendimiento del 78%).

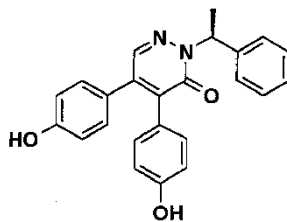
45 CCM gel de sílice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH 95:5, R_f = 0,35.

F 2 160°C

50 RMN ¹H (DMSO-D₆) ppm; 9,56 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,39 (m, 5H), 6,96 (m, 4H), 6,63 (m, 4H), 6,24 (m, 1H), 1,72 (d, 3H).

MS (+ESI) m/z 385 (MH⁺)

Ejemplo 2: 4,5-Bis-(4-hidroxi-fenil)-2-((S)-1-fenil-etil)-2H-piridazin-3-ona (2)



5

El compuesto 2 se prepara según el método de síntesis descrito para el ejemplo 1 a partir del intermediario 1c (rendimiento: 85%).

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

F = 168°C

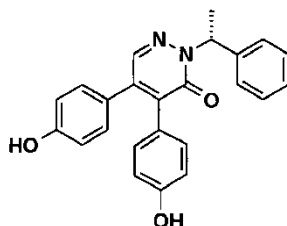
15 RMN ¹H (DMSO-d₆) ppm; 9,70 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,39 (m, 5H), 6,97 (m, 4H), 6,63 (m, 4H), 6,24 (m, 1H), 1,72 (d, 3H).

MS (+ESI) m/z 385 (MH⁺)

α_{calc} (MeOH) = -256,5°

20 HPLC quiral: columna Chiralpack AD-H 250*4,6 mm DAI, eluyente (1 ml/min): heptano/EtOH/dietilamina: 80/20/0,1, tiempo de retención: 8,92 min.

Ejemplo 3: 4,5-Bis-(4-hidroxi-fenil)-2-((R)-1-fenil-etil)-2H-piridazin-3-ona (3)



25

El compuesto 3 se prepara según el método de síntesis descrito para el ejemplo 1 a partir del intermediario 1b (rendimiento 43%).

30 CCM gel de sílice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 90-10, R_f = 0,60;

F = 222°C

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) ppm; 9,70 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,39 (m, 5H), 6,97 (m, 4H), 6,63 (m, 4a), 6,24 (m, 1H), 1,72 (d, 3H).

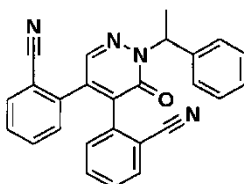
MS (+ESI) m/z 385 (MH⁺)

α_{calc} (MeOH)=272,2°

40 HPLC quiral: columna Chiralpack AD-H 250*4,6 mm DAI, eluyente (1 ml/min): heptano/EtOH/dietilamina: 80/20/0,1, tiempo de retención: 7,23 min.

Ejemplo 4: 2,2'-(6-oxo-1-(1-feniletil)-1,6-dihidropiridazina-4,5-diil)dibenzonitrilo (4)

45



El compuesto 4 se prepara a partir del intermediario 1a y del 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzocitrilo según la etapa 1 del método de síntesis usando PdCl₂/2PPh₃, Na₃CO₃ y una mezcla de agua/acetonitrilo 1/1. El producto minoritario formado corresponde al compuesto 4 (rendimiento: 3,4%).

5

CCM gel de sílice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂, R_f = 0,23.

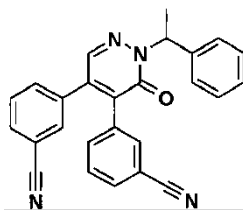
F = 200°C

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) ppm; 8,19 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,36 (m, 9H), 6,27 (q, 1H), 1,76 (d, 3H).

MS (+ESI) m/z 403 (MH⁺)

Ejemplo 5: 3,3'-(6-oxo-1-(1-feniletíl)-1,6-dihidropiridazina-4,5-diil)dibenzocitrilo (5)

15



El compuesto 5 se prepara a partir del intermediario 1a del ácido 3-cianofenilborónico en las condiciones descritas para el ejemplo 4. El producto minoritario formado (sólido) corresponde al compuesto 4 (rendimiento: 7,4%).

20

CCM gel de sílice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂, R_f = 0,11.

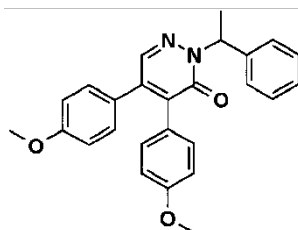
F = 202°C

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) ppm; 8,23 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,40 (m, 9H), 6,28 (q, 1H), 1,77 (d, 3H).

MS (+ESI) m/z 403 (MH⁺)

Ejemplo 6: 4,5-Bis-(4-metoxi-fenil)-2-(1-fenil-etil)-2H-piridazin-3-ona (6)

30



El compuesto 6 se prepara a partir del compuesto intermediario 1a y del ácido 4-metoxifenilborónico en las condiciones descritas para el ejemplo 1 usando el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), K₂CO₃ y una mezcla dioxano/agua: 3/1. El compuesto 6 se aísla en forma de sólido (rendimiento: 71%).

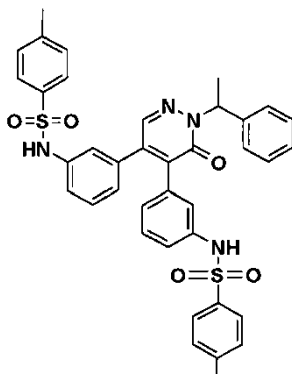
35

CCM gel de sílice 60 F 254 Merck, éter de petróleo-AcOEt:80-20, R_f = 0,20.

40 RMN ¹H (CDCl₃) ppm: 7,88 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,14-7,13 (d, 2H), 7,06-7,02 (d, 2H), 6,80-6,75 (m, 4H), 6,47-6,40 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

MS (+ESI) m/z 413 (MH⁺)

Ejemplo 7: N-N'-(3,3'-(6-oxo-1-(1-feniletíl)-1,6-dihidropiridazina-4,5-diilo)bis(3,1-fenileno))bis(4-metilbencenosulfonamida) (7)



5 El compuesto 7 se prepara a partir del intermediario 1a y del 4-metil-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)bencenosulfonamida en las condiciones descritas para el ejemplo 6. El compuesto 7 se aísla en forma de sólido (rendimiento: 74%).

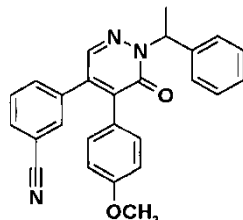
10 CCM gel de sílice 60 F 254 Merck, éter de petróleo-AcOEt:50-50, Rf = 0,46.

F = 202°C

15 RMN ¹H (DMSO) ppm; 10,26 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, 4H), 7,42-7,25 (m, 9H), 7,08-6,88 (m, 6H), 6,52 (dd, 2H), 6,26-6,18 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 1,74 (d, 3H).

MS (+ESI) m/z 691 (MH⁺)

20 **Ejemplo 8:** 3-(5-(4-metoxifenil)-6-oxo-1-(1-feniletíl)-1,6-dihidropiridazin-4-il) benzonitrilo (8)



25 El compuesto 8 se prepara a partir del intermediario 1a y del ácido 3-cianofenilborónico según la etapa 1 del método de síntesis usando PdCl₂/2PPh₃, Na₂CO₃ y una mezcla agua/acetonitrilo 1/1. El producto mayoritario formado (1,96 g, 3-(5-cloro-6-oxo-1-(1-feniletíl)-1,6-dihidropiridazin-4-il)benzonitrilo, rendimiento: 19%) se aísla y después se introduce en la etapa 2 del método de síntesis usando el ácido 4-metoxifenilborónico con tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), K₂CO₃ y una mezcla dioxano/agua: 2/1. El compuesto 8 se aísla en forma de sólido (rendimiento: 62%).

30 CCM gel de sílice 60 F 254 Merck, éter de petróleo-AcOEt:50-50, Rf = 0,53.

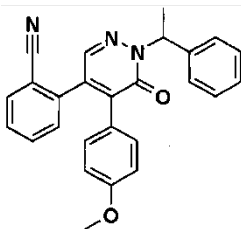
F = 198°C ,

CCM gel de sílice 60 F 254 Merck, éter de petróleo-AcOEt:50:50, Rf = 0,53.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) ppm: 8,13 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,38 (m, 7H), 7,09 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,28 (q, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,75 (d, 3H).

40 MS (+ESI) m/z 408 (MH⁺)

Ejemplo 9: 2-[5-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-1-(1-feniletíl)-1,6: dihidropiridazin-4-il]-benzonitrilo (9)



5 El compuesto 9 se prepara a partir del intermediario 1a y del 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo según la etapa 1 del método de síntesis usando PdCl₂/2PPh₃ Na₂CO₃ y una mezcla agua/acetonitrilo: 1/1. El producto mayoritario formado (1,5 g, 2-(5-cloro-6-oxo-1-(1-feniletíl)-1,6-dihidropiridazin-4-il)benzonitrilo, rendimiento: 16%) se aísla y se introduce a continuación en la etapa 2 del método de síntesis con el ácido 4-metoxifenilborónico usando el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), K₂CO₃ y una mezcla dioxano/agua: 2/1. El compuesto 9 se aísla en
10 forma de sólido (rendimiento: 71%).

CCM gel de sílice 60 F 254 Merck, éter de petróleo-AcOEt:70-30, R_f = 0,45.

F = 176°C

15

CCM gel de sílice 60 F 254 Merck, éter del petróleo-AcOEt:50:50, R_f = 0,53. Í

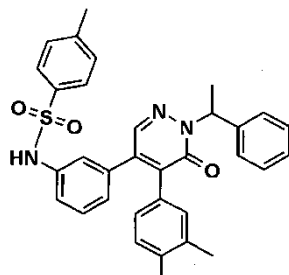
RMN ¹H (DMSO-d₆) ppm; 8,09 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,40 (m, 7H), 7,08 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,28 (q, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,75 (d, 3H).

20

MS (+ESI) m/z 408 (MH⁺)

Ejemplo 10: N-{3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-6-oxo-1-(1-fenil-etil)-1,6-dihidro-piridazin-4-il]fenil}-4-metil-benzenosulfonamida (10)

25



30 El compuesto 10 se prepara a partir del intermediario 1a y del 4-metil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzenosulfonamida según la etapa 1 del método de síntesis usando PdCl₂/2PPh₃, Na₂CO₃ y una mezcla agua/acetonitrilo 1/1. El producto mayoritario formado (N-(3-(5-cloro-6-oxo-1-(5 g, 1-feniletíl)-1,6-dihidropiridazin-4-il)fenil)-4-metilbenzenosulfonamida, rendimiento: 62%) se aísla y se introduce a continuación en la etapa 2 del método de síntesis con el ácido 3,4-dimetilfenilborónico usando el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), K₂CO₃ y una mezcla dioxano/agua: 2/1. El compuesto 10 se aísla en forma de sólido (rendimiento: 67%).

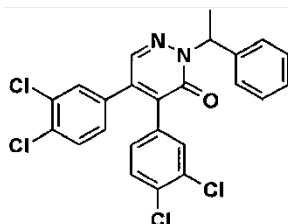
35 CCM gel de sílice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 97,5-2,5, R_f = 0,65.

RMN ¹H (DMSO) ppm: 10,24 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,41-7,26 (m, 7H), 7,10 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96-6,91 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,27-6,20 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,73 (d, 3H).

40

MS (+ESI) m/z 550 (MH⁺)

Ejemplo 11: 4,5-bis-(3,4-dicloro-fenil)-2-(1-fenilfetil)-2H-piridazin-3-ona (11)



5 El compuesto 11 se prepara a partir del intermediario 1a y del ácido 3,4-diclorofenilborónico en las condiciones descritas para el ejemplo 1 usando el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), K_2CO_3 y una mezcla dioxano/ agua: 7/3. El compuesto 12 se aísla en forma de sólido (rendimiento: 54%).

F = 92°C

10 CCM gel de sílice 60 F 254 de Merck, éter de petróleo-AcOEt: 80-20, Rf = 0,54.

RMN 1H (DMSO) ppm: 8-19 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,44-7,26 (m, 5H), 7,13 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,30-6,22 (m, 1H), 1,75 (d, 3H)

15 MS (+ESI) m/z 491 (MH⁺)

C) EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA

20 La valoración farmacológica de los compuestos en el canal de potasio Kv1.5 se realizó en una placa de 96 pocillos con tecnología FLIPR por la medición de ion talio.

25 Las células HEK293, transfectadas de manera estable con la isoforma humana de los canales Kv1.5, se sembraron 24 h antes del experimento en unas placas de 96 pocillos ($15 \cdot 10^6$ células/placa, 200 μ l/pocillo) polilisnadas en el siguiente medio de cultivo: DMEM, SVF al 10%, penicilina/estreptomicina, G418 como antibiótico de selección.

El experimento en FLIPR se realizó usando "FLIPR Potassium Ion Channel Assay Kit" como se especifica por el fabricante (Molecular Devices).

30 De forma breve, el medio de cultivo se reemplazó por la solución que contiene el marcador de talio durante 90 min a 37°C. Después de esta etapa, los compuestos a ensayar se añaden a una concentración final de 10 μ M en el pocillo durante 15 min a 37°C. La fluorescencia de base se lee entonces durante 60 segundos. La adición de un medio despolarizador (20 mM de potasio, y 3 mM de talio final), abre los canales potásicos e induce un aumento de la fluorescencia del fluoróforo talio que corresponde a un influjo de iones talio a través de los canales hKv1.5. La medición se realiza 30 segundos después de la inyección en la solución despolarizadora. La aplicación de 10 μ M de DPO (Tocris, bloqueador de los canales Kv1.5) permite normalizar la fluorescencia.

Tabla 1

Ejemplos	% inhibición a 10 μ M
BMS394136	99,6
1	100
2	100
3	43,3
4	54,9
5	93,6
6	94,2
7	54,9
8	88
9	60,1

40 *BMS394136 es un bloqueador del canal Kv1.5 en desarrollo en Bristol-Myers Squibb (Abstract, D. Xing - *et al.* Circulation 2009, 120 (18S3): 2515).

Los resultados obtenidos muestran que los compuestos de fórmula general (I) bloquean el canal Kv1.5.

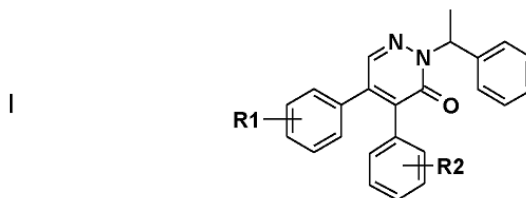
45 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden usar como bloqueadores del canal Kv1.5.

D) ABREVIATURAS

	CCM	Cromatografía sobre capa fina
	DMF	Dimetilformamida
5	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DPO	Óxido de (2-isopropil-5-metil-ciclohexilo) difenilfosfina
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	RF	Relación frontal
	RMN	Resonancia magnética nuclear
10	THF	Tetrahidrofurano

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general I:



5

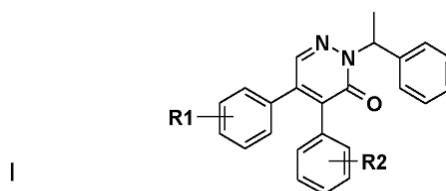
en la que

10 R₁ y R₂ representan simultáneamente o de manera independiente uno o varios grupos seleccionados de entre: halógeno tal como F, Br, Cl, alquilo lineal o ramificado de C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi lineal o ramificado de C₁-C₄, nitrilo o arilsulfonamido cuyo arilo está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo lineal o ramificado de C₁-C₄,

así como los diferentes enantiómeros y sus mezclas en cualquier proporción, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15

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



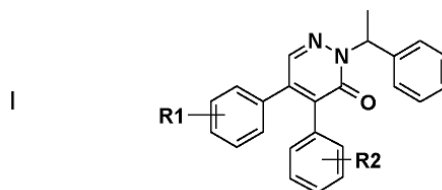
20

R₁ representa un grupo hidroxilo, metoxi o ciano;

R₂ representa varios grupos seleccionados de entre: halógeno tal como F, Br, Cl, alquilo lineal o ramificado de C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi lineal o ramificado de C₁-C₄, nitrilo;

25 así como los diferentes enantiómeros y sus mezclas en cualquier proporción, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados por que



30

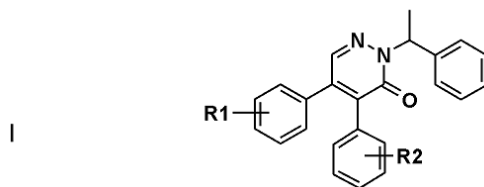
R₁ representa un grupo hidroxilo;

35 R₂ representa varios grupos seleccionados de entre: halógeno, tal como F, Cl, alquilo lineal o ramificado de C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi lineal o ramificado de C₁-C₄, nitrilo;

así como los diferentes enantiómeros y sus mezclas en cualquier proporción, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

40

4. Compuestos de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados por que:



R₁ representa un grupo hidroxilo situado en posición para (posición 4) en el fenilo al que sustituye;

5 R₂ representa varios grupos seleccionados de entre: Cl, metilo, hidroxilo, metoxi, nitrilo;

así como los diferentes enantiómeros y sus mezclas en cualquier proporción, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 5. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados por que se seleccionan de entre:

1. 4,5-Bis-(4-hidroxifenil)-2-(1-feniletil)-2H-piridazin-3-ona,
2. 4,5-Bis-(4-hidroxifenil)-2-((S)-1-feniletil)-2H-piridazin-3-ona,
3. 4,5-Bis-(4-hidroxifenil)-2-((R)-1-feniletil)-2H-piridazin-3-ona,
- 15 4. 2,2'-(6-oxo-1-(1-feniletil)-1,6-dihidropiridazina-4,5-diil)dibenzonitrilo,
5. 3,3'-(6-oxo-1-(1-feniletil)-1,6-dihidropiridazina-4,5-diil)dibenzonitrilo,
6. 4,5-Bis-(4-metoxifenil)-2-(1-feniletil)-2H-piridazin-3-ona,
7. N,N'-(3,3'-(6-oxo-1-(1-feniletil)-1,6-dihidropiridazina-4,5-diil)bis(3,1-fenileno))bis(4-metilbencenosulfonamida),
8. 3-(5-(4-metoxifenil)-6-oxo-1-(1-feniletil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)benzonitrilo
- 20 9. 2-[5-(4-Metoxifenil)-6-oxo-1-(1-feniletil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-benzonitrilo
10. N-{3-[5-(3,4-Dimetilfenil)-6-oxo-1-(1-feniletil)-1,6-dihidro-piridazin-4-il]-fenil}-4-metil-bencenosulfonamida
11. 4,5-Bis-(3,4-dicloro-fenil)-2-(1-feniletil)-2H-piridazin-3-ona

25 6. Procedimiento de preparación de los compuestos químicos de fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que se condensa una dibromo o dicloro piridazinona de fórmula general II para la cual X representa ya sea un átomo de cloro o un átomo de bromo,

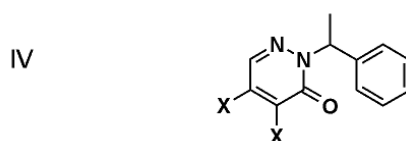


30 con un derivado de fórmula general III,



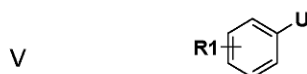
para la cual:

- 35 - cuando A representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de bromo, se utiliza una base tal como Cs₂CO₃ en un solvente tal como la dimetilformamida;
- 40 - cuando A representa OH, se utilizan unas condiciones de acoplamiento de Mitsunobu tales que en presencia de dietilazodicarboxilato de etilo y de trifetilfosfina en un solvente tal como el THF el intermediario IV obtenido

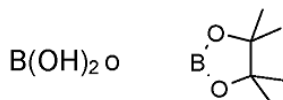


se acopla entonces (etapa 1) con un derivado del boro V

45



para el cual R1 es tal como se ha definido en la fórmula general I y U representa

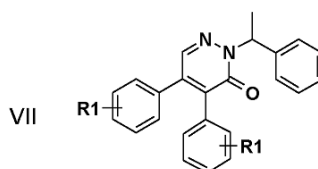


en una mezcla de solventes tal como tolueno/etanol o agua/acetonitrilo o dioxano/agua en presencia de una base tal como el carbonato de sodio o de potasio y de un catalizador tal como el tetrakis(trifenilfosfina)paladio o PdCl₂/2PPh₃;

y por que se obtiene mayoritariamente la formación del compuesto VI y minoritariamente la formación del compuesto VII;

siendo entonces el intermediario VI puesto en reacción (etapa 2):

- ya sea con el derivado del boro V en las condiciones de acoplamiento descritas anteriormente para conducir a la formación del compuesto VII

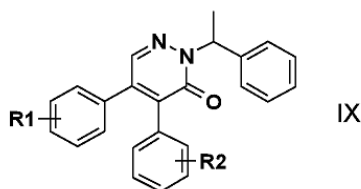


R1=R2

- ya sea con el derivado del boro VIII



para el cual R₂ es como tal como se ha definido en la fórmula general I y U es tal como se ha definido anteriormente en las condiciones de acoplamiento previamente descritas para la etapa 1 para conducir a la formación del compuesto IX.



R1 diferente de R2

7. Compuestos de fórmula general I tales como los definidos según una de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización como medicamento.

8. Compuestos según la reivindicación 7 para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de la fibrilación atrial, de los trastornos del ritmo cardiaco de las aurículas o de los ventrículos, y de las patologías en las que el ciclo celular y/o la proliferación celular y/o la regeneración están alteradas, tales como el cáncer o la inflamación crónica.

9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en asociación con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.