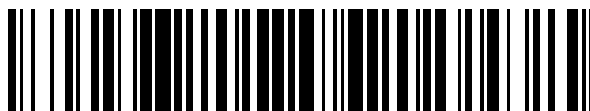


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 882**

51 Int. Cl.:

C07D 237/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 253/07 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2009 E 09775380 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2370413**

54 Título: **Moduladores del receptor de prostaciclina (PGI2) útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con los mismos**

30 Prioridad:

08.12.2008 US 201150 P
22.01.2009 US 205726 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.10.2015

73 Titular/es:

ARENA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
6154 Nancy Ridge Drive
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

TRAN, THUY-ANH;
HAYASHI, RENA;
IBARRA, JASON B.;
ULLMAN, BRETT y
ZOU, NING

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 548 882 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

Moduladores del receptor de prostaciclina (PGI₂) útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con los mismos

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a determinados compuestos de Fórmula **Ia** y a composiciones farmacéuticas de los mismos que modulan la actividad del receptor de PGI₂. Los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos se dirigen a métodos útiles en el tratamiento de: hipertensión arterial pulmonar (HAP); HAP idiopática; HAP familiar; HAP asociada con: una enfermedad vascular del colágeno, una enfermedad cardíaca congénita, hipertensión portal, infección por VIH, ingestión de un fármaco o una toxina, telangiectasia hemorrágica hereditaria, esplenectomía, enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO) o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP); HAP con implicación venosa o capilar significativa; agregación plaquetaria; enfermedad arterial coronaria; infarto de miocardio; ataque isquémico transitorio; angina; lesión de isquemia-reperfusión, restenosis; fibrilación auricular; formación de coágulos sanguíneos en una cirugía de angioplastia o de derivación coronaria individual o en un individuo que padece fibrilación auricular; aterotrombosis; asma o un síntoma de la misma; un trastorno relacionado con diabetes tal como la neuropatía diabética periférica, nefropatía diabética o retinopatía diabética; glaucoma u otra enfermedad ocular con presión intraocular anormal; hipertensión; inflamación; psoriasis; artritis psoriática, artritis reumatoide; enfermedad de Crohn, rechazo a trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa; aterosclerosis; acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

10

15

20

Antecedentes de la invención

25

La prostaciclina (PGI₂) es una molécula lipídica derivada de ácido araquidónico a través de la ruta de la ciclooxigenasa. Es un potente agente vasodilatador, antiproliferativo, anti-trombótico y antiplaquetario que media sus efectos como un agonista de un receptor acoplado a proteína G (receptor de PGI₂; por ejemplo, el receptor de PGI₂ humano, N° de referencia de GenBank® NP_000951 y alelos del mismo). Se sabe que la unión de PGI₂ (u otro de dichos agonistas) al receptor de PGI₂ conduce al acoplamiento con las proteínas G y aumenta los niveles intracelulares de AMPc. (Véase, por ejemplo, Zhang y col., Arch. Biochem. Biophys., 2006,454:80-88.)

30

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad que pone en peligro la vida caracterizada por una vasculopatía pulmonar progresiva que conduce a la hipertrofia ventricular derecha. Si no se trata, se produce insuficiencia del lado derecho del corazón. Se ha descubierto que la prostaciclina, que tiene efectos vasodilatadores y antiproliferativos sobre la vasculatura pulmonar, está baja en los pacientes con HAP en comparación con los controles normales. La administración exógena de prostaciclina o un análogo de prostaciclina (es decir, un agonista del receptor de PGI₂) se ha convertido en una estrategia importante en el tratamiento de la HAP. (Véase, por ejemplo, Tuder *et al.*, Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 1999,159:1925-1932; Humbert *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol, 2004, 43:13S-24S; Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11:609-619; McLaughlin *et al.*, Circulation, 2006, 114:1417-1431, Rosenkranz, Clin. Res Cardiol., 2007, 96:527-541; Driscoll *et al.*, Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81.)

35

40

El trepostinil y el iloprost, son análogos de prostaciclina aprobados por la FDA, que como la prostaciclina, no son activos por vía oral. El beraprost es un análogo activo por vía oral de prostaciclina aprobado para el tratamiento de la HAP en Japón, pero que no ha superado el registro para el tratamiento de la HAP en Europa y en los EE.UU. De los tres fármacos aprobados por la FDA, la prostaciclina es la que mejor se ha estudiado en pacientes de HAP. El coste anual de tratar la PAH con este fármaco es de 25.000 \$ a 200.000 \$ dependiendo de la dosis. Actualmente, muchos expertos consideran que la prostaciclina intravenosa es el agente más fiable para controlar a los pacientes de HAP más enfermos. Debido a la corta semivida de la prostaciclina, el tratamiento intravenoso es complicado por la necesidad de una infusión continua. Los pacientes tienen riesgo de un repunte de la hipertensión pulmonar potencialmente letal si la infusión se interrumpe abruptamente, así como un riesgo significativo de complicaciones relacionadas con el catéter incluyendo la septicemia. (Véase, por ejemplo, Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11:609-619; Naeije *et al.*, Expert Opin. Pharmacother., 2007, 8:2247-2265; Strauss *et al.*, Clin. Chest. Med., 2007, 28:127-142; Driscoll *et al.*, Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81).

45

50

55

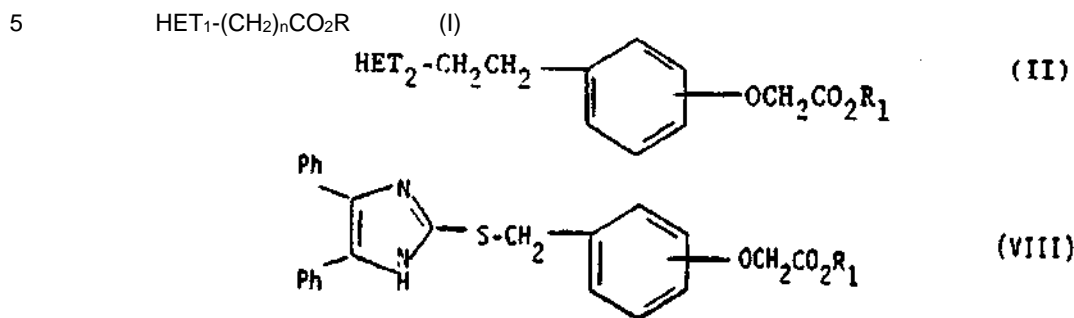
Existe un interés considerable en el desarrollo de análogos de prostaciclina de interés (es decir, agonistas del receptor de PGI₂) para su uso en el tratamiento de otras enfermedades, tales como la aterotrombosis. El desarrollo de análogos estables activos por vía oral de la prostaciclina (es decir, agonistas activos por vía oral del receptor de PGI₂) es una etapa limitante de la velocidad en el alcance de este objetivo (véase, por ejemplo, Arehart *et al.*, Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Arehart *et al.*, Circ. Res., 2008, 102(8), 986-93), así como en el control mejorado de la HAP.

60

El documento EP 0 442 448 A2 (Bristol-Myers Squibb Company, 21 de agosto de 1991) describe determinados ácidos y ésteres heterocíclicos de las siguientes fórmulas (I), (II) y (VIII) que al parecer son útiles como inhibidores de la agregación plaquetaria en sangre de mamíferos. En estas fórmulas, HET₁ y HET₂ pueden ser determinados

65

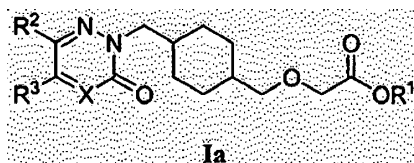
grupos 1,6-dihidro-6-oxo-1-piridazinilo y 2,3-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazin-2-ilo (véase, por ejemplo, los grupos (b) y (c) de la reivindicación 1 y los grupos (f) y (g) de la reivindicación 2 de los mismos; véase también los Ejemplos 28, 29, 30 y 31 de los mismos).



10 Arehart *et al.*, 2007, *Current Medicinal Chemistry*, Vol. 14, páginas. 2161-2169 describen determinados estudios relacionados con la prostaciclina, la aterotrombosis y la enfermedad cardiovascular. El compuesto BMY 42393 de la parte D de la Figura 3 en la página 2164 del mismo se menciona como un ejemplo de un análogo de prostaciclina para tratar la trombosis.

Sumario de la invención

15 Un aspecto de la presente invención incluye ciertos derivados de ciclohexano seleccionados entre compuestos de Fórmula Ia y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que:

20 R¹ se selecciona entre: H y alquilo C₁-C₈;
 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo;

25 en la que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno; y
 X se selecciona entre: N y CH.

30 Un aspecto de la presente invención pertenece a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describen en el presente documento métodos para el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de PGI₂ en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

35 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de la HAP en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

40 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de HAP idiopática en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

45 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de HAP familiar en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

50 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de HAP asociada con una enfermedad vascular del colágeno en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

- 5 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de HAP asociada con una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: escleroderma, síndrome CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 10 También se describen en el presente documento métodos para el tratamiento de HAP asociada con una enfermedad cardíaca congénita en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 15 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de HAP asociada con una enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: defecto del septo auricular (DSA), defecto del septo ventricular (DSV) y conducto arterioso patente en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 20 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de HAP asociada con hipertensión portal en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 25 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de HAP asociada con infección por VIH en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 30 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de HAP asociada con ingestión de un fármaco o toxina en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 35 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de HAP asociada con telangiectasia hemorrágica en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 40 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de HAP asociada con esplenectomía en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 45 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de HAP asociada con implicación arterial o venosa significativa, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 50 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de HAP asociada con una enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO) en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 55 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de HAP asociada con una hemangiomas capilar pulmonar (HCP) en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 60 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de la agregación plaquetaria en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 65 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de la agregación plaquetaria en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de: enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión de isquemia-reperusión, restenosis o fibrilación auricular en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de la formación de coágulos sanguíneos en la angioplastia o cirugía de derivación coronaria individual que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de la formación de coágulos sanguíneos en un individuo que padece fibrilación auricular que comprenden administrar al individuo que necesite la

misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

5 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de la aterosclerosis en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

10 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de la aterotrombosis en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

15 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento del asma en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de un síntoma del asma en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

20 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

25 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

30 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de la nefropatía diabética en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

35 También se describen en el presente documento métodos para el tratamiento de la retinopatía diabética en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

40 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de glaucoma u otra enfermedad ocular con presión intraocular anormal en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones, la presión intraocular anormal es presión intraocular aumentada.

También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de la hipertensión en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

45 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de la hipertensión destinados a conferir protección contra la isquemia cerebral en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

50 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de la inflamación en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

55 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

60 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria seleccionada de: psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo a trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión de isquemia-reperusión, restenosis, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia, trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC) y asma en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

65 También se describen en el presente documento, métodos para modular la actividad de un receptor de PGI2 poniendo en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención.

También se describen en el presente documento, métodos para agonizar la actividad de un receptor de PGI₂ poniendo en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención.

5 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de la HAP seleccionada de: HAP idiopática, HAP familiar; HAP asociada con una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: escleroderma, síndrome CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis; HAP asociada con una enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: defecto del septo auricular (DSA), defecto del septo ventricular (DSV) y conducto arterioso patente en un individuo; HAP asociada con hipertensión portal; HAP asociada con infección por VIH; HAP asociada con ingestión de un fármaco o una toxina; 10 HAP asociada con telangiectasia hemorrágica hereditaria; HAP asociada con esplenectomía; HAP asociada con implicación venosa o capilar significativa; HAP asociada con enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO); y HAP asociada con hemangiomas capilar pulmonar (HCP) en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

15 También se describen en el presente documento, métodos para el tratamiento de un trastorno seleccionado de: agregación plaquetaria, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión de isquemia-reperfusión, restenosis, fibrilación auricular; formación de coágulos sanguíneos, aterosclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, una neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad ocular con presión intraocular anormal; hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo a trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión de isquemia-reperfusión, restenosis, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia y trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC) en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que necesite la 20 misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

25 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de PGI₂

30 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP.

35 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP idiopática.

40 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP familiar.

45 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP asociada con una enfermedad vascular del colágeno.

50 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP asociada con una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: escleroderma, síndrome CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis.

55 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP asociada con una enfermedad cardíaca congénita:

60 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP asociada con una enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: defecto del septo auricular (DSA), defecto del septo ventricular (DSV) y conducto arterioso patente.

65 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP asociada con hipertensión portal.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP asociada con infección por VIH.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP asociada con la ingestión de un fármaco o una toxina.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP asociada con telangiectasia hemorrágica hereditaria.

- Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP asociada con esplenectomía.
- 5 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP asociada con implicación venosa o capilar significativa.
- Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP asociada con trastorno pulmonar veno-oclusivo (EPVO).
- 10 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP asociada con hemangiomas capilar pulmonar (HCP).
- Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la agregación plaquetaria.
- 15 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de PGI₂ seleccionado de: enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión de isquemia-reperusión, restenosis y fibrilación auricular.
- 20 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la formación de coágulos sanguíneos en una angioplastia o cirugía de derivación coronaria individual.
- 25 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la formación de coágulos sanguíneos en un individuo que padece fibrilación auricular.
- Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de aterosclerosis.
- 30 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de aterotrombosis.
- 35 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma.
- Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un síntoma del asma.
- 40 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes.
- Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética.
- 45 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la nefropatía diabética.
- 50 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la retinopatía diabética.
- Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma u otra enfermedad ocular con presión intraocular anormal. En algunas realizaciones, la presión intraocular anormal es presión intraocular aumentada.
- 55 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión.
- 60 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión destinado a conferir protección contra la isquemia cerebral.
- Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la inflamación.
- 65

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

5 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria seleccionada de: psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo a trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión de isquemia-reperusión, restenosis, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia, trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC) y asma.

10 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para modular la actividad de un receptor de PGI₂.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para agonizar un receptor de PGI₂.

15 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP seleccionada de: HAP idiopática; HAP familiar; HAP asociada con una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: síndrome CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis; HAP asociada con una enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: defecto del septo auricular (DSA), defecto del septo ventricular (DSV) y conducto arterioso patente en un individuo; HAP asociada con hipertensión portal; HAP asociada con infección por VIH; HAP asociada con ingestión de un fármaco o una toxina; HAP asociada con telangiectasia hemorrágica hereditaria; HAP asociada con esplenectomía; HAP asociada con implicación venosa o capilar significativa; HAP asociada con enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO); y HAP asociada con hemangiomas capilar pulmonar (HCP).

20 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de: agregación plaquetaria, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión de isquemia-reperusión, restenosis, fibrilación auricular; formación de coágulos sanguíneos, aterosclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, una neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad ocular con presión intraocular anormal; hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo a trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión de isquemia-reperusión, restenosis, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia y trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC).

25 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

30 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de PGI₂.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la HAP.

35 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de HAP idiopática.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de HAP familiar.

40 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de HAP asociada con una enfermedad vascular del colágeno.

45 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de HAP asociada con una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: escleroderma, síndrome CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis;

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de HAP asociada con una enfermedad cardíaca congénita.

50 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de HAP asociada con una enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: defecto del septo auricular (DSA), defecto del septo ventricular (DSV) y conducto arterioso patente.

55 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de HAP asociada con una enfermedad hipertensión portal.

- Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de HAP asociada con infección por VIH.
- 5 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de HAP asociada con la ingestión de un fármaco o una toxina.
- Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de HAP asociada con telangiectasia hemorrágica hereditaria.
- 10 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de HAP asociada con esplenectomía.
- Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de HAP asociada con implicación venosa o capilar significativa.
- 15 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de HAP asociada con enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO).
- Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de HAP asociada con hemangiomas capilares pulmonares (PCH).
- 20 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la agregación plaquetaria.
- 25 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de: enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión de isquemia-reperusión, restenosis o fibrilación auricular.
- Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la formación de coágulos sanguíneos en una angioplastia o cirugía de derivación coronaria individual.
- 30 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la formación de coágulos sanguíneos en un individuo que padece fibrilación auricular.
- 35 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la aterosclerosis.
- Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la aterotrombosis.
- 40 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del asma.
- Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de un síntoma del asma.
- 45 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes.
- 50 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la neuropatía periférica diabética.
- Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la nefropatía diabética.
- 55 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la retinopatía diabética.
- Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en un método de tratamiento de glaucoma u otra enfermedad ocular con presión intraocular anormal. En algunas realizaciones, la presión intraocular anormal es presión intraocular aumentada.
- 60 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la hipertensión.
- 65

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la hipertensión destinado a conferir protección contra la isquemia cerebral.

5 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la inflamación.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de una enfermedad inflamatoria.

10 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria seleccionada de: psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo a trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión de isquemia-reperusión, restenosis, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia, trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC) y asma.

15 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de modulación de la actividad de un receptor de PGI₂.

20 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para agonizar un receptor de PGI₂.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de HAP seleccionada de: HAP familiar; HAP asociada con: una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: escleroderma, síndrome CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis, y dermatomiositis; HAP asociada con una enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: defecto del septo auricular (DSA), defecto del septo ventricular (DSV) y conducto arterioso patente en un individuo; HAP asociada con hipertensión portal; HAP asociada con infección por VIH; HAP asociada con ingestión de un fármaco o toxina; HAP asociada con telangiectasia hemorrágica hereditaria; HAP asociada con esplenectomía; HAP asociada con implicación venosa o capilar significativa; HAP asociada con enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO); y HAP asociada con hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

25
30

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de trastorno seleccionado de: enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión de isquemia-reperusión, restenosis, fibrilación auricular; formación de coágulos sanguíneos, aterosclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, una neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad ocular con presión intraocular anormal; hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo a trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión de isquemia-reperusión, restenosis, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia y trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC).

35
40

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos para preparar una composición farmacéutica que comprende la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Estos y otros aspectos de la invención divulgados en el presente documento se expondrán con más detalle a medida que avanza la divulgación de patente.

Breve descripción de los dibujos

50 La **Figura 1** muestra los resultados de un experimento que midió la capacidad del Compuesto **68** para inhibir la respuesta hipertrófica del ventrículo derecho a la hipertensión arterial pulmonar inducida por MCT en rata a 30 mg/kg.

La **Figura 2** representa un método general para preparar productos intermedios útiles en la síntesis de compuestos de la presente invención. El ácido ciclohexano-1,4-dicarboxílico se convierte primero al diol bien directamente o por medio de un éster. A continuación el diol se convierte en un producto intermedio de éster de sulfonato bien mediante la alquilación con bromoacetato de *terc*-butilo seguida de la activación con un cloruro de sulfonilo o como alternativa mediante el tratamiento, primero con un cloruro de sulfonilo, seguido de la alquilación con 2-diazoacetato de *terc*-butilo en presencia de diacetoxirrodio.

55

La **figura 3** representa un método general para preparar 1,2,4-triazin-3(2*H*)-onas de la presente invención. En la primera etapa, un derivado de ácido acético se hace reaccionar con un cloruro de ácido en presencia de base para dar un derivado β -cetoéster. Esto experimenta hidrólisis/descarboxilación mediada por ácido para dar un derivado de etanona. La reacción con nitrito de *terc*-butilo en presencia de base da una oxima que se hace reaccionar con hidrazinacarbotoamida seguido de yodometano para dar un intermedio 3-(metiltio)-1,2,4-triazina. Éste se convierte en la triazinona por tratamiento con MCPBA y después una base. La triazinona se acopla al intermedio de éster de sulfonato descrito en la **figura 2** para dar un éster de Fórmula la que se hidroliza con ácido para dar un ácido carboxílico de Fórmula **la**.

60
65

La **figura 4** representa otro método general para preparar compuestos de la presente invención. En este método, un intermedio de 5-halo-1,2,4-triazin-3(2H)-onas o 5-halopiridazin-3(2H)-ona se hace reaccionar con el éster de sulfonato descrito en la figura 2 en presencia de *tert*-butóxido potásico y 18-corona-6 en DMF. El producto experimenta un acoplamiento catalizado con paladio a un derivado de ácido aril o heteroaril borónico para dar un éster de Fórmula la que se hidroliza con ácido para dar un ácido carboxílico de Fórmula la:

La **figura 5** representa otro método general para preparar compuestos de la presente invención. Se preparan ciertos intermedios de piridazinona por reacción de 3,4-dibromo-5-hidroxifuran-2(5H)-ona con un derivado arilo o heteroarilo en presencia de un ácido de Lewis seguido de tratamiento con hidrazina. La piridazinona resultante se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio. El producto de esta reacción se acopla al intermedio de éster de sulfonato descrito en la **figura 2** para dar un éster de Fórmula la. Éste se hidroliza con ácido para dar un ácido carboxílico de Fórmula la. Como alternativa, el orden en el que la piridazinona se acopla al ácido borónico y el éster de sulfonato puede invertirse.

La **figura 6** representa otro método general para preparar compuestos de la presente invención. Ciertos derivados de furan-2,5-diona pueden convertirse en intermedios de hidroxipiridazinona por reacción con bencilhidrazina en ácido acético. La conversión posterior en el cloruro y la eliminación del grupo bencilo se consigue por tratamiento con oxiclorigen de fósforo seguido de aluminio cloruro. El intermedio de cloropiridazinona resultante se acopla al intermedio de éster de sulfonato descrito en la **figura 2** y se trata con un ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio para dar un éster de Fórmula la. Éste se hidroliza con ácido para dar un ácido carboxílico de Fórmula la.

Descripción detallada de la Invención

Definiciones

Para mayor claridad y coherencia, se usarán las siguientes definiciones a lo largo de este documento de patente.

El término "**agonistas**" pretende referirse a los restos que interaccionan y activan el receptor, tal como, el receptor de PGI₂ e inician una respuesta fisiológica o farmacológica característica de ese receptor. Por ejemplo, cuando los restos activan la respuesta intracelular tras unirse al receptor o potenciar la unión de GTP a las membranas.

La expresión "**contacto o poner en contacto**" pretende referirse a unir los restos indicados entre sí, bien en un sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Por lo tanto, "poner en contacto" un receptor de PGI₂ con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo, preferentemente un ser humano, que tiene un receptor de PGI₂, así como por ejemplo, introduciendo un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o más purificada que contenga un receptor de PGI₂.

El término "**hidrato**", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de la invención o una sal del mismo, que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Las expresiones "**incluyendo**" y "**tal como**" son ilustrativas y no limitantes.

Las expresiones "**que necesite tratamiento**" o "**que necesite el/la mismo/a**", cuando se refieren a un tratamiento se usan indistintamente para referirse a un juicio realizado por un cuidador (por ejemplo, un médico, enfermera, practicante de la enfermería, etc. en el caso de los seres humanos; veterinario en el caso de los animales, incluyendo mamíferos no humanos) de que un individuo o animal requiera o se beneficiará del tratamiento. Este juicio se realiza basándose en varios factores que están en el campo de un cuidador experto, pero que incluyen el conocimiento de que el individuo o animal está enfermo, o se pondrá enfermo, como resultado de una enfermedad, afección o trastorno que sea tratable por los compuestos de la invención. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse de un modo protector o preventivo; o los compuestos de la invención pueden usarse para aliviar, inhibir o mejorar la enfermedad, afección o trastorno.

El término "**individuo**" pretende referirse a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos; cerdos, ganado bovino, ovejas, caballos, o primates y lo más preferentemente seres humanos.

La expresión "**modular o modulación**" pretende referirse a un aumento o disminución en la cantidad, calidad, respuesta o efecto de una actividad, función o molécula particular.

La expresión "**composición farmacéutica**" pretende referirse a una composición que comprende al menos un principio activo; incluyendo, pero sin limitación, sales, solvatos e hidratos de compuestos de la presente invención; de modo que la composición se puede someter a la investigación para un resultado eficaz especificado en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un ser humano). Los expertos habituales en la materia entenderán y apreciarán las técnicas apropiadas para determinar si un principio activo tiene un resultado eficaz deseado basándose en las necesidades del experto.

El término "**solvato**", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de la invención o una sal del mismo, que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para su administración en seres humanos en cantidades traza.

La expresión "**cantidad terapéuticamente eficaz**" pretende referirse a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que está buscando un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico o cuidador; o en un individuo, que incluye uno o más de los siguientes:

(1) Prevenir la enfermedad; por ejemplo, evitar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad;

(2) Inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y

(3) Mejorar enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, invertir la patología y/o sintomatología).

GRUPO QUÍMICO, RESTO O RADICAL

El término "**alcoxi C₁-C₆**" pretende indicar un radical alquilo C₁-C₆, como se define en el presente documento, unido directamente a un átomo de oxígeno. Algunas realizaciones son de 1 a 5 carbonos; algunas realizaciones son de 1 a 4 carbonos; algunas realizaciones son de 1 a 3 carbonos; y algunas realizaciones son 1 o 2 carbonos. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y similares.

El término "**alquilo C₁-C₆**" pretende indicar un radical carbono lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 carbonos. Algunas realizaciones son de 1 a 5 carbonos. Algunas realizaciones son de 1 a 4 carbonos. Algunas realizaciones son de 1 a 3 carbonos. Algunas realizaciones son 1 o 2 carbonos. Algunas realizaciones son 1 carbono. Los ejemplos de un alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, isopentilo, *t*-pentilo, *neo*-pentilo, 1-metilbutilo [es decir, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃], 2-metilbutilo [es decir, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃], *n*-hexilo y similares.

El término "**alquiltio C₁-C₆**" pretende indicar un radical alquilo C₁-C₆ unido a un átomo de azufre (es decir, -S-), en el que el radical alquilo tiene la misma definición que se describe en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilsulfanilo (es decir, CH₃S-), etilsulfanilo, *n*-propilsulfanilo, *iso*-propilsulfanilo, *n*-butilsulfanilo, *sec*-butilsulfanilo, *iso*-butilsulfanilo, *t*-butilsulfanilo, y similares.

El término "**arilo**" pretende indicar un radical anular aromático que contiene de 6 a 10 carbonos en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo. En algunas realizaciones arilo pretende indicar fenilo.

El término "**18-corona-6**" pretende indicar 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano.

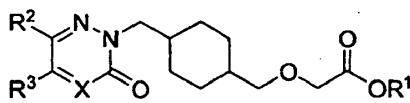
El término "**haloalquilo C₁-C₆**" pretende indicar un grupo alquilo C₁-C₆, definido en el presente documento, en el que el alquilo está sustituido con un halógeno hasta completamente sustituido y un haloalquilo C₁-C₆ completamente sustituido puede representarse por la fórmula C_nL_{2n+1} en la que L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Cuando más de un halógeno está presente, pueden ser iguales o diferentes o seleccionados entre el grupo que consiste en F, Cl, Br y I, preferiblemente F. Algunas realizaciones son de 1 a 5 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 4 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 3 carbonos, y algunas realizaciones son 1 o 2 carbonos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y similares.

El término "**halógeno**" o "**halo**" pretende indicar un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "**heteroarilo**" pretende indicar un sistema anular aromático que contiene de 5 a 14 átomos aromáticos en el anillo que puede ser un anillo de un único anillo, dos anillos condensados o tres anillos condensados donde al menos un átomo anular aromático es un heteroátomo seleccionado entre, pero sin limitación, el grupo que consiste en O, S y N donde el N puede sustituirse dado el caso con H, acilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄. Algunas realizaciones contienen de 5 a 6 átomos en el anillo, por ejemplo furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares. Algunas realizaciones contienen de 8 a 14 átomos en el anillo por ejemplo carbazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, purinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, 1*H*-bencimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotienilo, benzofuranilo, isobenzofurano y similares.

COMPUESTOS DE LA INVENCION:

Un aspecto de la presente invención pertenece a ciertos compuestos como se muestra en la Fórmula Ia:

**Ia**

5

y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R¹, R², R³ y X tienen las mismas definiciones que se describen en el presente documento, anteriormente y a continuación.

10 Se aprecia que ciertas características de la invención, que se describen, con fines de claridad, en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. Por el contrario, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier combinación adecuada diversas características de la invención, que, para brevedad, se describen en el contexto de una única realización. Todas las combinaciones de las realizaciones que pertenecen a los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo, R¹, R², R³ y X)

15 contenidas dentro de las fórmulas químicas genéricas descritas en el presente documento, por ejemplo, Ia, Ic, Ig, etc., se incluyen específicamente por la presente invención exactamente como si se describieran de forma explícita individualmente, en la extensión en que dichas combinaciones abarcan compuestos que dan como resultado compuestos estables (es decir, compuestos que se pueden aislar caracterizados y ensayados para la actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las realizaciones que describen dichas variables, así como todas las subcombinaciones de usos e indicaciones médicas descritos en el presente documento, se abarcan también específicamente por la presente invención exactamente como si cada una de dichas subcombinaciones de grupos químicos y subcombinación de usos e indicaciones médicas se describieran de forma explícita e individualmente en el presente documento.

25 Como se usa en el presente documento, "sustituido" indica que al menos un átomo de hidrógeno del grupo químico está sustituido por un sustituyente o grupo no de hidrógeno, el sustituyente o grupo no de hidrógeno puede ser monovalente o divalente. Cuando el sustituyente o grupo es divalente, entonces se entiende que este grupo está sustituido adicionalmente con otro sustituyente o grupo. Cuando un grupo químico en el presente documento esta "sustituido" puede tener la sustitución de todas las valencias completa; por ejemplo, un grupo metilo puede estar

30 sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes, un grupo metileno puede estar sustituido por 1 o 2 sustituyentes, un grupo fenilo puede estar sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, un grupo naftilo puede estar sustituido por 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 sustituyentes y similar. Del mismo modo, "sustituido con uno o más sustituyentes" se refiere a la sustitución de un grupo con un sustituyente hasta el número total de sustituyentes físicamente permitidos por el grupo. Además, cuando un grupo está sustituido con más de un grupo, los sustituyentes pueden ser idénticos o pueden ser diferentes.

35

Los compuestos de la invención pueden incluir también formas tautómeras, tales como tautómeros de cetoenol, y similares. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma por una sustitución adecuada. Se entiende que las diversas formas tautómeras están comprendidas en el alcance de los

40 compuestos de la presente invención

40

Los compuestos de la invención pueden incluir también todos los isótopos de átomos que se incluyan en los intermedios y/o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio.

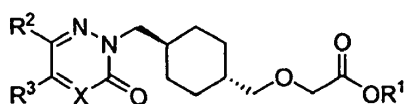
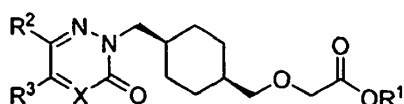
45

Se entiende y aprecia que los compuestos de Fórmula Ia y fórmulas relacionadas con la misma pueden tener uno o más centros quirales y, por lo tanto pueden existir como enantiómeros y/o diastereómeros. Se entiende que la invención se extiende a e incluye todos estos enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, incluyendo, pero sin limitación racematos. Se entiende que los compuestos de Fórmula Ia y las fórmulas usadas a lo largo de esta divulgación están previstas para representar todos los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos, a no ser que se indique o se muestre de otra manera.

50

Se entenderá y apreciará que los compuestos de Fórmula Ia existen como meso isómeros. Dichos meso isómeros pueden denominarse *cis* y *trans*. Ciertos *cis* meso isómeros de compuestos de Fórmula Ia se nombran en el presente documento usando el prefijo (1*s*,4*s*) y ciertos *trans* meso isómeros de compuestos de Fórmula Ia se nombran en el presente documento usando el prefijo (1*r*,4*r*) como se muestra a continuación.

55

(1r,4r)- o *trans*- mesoisómero(1s,4s)- o *cis*-mesoisómeroEl grupo R¹:

5 En algunas realizaciones, R¹ se selecciona entre: H y alquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones, R¹ es H.

En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆.

10

En algunas realizaciones, R¹ es *tert*-butilo.

El grupo R²:

15 En algunas realizaciones, R² se selecciona entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en el que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno.

20 En algunas realizaciones, R² se selecciona entre: alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en el que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno.

25 En algunas realizaciones, R² se selecciona entre: alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en el que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: cloro, etilo, flúor, isopropilo, metoxi, metilo, metiltio, fenilo y trifluorometilo.

30 En algunas realizaciones, R² se selecciona entre: metilo, fenilo, piridinilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo; en el que dicho metilo, fenilo, piridinilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: cloro, etilo, flúor, isopropilo, metoxi, metilo, metiltio, fenilo y trifluorometilo.

35 En algunas realizaciones, R² se selecciona entre: 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-(metiltio)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-isopropilfenilo, 4-metoxifenilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, benzhidrilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo.

En algunas realizaciones, R² es 2,3-difluorofenilo.

40 En algunas realizaciones, R² es 2-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R² es 2-fluoro-4-metilfenilo.

En algunas realizaciones, R² es 2-fluorofenilo.

45

En algunas realizaciones, R² es 2-metoxifenilo.

En algunas realizaciones, R² es 3-clorofenilo.

50 En algunas realizaciones, R² es 3-fluoro-4-metilfenilo.

En algunas realizaciones, R² es 3-fluoro-5-metoxifenilo.

En algunas realizaciones, R² es 3-fluorofenilo.

55

En algunas realizaciones, R² es 3-metoxifenilo.

En algunas realizaciones, R² es 4-(metiltio)fenilo.

60 En algunas realizaciones, R² es 4-(trifluorometil)fenilo.

En algunas realizaciones, R² es 4-cloro-2-fluorofenilo.

- En algunas realizaciones, R² es 4-cloro-3-fluorofenilo.
- 5 En algunas realizaciones, R² es 4-clorofenilo.
- En algunas realizaciones, R² es 4-etilfenilo.
- En algunas realizaciones, R² es 4-fluorofenilo.
- 10 En algunas realizaciones, R² es 4-isopropilfenilo.
- En algunas realizaciones, R² es 4-metoxifenilo.
- En algunas realizaciones, R² es 5-metilpiridin-3-ilo.
- 15 En algunas realizaciones, R² es 6-cloropiridin-3-ilo.
- En algunas realizaciones, R² es 6-metilpiridin-3-ilo.
- 20 En algunas realizaciones, R² es benzhidrilo.
- En algunas realizaciones, R² es fenilo.
- En algunas realizaciones, R² es *p*-tolilo.
- 25 En algunas realizaciones, R² es piridin-3-ilo.
- En algunas realizaciones, R² es piridin-4-ilo.
- 30 En algunas realizaciones, R² es tiofen-2-ilo.
- En algunas realizaciones, R² es tiofen-3-ilo.
- El grupo R³:
- 35 En algunas realizaciones, R³ se selecciona entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en el que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno.
- 40 En algunas realizaciones, R³ se selecciona entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en el que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ y halógeno.
- En algunas realizaciones, R³ se selecciona entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en el que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: cloro, flúor, metoxi y metilo.
- 45 En algunas realizaciones, R³ se selecciona entre: H, 1*H*-pirazol-4-ilo, fenilo, piridinilo y tiofen-2-ilo; en el que dicho fenilo, piridinilo y tiofen-2-ilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: cloro, flúor, metoxi y metilo.
- 50 En algunas realizaciones, R³ se selecciona entre: H, 1*H*-pirazol-4-ilo, 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metiltiofen-2-ilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, *m*-tolilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y tiofen-2-ilo.
- 55 En algunas realizaciones, R³ es H.
- 60 En algunas realizaciones, R³ es 1*H*-pirazol-4-ilo.
- En algunas realizaciones, R³ es 2,3-difluorofenilo.
- 65 En algunas realizaciones, R³ es 2-clorofenilo.

- En algunas realizaciones, R³ es 2-cloropiridin-4-ilo.
- En algunas realizaciones, R³ es 2-fluoro-3-metoxifenilo.
- 5 En algunas realizaciones, R³ es 2-fluoropiridin-3-ilo.
- En algunas realizaciones, R³ es 2-fluoropiridin-4-ilo.
- En algunas realizaciones, R³ es 2-metoxifenilo.
- 10 En algunas realizaciones, R³ es 2-metilpiridin-4-ilo.
- En algunas realizaciones, R³ es 3,4-diclorofenilo.
- 15 En algunas realizaciones, R³ es 3,5-diclorofenilo.
- En algunas realizaciones, R³ es 3-cloro-2-fluorofenilo.
- En algunas realizaciones, R³ es 3-cloro-4-fluorofenilo.
- 20 En algunas realizaciones, R³ es 3-clorofenilo.
- En algunas realizaciones, R³ es 3-fluoro-5-metoxifenilo.
- 25 En algunas realizaciones, R³ es 3-fluorofenilo.
- En algunas realizaciones, R³ es 3-metoxifenilo.
- En algunas realizaciones, R³ es 4-clorofenilo.
- 30 En algunas realizaciones, R³ es 4-fluorofenilo.
- En algunas realizaciones, R³ es 4-metoxifenilo.
- 35 En algunas realizaciones, R³ es 4-metiltiofen-2-ilo.
- En algunas realizaciones, R³ es 5-cloro-2-fluorofenilo.
- En algunas realizaciones, R³ es 5-cloro-piridin-3-ilo.
- 40 En algunas realizaciones, R³ es 5-metilpiridin-3-ilo.
- En algunas realizaciones, R³ es 5-metiltiofen-2-ilo.
- 45 En algunas realizaciones, R³ es 6-fluoropiridin-3-ilo.
- En algunas realizaciones, R³ es *m*-tolilo.
- En algunas realizaciones, R³ es fenilo.
- 50 En algunas realizaciones, R³ es *p*-tolilo.
- En algunas realizaciones, R³ es piridin-3-ilo.
- 55 En algunas realizaciones, R³ es piridin-4-ilo.
- En algunas realizaciones, R³ es tiofen-2-ilo.
- El grupo X:
- 60 En algunas realizaciones, X se selecciona entre: N y CH.
- En algunas realizaciones, X es N.
- 65 En algunas realizaciones, X es CH.

Ciertas combinaciones de la presente invención:

5 En algunas realizaciones, cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en los que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno.

10 En algunas realizaciones, cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en los que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno.

15 En algunas realizaciones, cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en los que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno.

20 En algunas realizaciones, cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en los que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno.

25 En algunas realizaciones, cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en los que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno.

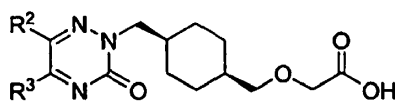
30 En algunas realizaciones, cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en los que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con un sustituyente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno.

35 En algunas realizaciones, cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en los que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: cloro, etilo, flúor, isopropilo, metoxi, metilo, metiltio, fenilo y trifluorometilo.

40 En algunas realizaciones, cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre: H, 1*H*-pirazol-4-ilo, metilo, fenilo, piridinilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo; en los que dicho metilo, fenilo, piridinilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: cloro, etilo, flúor, isopropilo, metoxi, metilo, metiltio, fenilo y trifluorometilo.

45 En algunas realizaciones, cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre: H, 1*H*-pirazol-4-ilo, 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-(metiltio)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-isopropilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-metiltiofen-2-ilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, benzhidrilo, *m*-tolilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo.

50 Un aspecto de la presente invención incluye ciertos derivados de ciclohexano seleccionados entre compuestos de Fórmula Ic y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

**Ic**

55 en la que:

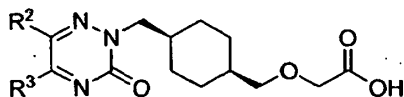
60 R² se selecciona entre: alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en la que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno; y

R³ se selecciona entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en la que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre:

alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ y halógeno.

Un aspecto de la presente invención incluye ciertos derivados de ciclohexano seleccionados entre compuestos de Fórmula Ic y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

5



Ic

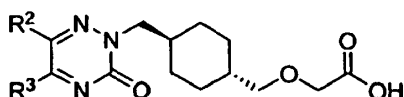
en la que:

10 R² se selecciona entre: 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-(metiltio)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-isopropilfenilo, 4-metoxifenilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, benzhidrilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo; y

15 R³ se selecciona entre: H, 1*H*-pirazol-4-ilo, 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metiltiofen-2-ilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, *m*-tolilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y tiofen-2-ilo.

20

La presente invención describe ciertos derivados de ciclohexano seleccionados entre compuestos de Fórmula Ie y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



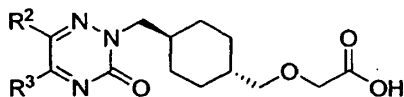
Ie

25 en la que:

R² se selecciona entre: alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en la que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno; y

30 R³ se selecciona entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en la que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ y halógeno.

35 La presente invención describe ciertos derivados de ciclohexano seleccionados entre compuestos de Fórmula Ie y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Ie

en la que:

40

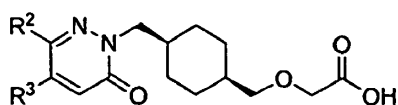
R² se selecciona entre: 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-(metiltio)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-isopropilfenilo, 4-metoxifenilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, benzhidrilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo; y

45

R³ se selecciona entre: H, 1*H*-pirazol-4-ilo, 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metiltiofen-2-ilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, *m*-tolilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y tiofen-2-ilo.

50

Un aspecto de la presente invención incluye ciertos derivados de ciclohexano seleccionados entre compuestos de Fórmula Ig y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

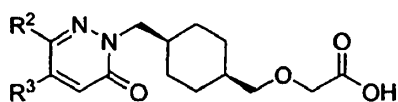


Ig

5 en la que:

10 R² se selecciona entre: alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en la que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno; y
R³ se selecciona entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en la que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ y halógeno.

15 Un aspecto de la presente invención incluye ciertos derivados de ciclohexano seleccionados entre compuestos de Fórmula Ig y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

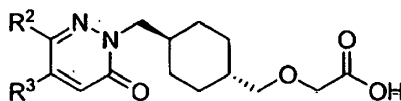


Ig

20 en la que:

25 R² se selecciona entre: 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-(metiltio)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-isopropilfenilo, 4-metoxifenilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, benzhidrilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo; y
R³ se selecciona entre: H, 1*H*-pirazol-4-ilo, 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-clorofenilo; 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metiltiofen-2-ilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, *m*-tolilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y tiofen-2-ilo.

35 La presente invención describe ciertos derivados de ciclohexano seleccionados entre compuestos de Fórmula Ii y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

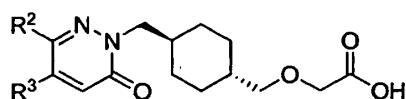


Ii

40 en la que:

45 R² se selecciona entre: alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en la que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno; y
R³ se selecciona entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en la que dicho alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ y halógeno.

La presente invención describe ciertos derivados de ciclohexano seleccionados entre compuestos de Fórmula Ii y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



II

en la que:

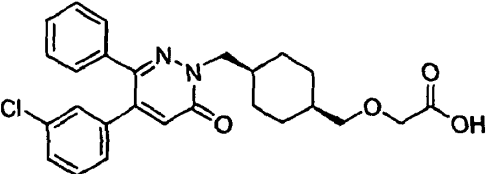
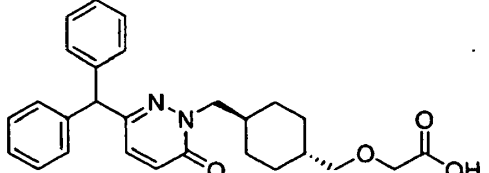
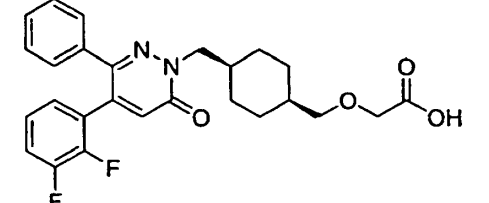
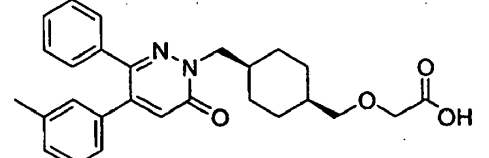
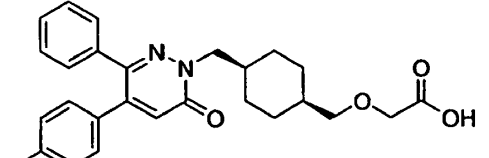
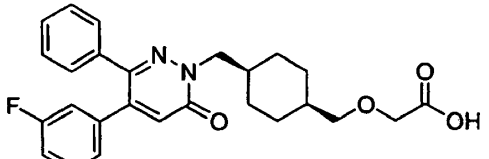
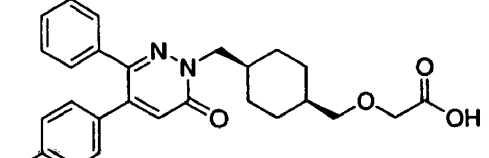
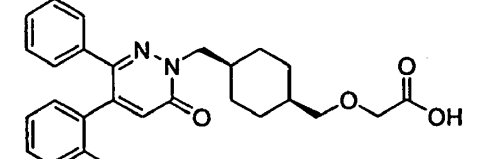
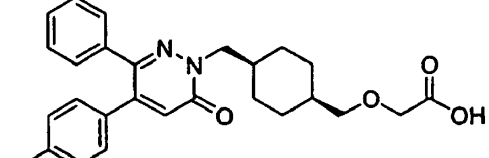
- 5 R² se selecciona entre: 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-(metiltio)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-isopropilfenilo, 4-metoxifenilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, benzhidrilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo; y
- 10 R³ se selecciona entre: H, 1*H*-pirazol-4-ilo, 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metiltiofen-2-ilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, *m*-tolilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y tiofen-2-ilo.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen cada combinación de uno o más 5 compuestos seleccionados entre el siguiente grupo mostrado en la TABLA A.

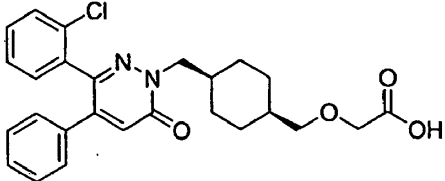
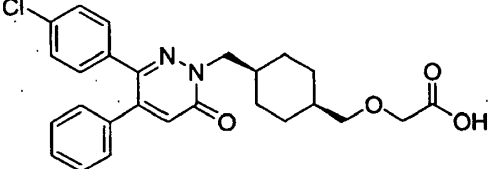
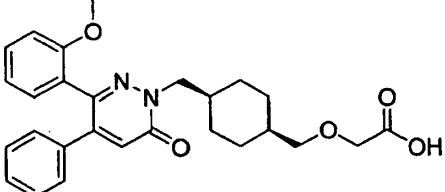
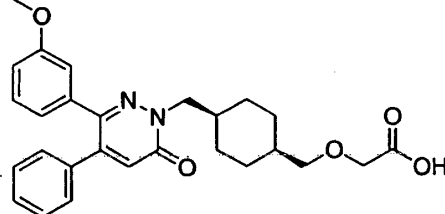
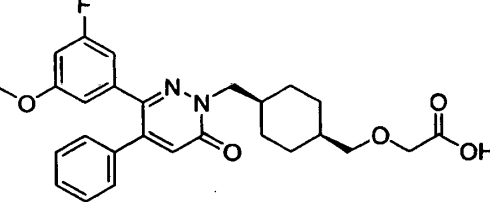
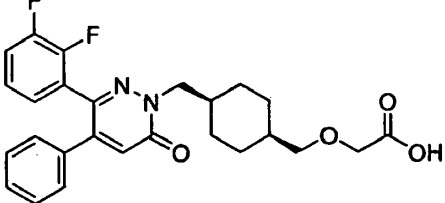
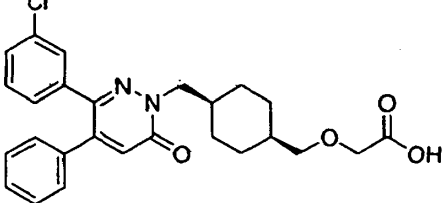
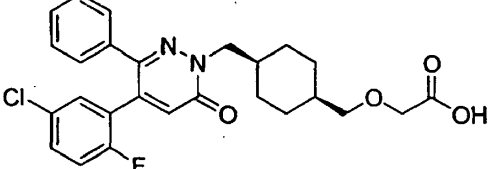
20

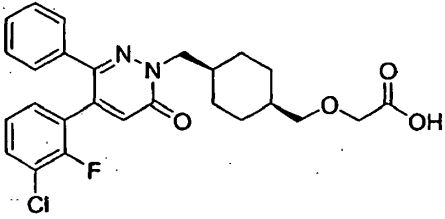
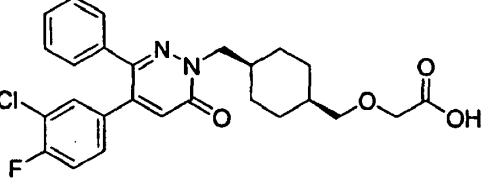
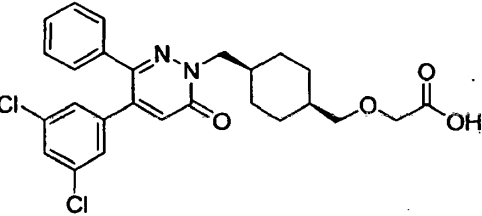
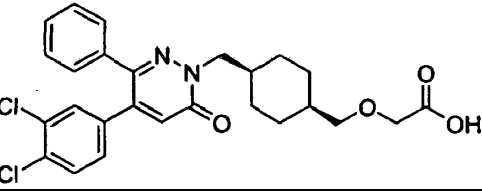
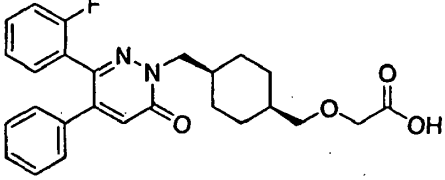
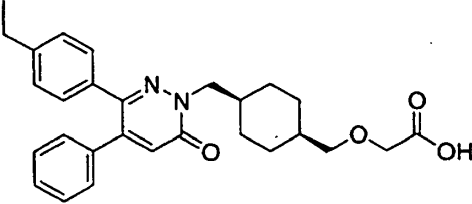
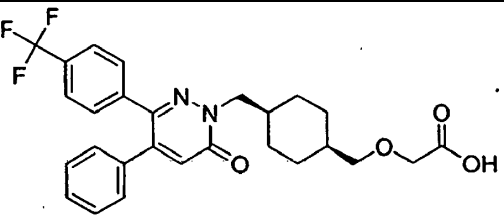
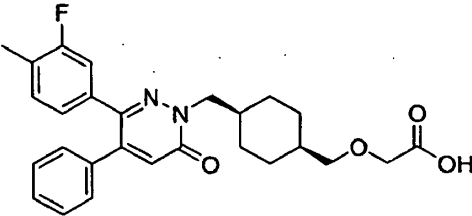
TABLA A

Comp. Nº	Estructura Química	Nombre Químico
1		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((4-(3-metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
2		ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((4-(3-metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
3		ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((6-oxo-3,4-difenilpiridazin-1(6 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
4		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((3-benzhidril-6-oxopiridazin-1(6 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
5		ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((3-(4-metoxifenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético

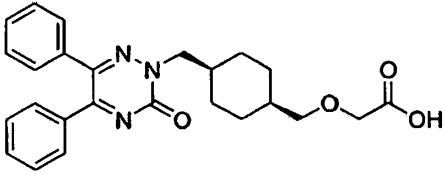
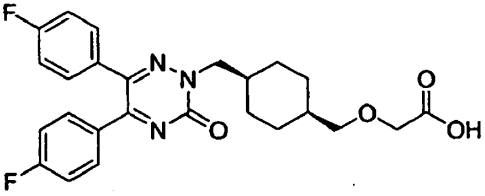
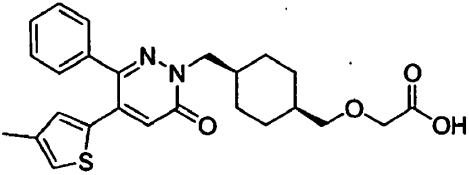
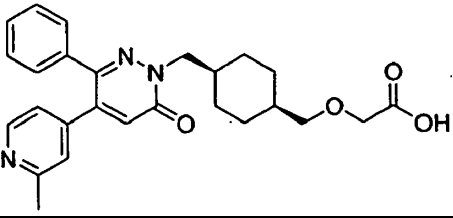
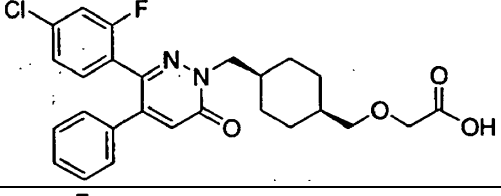
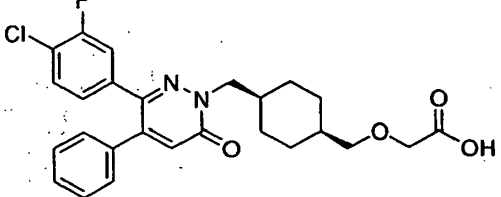
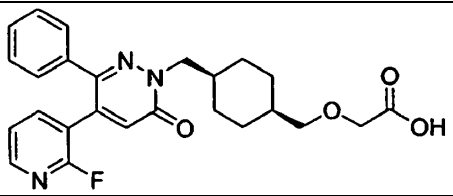
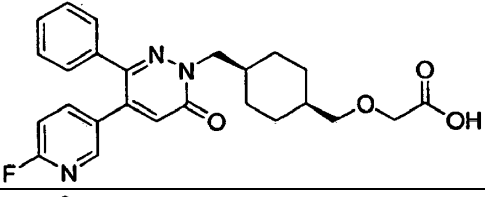
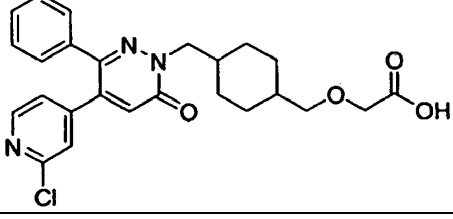
6		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-clorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
7		ácido 2-(((1r,4r)-4-((3-benzhidril-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
8		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-difluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
9		ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-3-fenil-4-m-tolilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
10		ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-3-fenil-4-p-tolilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
11		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
12		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
13		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-clorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
14		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-clorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético

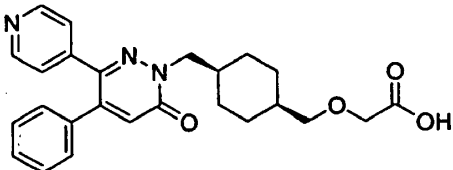
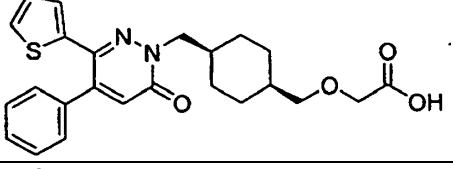
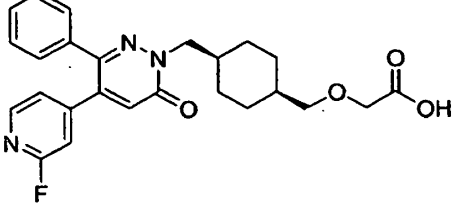
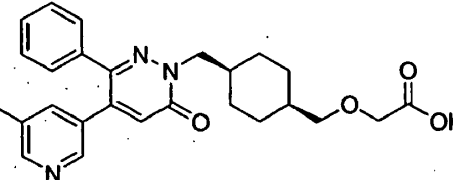
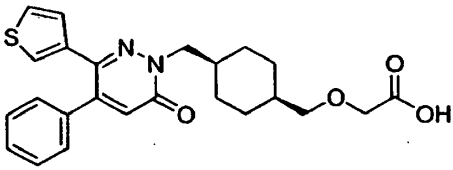
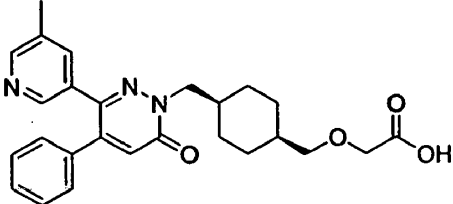
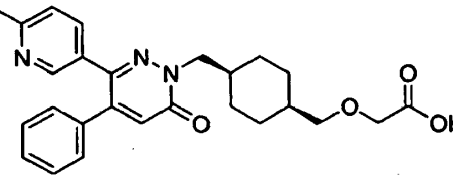
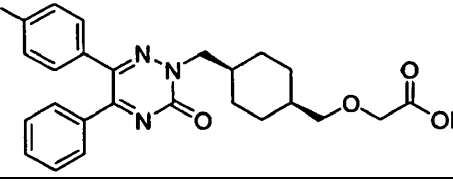
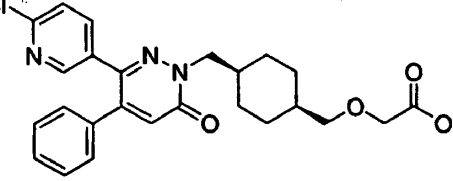
15		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
16		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
17		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
18		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-fluoro-5-metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
19		ácido 2-(((1r,4r)-4-((6-oxo-3,4-difenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
20		ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-4-fenil-3-p-tolilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
21		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
22		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético

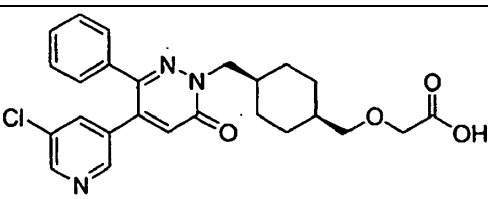
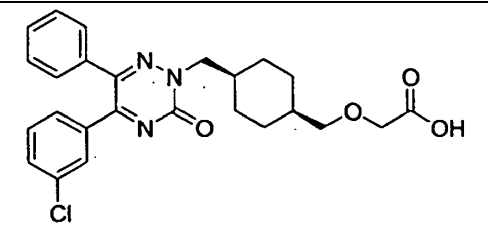
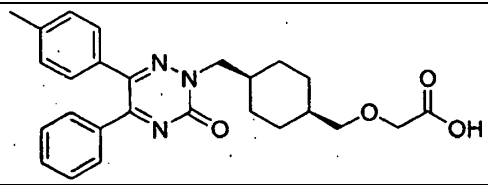
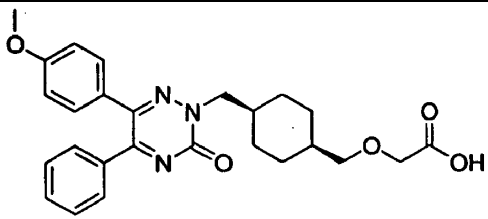
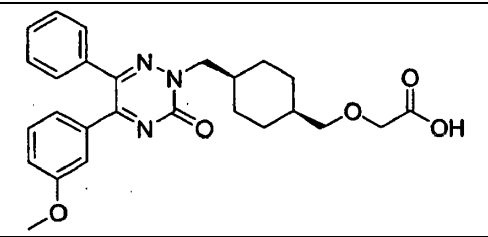
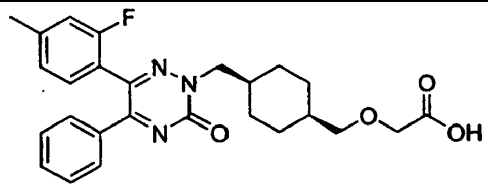
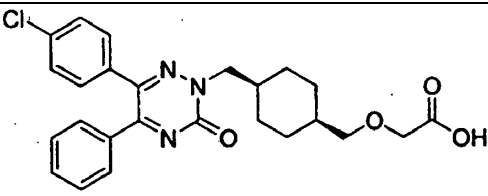
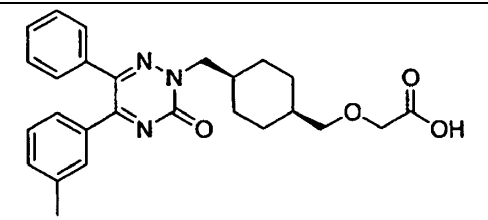
23		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-clorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
24		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-clorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
25		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-metoxifenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
26		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-metoxifenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
27		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
28		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(2,3-difluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
29		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-clorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
30		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético

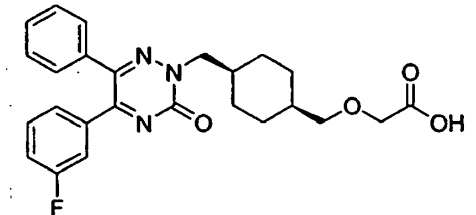
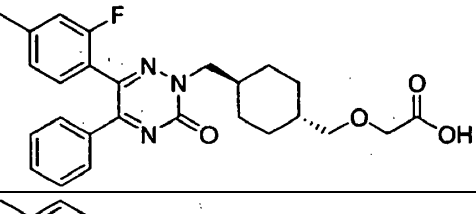
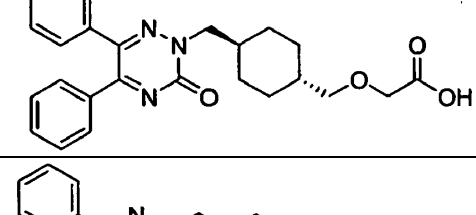
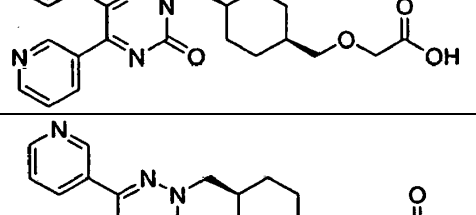
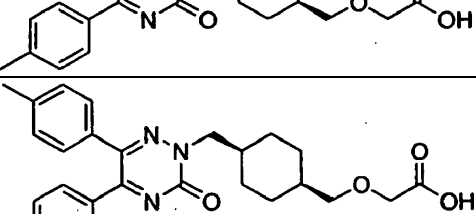
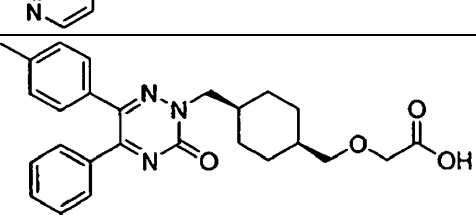
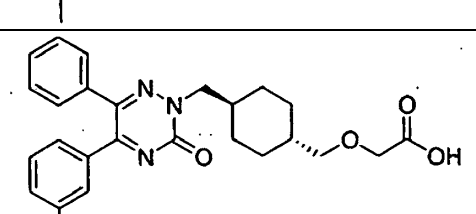
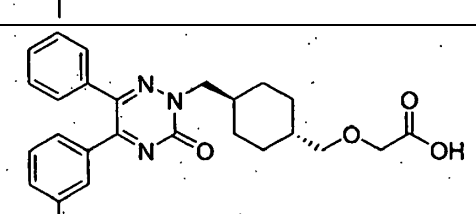

31		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
32		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
33		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3,5-diclorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
34		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
35		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
36		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-etilfenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
37		ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-4-fenil-3-(4-(trifluorometil)fenil)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
38		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-fluoro-4-metilfenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético

39		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-isopropilfenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
40		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-fluoro-4-metilfenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
41		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-(metiltio)fenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
42		ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-4-fenil-3-(piridin-3-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
43		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-5,6-di-p-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
44		ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-3-fenil-4-(piridin-3-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
45		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-metiltiofen-2-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
46		ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-3-fenil-4-(1H-pirazol-4-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
47		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-clorofenil)-6-oxo-3-p-tolilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético

48		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-5,6-difenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
49		ácido 2-(((1s,4s)-4-((5,6-bis(4-fluorofenil)-3-oxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
50		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-metiltiofen-2-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
51		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-metilpiridin-4-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
52		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
53		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
54		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
55		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
56		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-cloropiridin-4-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético

57		ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-4-fenil-3-(piridin-4-il)piridazin-1(6H-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
58		ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-4-fenil-3-(tiofen-2-il)piridazin-1(6H-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
59		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
60		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-metilpiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
61		ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-4-fenil-3-(tiofen-3-il)piridazin-1(6H-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
62		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(5-metilpiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
63		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
64		ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-(4-fluorofenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3H-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
65		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(6-cloropiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético

66		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-cloropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
67		ácido 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-clorofenil)-3-oxo-6-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
68		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-5-fenil-6-p-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
69		ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-(4-metoxifenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
70		ácido 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-metoxifenil)-3-oxo-6-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
71		ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
72		ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-(4-clorofenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
73		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-6-fenil-5-m-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético

74		ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((5-(3-fluorofenil)-3-oxo-6-fenil-1,2,4-triazin-2(3 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
75		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((6-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
76		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-oxo-5-fenil-6- <i>p</i> -tolil-1,2,4-triazin-2(3 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
77		ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((3-oxo-6-fenil-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-2(3 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
78		ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((3-oxo-6-(piridin-3-il)-5- <i>p</i> -tolil-1,2,4-triazin-2(3 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
79		ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((3-oxo-5-(piridin-4-il)-6- <i>p</i> -tolil-1,2,4-triazin-2(3 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
80		ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((3-oxo-5- <i>m</i> -tolil-6- <i>p</i> -tolil-1,2,4-triazin-2(3 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
81		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-oxo-6-fenil-5- <i>m</i> -tolil-1,2,4-triazin-2(3 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
82		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((5-(3-fluorofenil)-3-oxo-6-fenil-1,2,4-triazin-2(3 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético

83		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-oxo-5- <i>m</i> -tolil-6- <i>p</i> -tolil-1,2,4-triazin-2(3 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
84		ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((3-oxo-6-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-triazin-2(3 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
85		ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((5-(3-clorofenil)-3-oxo-6- <i>p</i> -tolil-1,2,4-triazin-2(3 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético
86		ácido 2-(2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((3-oxo-5-fenil-6- <i>p</i> -tolil-1,2,4-triazin-2(3 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)acético
87		ácido 2-(2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((3-oxo-5-fenil-6- <i>p</i> -tolil-1,2,4-triazin-2(3 <i>H</i>)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)etanosulfónico

De manera adicional, los compuestos individuales y los géneros químicos de la presente invención, por ejemplo los compuestos que se encuentran en la TABLA A que incluyen los diastereómeros y enantiómeros de los mismos, incluyen todas las sales, solvatos, y particularmente hidratos, farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

Los compuestos de Fórmula la de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía publicada relevante que usa un experto en la técnica. Los reactivos y procedimientos ilustrativos de estas reacciones aparecen en lo sucesivo en el presente documento en los Ejemplos operativos. La protección y la desprotección pueden realizarse mediante procedimientos conocidos generalmente en la técnica (véase, por ejemplo, Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, 1999 [Wiley].

10

Se entiende que la presente invención incluye cada diastereómero, cada enantiómero y las mezclas de los mismos de cada compuesto y las fórmulas genéricas desveladas en el presente documento exactamente como si se desvelasen cada una de las mismas individualmente con la designación estereoquímica de cada carbono quiral. Se realiza la lleva separación de los isómeros individuales (tales como, HPLC quiral, recristalización de las mezclas diastereómeras, y similares) o síntesis selectiva (tal como, síntesis selectiva enantiomérica, y similares) de los isómeros individuales mediante la aplicación de diversos métodos que se conocen bien por los especialistas en la técnica.

15

20 INDICACIONES Y MÉTODOS DE PROFILAXIS Y/O TRATAMIENTO

Además de los anteriores usos beneficiosos para los moduladores de la actividad del receptor de PGI1 divulgados en el presente documento, los compuestos divulgados en el presente documento son útiles en el tratamiento de varias enfermedades y trastornos adicionales, y en la mejora de los síntomas de los mismos. Sin limitación, estos incluyen los siguientes:

25

1. Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) tiene una patobiología multifactorial. La vasoconstricción, el remodelado de la pared de los vasos pulmonares y la trombosis contribuyen a la resistencia vascular pulmonar aumentada en la HAP (Humbert *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004,43:13S-24S.)

30

Los compuestos de la presente invención divulgados en el presente documento son útiles en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y los síntomas de la misma. Se entenderá que la HAP abarca las siguientes formas de hipertensión arterial pulmonar descritas en la clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar de la Organización Mundial de la Salud (OMS): HAP idiopática (HAPI); HAP familiar (HAPF); HAP asociada con otras afecciones (HAPA), tales como a HAP asociada con enfermedad vascular del colágeno, HAP asociada con derivaciones sistémico-pulmonares congénitas, HAP asociada con hipertensión portal, HAP asociada con infección por VIH, HAP asociada con fármacos o toxinas, o HAP asociada con Otras; y HAP asociada con implicación venosa o capilar significativa.

10 HAP idiopática se refiere a HAP de causa indeterminada.

HAP familiar se refiere a HAP para la cual se sospecha o se ha documentado una transmisión hereditaria.

15 Se entenderá que la HAP asociada con enfermedad vascular del colágeno abarca la HAP asociada con escleroderma, HAP asociada con síndrome CREST (calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia, y telangiectasias), HAP asociada con lupus eritematoso sistémico (LES), HAP asociada con artritis reumatoide, HAP asociada con arteritis de Takayasu, HAP asociada con polimiositis y HAP asociada con dermatomiositis.

20 Se entenderá que la HAP asociada con derivaciones sistémico-pulmonares congénitas abarca la HAP asociada con defecto del septo auricular (DSA), HAP asociado con defecto del septo ventricular (DSV) y HAP asociada con un conducto arterioso patente.

25 Se entenderá que la HAP asociada con fármacos o toxinas abarca la HAP asociada con ingestión de aminorex, HAP asociada con ingestión de un compuesto de fenfluramina (por ejemplo, HAP asociada con la ingestión de fenfluramina o HAP asociada con ingestión de dexfenfluramina), HAP asociada con ingestión de determinados aceites tóxicos (por ejemplo, HAP asociada con la ingestión de aceite de semilla de colza), HAP asociada con ingestión de alcaloides de pirrolizidina (por ejemplo, HAP asociada con la ingestión de té arbusto) y HAP asociada con la ingestión de monocrotalina.

30 Se entenderá que la HAP asociada a Otras abarca la HAP asociada con un trastorno del tiroides, HAP asociada con una enfermedad de almacenamiento de glucógeno, HAP asociada con enfermedad de Gaucher, HAP asociada con telangiectasia hemorrágica hereditaria, HAP asociada con una hemoglobinopatía, HAP asociada con un trastorno mieloproliferativo y HAP asociada con dermatomiositis.

35 Se entenderá que la HAP asociada con implicación venosa o capilar significativa abarca la HAP asociada con enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO) y HAP asociada con hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

40 (Véase, por ejemplo, Simonneau *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., 2004 43:5S-12S; McGoon *et al.*, Chest, 2004 126:14S-34S; Rabinovitch, Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis., 2007,2:369-399; McLaughlin *et al.*, Circulation, 2006 114:1417-1431; Strauss *et al.*, Clin. Chest. Med., 2007 28:127-142; Taichman *et al.*, Clin. Chest. Med., 2007 28:1-22.)

45 Las pruebas de la asociación de la HAP con el escleroderma y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI₂ sobre la HAP se proporcionan en Badesch *et al.* (Badesch *et al.*, Ann. Intern. Med., 2000, 132:425-034). Las pruebas de la asociación de la HAP con las enfermedades vasculares del colágeno mezcladas con la enfermedad del tejido conectivo (EMTC), lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjogren y el síndrome CREST y el efecto beneficioso de un agonista del receptor PGI₂ sobre la PAH se proporcionan en Humbert *et al.* (Eur. Respir. J., 1999,13:1351-1356). Las pruebas de la asociación de la HAP con el síndrome de CREST y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI₂ sobre la HAP se proporcionan en Miwa *et al.* (Int. Heart J., 2007 48:417-422). Las pruebas de la asociación de la HAP con el LES y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI₂ sobre la HAP se proporcionan en Robbins *et al.* (Chest, 2000,117:14-18). Las pruebas de la asociación de la HAP con la infección por VIH y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI₂ sobre la HAP se proporcionan en Aguilar *et al.* Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000 162:1846-1850). Las pruebas de la asociación de la HAP con los defectos cardíacos congénitos (incluyendo DSA, DSV y conducto arterioso patente) y el efecto beneficioso de un agonista del receptor PGI₂ sobre PAH se proporcionan en Rosenzweig *et al.* (Circulation, 1999, 99:1858-1865). Las pruebas de la asociación de la HAP con los anorexígenos fenfluramina y con dexfenfluramina, se proporcionan en Archer *et al.*, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998 158:1061-1067). Las pruebas de la asociación de la HAP con la telangiectasia hemorrágica hereditaria se proporcionan en McGoon *et al.* (Chest, 2004, 126:14-34). Las pruebas para la asociación de la HAP con la esplenectomía se proporcionan en Hoeper *et al.* (Ann. Intern. Med., 1999, 130:506-509). Las pruebas de la asociación de la HAP con la hipertensión y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI₂ sobre la HAP se proporcionan en Hoeper *et al.* (Eur. Respir. J., 2005, 25:502-508).

60 Los síntomas de PAH incluyen disnea, angina, síncope y edema (McLaughlin *et al.*, Circulation, 2006, 114:1417-1431). Los compuestos de la presente invención, divulgados en el presente documento, son útiles en el tratamiento de las complicaciones de la diabetes.

65

Tawara *et al.* han demostrado que la inhibición a largo plazo de la quinasa Rho, un efector de la GTPasa pequeña Rho, mejora la HAP inducida por monocrotalina en ratas y la HAP inducida por hipoxia en ratones. El mismo grupo también notificó que la prostaciclina y su análogo oral, betaprost sódico (BPS), puede carecer del efecto inhibitorio directo sobre la quinasa Rho *in vitro*, lo que sugiere que la terapia combinada del inhibidor de la quinasa Rho y BPS es eficaz para el tratamiento de HAP. Por lo tanto, a las ratas Sprague-Dawley se les proporcionó una inyección s.c. de monocrotalina (60 mg/kg) y se mantuvieron con o sin el tratamiento con un inhibidor de la quinasa Rho, fasudil (30 mg/kg/día), BPS (200 mg/kg/día) o una combinación de ambos fármacos durante tres semanas. La terapia combinada, cuando se comparó con cada monoterapia, mostró una mejora más significativa de la HAP, hipertrofia ventricular derecha y espesor de la media pulmonar sin ningún efecto adverso. (Véase, Tawara *et al.*, Journal of Cardiovascular Pharmacology (2007), 50(2), 195-200.)

Los agonistas del receptor de PGI₂ divulgados en el presente documento, solos o en combinación con un inhibidor de la quinasa Rho, son útiles en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) y los síntomas de la misma.

La enzima triptófano hidrolasa (TPH), tiene dos isoformas conocidas: TPH1, que se expresa en la periferia y TPH2, que se expresa principalmente en el cerebro. Se han notificado ratones genéticamente deficientes para el gen TPH1 ("ratones knockout"). En un caso, se había notificado que los ratones expresaban cantidades normales de serotonina en regiones cerebrales serotoninérgicas clásicas, pero que carecían en su mayor parte de serotonina en la periferia. Walther, D. J., *et al.*, Science 299:76 (2003). En otro, los ratones knockout mostraron actividad cardíaca anormal, que se atribuyó a una falta de serotonina periférica. Cote, F., *et al.*, PNAS 100(23):13525-13530 (2003).

Recientemente, se estudiaron los ratones knockout para TPH en un modelo de hipertensión arterial inducido por hipoxia. Morecroft, I., *et al.*, Hypertension 49:232-236 (2007). Los resultados de estos estudios sugieren que TPH1 y la serotonina periférica desempeñan un papel esencial en el desarrollo de las elevaciones inducidas por hipoxia en las presiones pulmonares y el remodelado vascular pulmonar inducido por hipoxia.

Los agonistas del receptor de PGI₂ divulgados en el presente documento, solos o en combinación con un inhibidor de una triptófano hidrolasa, son útiles en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) y los síntomas de la misma.

2. Terapias Antiplaquetarias (Afecciones relacionadas con la agregación plaquetaria)

Los agentes antiplaquetarios (antiplaquetarios) se prescriben para varias afecciones. Por ejemplo, en la enfermedad arterial coronaria se usan para ayudar a prevenir el ictus o el infarto de miocardio en pacientes que tienen riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos obstructivos (por ejemplo, trombosis coronaria).

En un infarto de miocardio ("IM" o "ataque cardíaco"), el músculo del corazón no recibe suficiente sangre rica en oxígeno como resultado de un bloqueo de los vasos sanguíneos coronarios. Si esto tiene lugar mientras que está en marcha un ataque o inmediatamente después (preferentemente dentro de los 30 min), los antiplaquetarios pueden reducir el daño en el corazón.

Un ataque isquémico transitorio ("AIT" o "mini-ictus") es una breve interrupción del flujo de oxígeno al cerebro debido al flujo sanguíneo disminuido a través de las arterias, habitualmente debido a un coágulo sanguíneo obstructivo. Se ha descubierto que los fármacos antiplaquetarios son eficaces en la prevención de los AIT.

La angina es un dolor, presión o molestia en el pecho temporal y a menudo recurrente causada por el flujo inadecuado de sangre rica en oxígeno (isquemia) a algunas partes del corazón. En los pacientes con angina, la terapia antiplaquetaria puede reducir los efectos de la angina y el riesgo de infarto de miocardio.

El ictus es un acontecimiento en el que el cerebro no recibe suficiente sangre rica en oxígeno, habitualmente debido al bloqueo de un vaso sanguíneo cerebral por un coágulo sanguíneo. En pacientes de alto riesgo, se ha descubierto que tomar antiplaquetarios de forma regular previene la formación de coágulos sanguíneos o segundos ictus.

La angioplastia es una técnica basada en un catéter que se usa para abrir arterias obstruidas por un coágulo sanguíneo. Se realice o no la colocación de un estent inmediatamente después de este procedimiento para mantener la arteria abierta, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de formar coágulos de sangre después del/los procedimiento(s).

La cirugía de derivación coronaria es un procedimiento quirúrgico en el que se toma una arteria o una vena a partir de otra parte del cuerpo y se injerta en una arteria coronaria bloqueada, redirigiendo la sangre alrededor del bloqueo y a través del vaso nuevamente unido. Después del procedimiento, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de coágulos sanguíneos secundarios.

La fibrilación auricular es el tipo más común de ritmo cardíaco irregular sostenido (arritmia); la fibrilación Auricular afecta aproximadamente a un millón de Estadounidenses cada año. En la fibrilación auricular; las aurículas (las

cámaras superiores del corazón) disparan rápidamente señales eléctricas que causan que estas se estremezcan en lugar que contraerse con normalidad. Los resultados son un ritmo cardíaco anormalmente rápido y altamente irregular. Cuando se proporcionan después de un episodio de fibrilación auricular, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en el corazón y que viajen hasta el cerebro (embolia).

Existen pruebas de que un agonista del receptor de PGI₂ inhibirá la agregación plaquetaria y, por lo tanto, es un tratamiento potencial como terapia antiplaquetaria (véase, por ejemplo, Moncada *et al.*, *Lancet*, 1977, 1:18-20). Se ha demostrado que la deficiencia genética del receptor de PGI₂ en ratones conduce a una propensión aumentada para la trombosis (Murata *et al.*, *Nature*, 1997, 388:678-682).

Los agonistas del receptor de PGI₂ pueden usarse para tratar, por ejemplo, la claudicación o enfermedad de las arterias periféricas así como las complicaciones cardiovasculares, trombosis arterial, aterosclerosis, vasoconstricción causada por serotonina, lesión por isquemia-reperusión, y restenosis de las arterias después de la angioplastia o la colocación de estents. (Véase, por ejemplo, Fetalvero *et al.*, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2007 82:109-118; Arehart *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, 2007 14:2161-2169; Davi *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 2007 357:2482-2494; Fetalvero *et al.*, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2006 290:H1337-H1346; Murata *et al.*, *Nature*, 1997, 388:678-682; Wang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103:14507-14512; Xiao *et al.*, *Circulation*, 2001 104:2210-2215; McCormick *et al.*, *Biochem. Soc. Trans.*, 2007 35:910-911; Arehart *et al.*, *Circ. Res.*, 2008, 102(8), 986-93.)

Los agonistas del receptor de PGI₂ también pueden usarse solos o en combinación con terapia trombolítica, por ejemplo, el activador de plasminógeno de tipo tisular (t-PA), para proporcionar la cardioprotección después del IM o la disfunción de miocardio post-isquémica o protección de la lesión isquémica durante la intervención coronaria percutánea, y similares, incluyendo las complicaciones que resultan de las mismas. Los agonistas del receptor de PGI₂ también pueden usarse en terapias antiplaquetarias en combinación con, por ejemplo, alfa-tocoferol (vitamina E), equistatina (una desintegrina) o, en estados de hipercoagulabilidad, heparina. (Véase, por ejemplo, Chan., *J. Nutr.*, 1998 128:1593-1596; Mardla *et al.*, *Platelets*, 2004 15:319-324; Bemabei *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.*, 1995 59:149-153; Gainza *et al.*, *J. Nephrol.*, 2006,19:648-655.)

Los agonistas del receptor de PGI₂ divulgados en el presente documento proporcionan una mejora beneficiosa en la microcirculación a los pacientes que necesitan terapia antiplaquetaria antagonizando los productos vasoconstrictores de las plaquetas agregantes en, por ejemplo, y no limitadas a las indicaciones anteriormente descritas. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir la agregación plaquetaria en un paciente que necesite los mismos, que comprenden la administración al paciente de una composición que comprende un agonista del receptor de PGI₂ divulgado en el presente documento. En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona métodos para tratar la enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, fibrilación auricular; o un síntoma de una cualquiera de las anteriores en un paciente que necesite el tratamiento, que comprenden la administración al paciente de una composición que comprende un agonista del receptor de PGI₂ divulgado en el presente documento.

En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un paciente de angioplastia o cirugía de derivación coronaria, o un paciente que padece fibrilación auricular, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor PGI₂ divulgado en el presente documento en un momento en el que existe dicho riesgo.

3. Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad compleja caracterizada por inflamación, acumulación de lípidos, destrucción celular y fibrosis. Es la mayor causa de mortalidad en muchos países, incluyendo los Estados Unidos. Tal como se usa el término en el presente documento, se entenderá que la aterosclerosis abarca trastornos de arterias de un tamaño grande y medio que da como resultado la acumulación progresiva dentro de la íntima de célula musculares lisas y lípidos.

Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede conferir protección de la aterosclerosis, tal como de la aterotrombosis (Arehart *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, 2007, 14:2161-2169; Stitham *et al.*, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2007 82:95-108; Fries *et al.*, *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2005:445-451; Egan *et al.*, *Science*, 2004 306:1954-1957; Kobayashi *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2004 114:784-794; Arehart *et al.*, *Circ. Res.*, 2008, 102(8), 986-93).

Se ha demostrado que la señalización defectuosa del receptor de PGI₂ parece acelerar la aterotrombosis en seres humanos, *es decir*, un agonista del receptor de PGI₂ puede conferir protección de la aterotrombosis en seres humanos (Arehart *et al.*, *Circ. Res.*, 2008, 102(8), 986-93).

Los compuestos de la presente invención, divulgados en el presente documento, son útiles en el tratamiento de la aterosclerosis y en el tratamiento de los síntomas de la misma. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar la aterosclerosis en un paciente que necesite el tratamiento,

que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado en el presente documento. En realizaciones adicionales, se proporcionan métodos para tratar un síntoma de aterosclerosis en un paciente que necesite el tratamiento, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado en el presente documento.

5

4. Asma

El asma es un trastorno inflamatorio de las vías respiratorias mediado por linfocitos caracterizado por eosinofilia de las vías respiratorias, producción de moco aumentada por las células caliciformes y remodelado estructural de la pared de las vías respiratorias. La prevalencia del asma ha aumentado dramáticamente alrededor del mundo en las últimas décadas. Se ha demostrado que la deficiencia genética del receptor de PGI2 en ratones aumenta la inflamación alérgica de las vías aéreas (Takahashi *et al.*, Br J Pharmacol, 2002, 137:315-322). Se ha mostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede suprimir no solamente el desarrollo del asma cuando se proporciona durante la fase de sensibilización, sino también las características cardinales del asma experimental cuando se proporciona durante la fase de estimulación (Idzko *et al.*, J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Nagao *et al.*, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003 29:314-320), al menos en parte a través de la notable interferencia con la función de las células dendríticas presentadoras de antígenos dentro de las vías respiratorias (Idzko *et al.*, J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Zhou *et al.*, J. Immunol., 2007, 178:702-710; Jaffar *et al.*, J. Immunol., 2007, 179:6193-6203; Jozefowski *et al.*, Int. Immunopharmacol., 2003 3:865-878). Estas células son cruciales tanto para la fase de iniciación como de mantenimiento del asma alérgica, así como en el empobrecimiento de células dendríticas en las vías respiratorias durante la estimulación secundaria en ratones sensibilizados suprimió todas las características del asma, un efecto que podría restaurarse completamente por la transferencia adoptiva de células dendríticas de tipo silvestre (van Rijjt *et al.*, J. Exp. Med., 2005, 201:981-991). También se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede inhibir la secreción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos alveolares humanos (Raychaudhuri *et al.*, J. Biol. Chem., 2002, 277:33344-33348). Los compuestos de la presente invención, divulgados en el presente documento, son útiles en el tratamiento del asma y en el tratamiento de los síntomas de la misma. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar el asma en un paciente que necesite el tratamiento, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado en el presente documento. En realizaciones adicionales, se proporcionan métodos para tratar un síntoma de asma en un paciente que necesite el tratamiento, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado en el presente documento.

5. Patologías Relacionadas con la Diabetes

Aunque la hiperglucemia es la principal causa de la patogenia de las complicaciones diabéticas tales como la neuropatía periférica diabética (NPD), nefropatía diabética (ND) y retinopatía diabética (RD), la vasoconstricción y agregación plaquetaria en pacientes diabéticos también ha estado implicada en el desempeño de un papel en la progresión de la enfermedad (Cameron *et al.*, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 2003 367:607-614). Los agonistas del receptor de PGI2 promueven la vasodilatación e inhiben la agregación plaquetaria. Mejorando el flujo sanguíneo microvascular pueden tener un beneficio sobre las complicaciones diabéticas (Cameron, Diabetologia, 2001,44:1973-1988).

Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede prevenir e invertir las anomalías de la conducción motora y sensorial de los nervios periféricos en ratas diabéticas por estreptozocina (Cotter *et al.*, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1993, 347:534-540). La pruebas adicionales de un efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI2 en el tratamiento de la neuropatía periférica diabética se proporcionan en Hotta *et al.* (Diabetes, 1996,45:361-366), Ueno *et al.* (Jpn. J. Pharmacol., 1996 70:177-182), Ueno *et al.* (Life Sci., 1996 59:PL105-PL110), Hotta *et al.* (Prostaglandins, 1995,49:339-349), Shindo *et al.* (Prostaglandins, 1991,41:85-96), Okuda *et al.* (Prostaglandins, 1996 52:375-384) y Koike *et al.* (FASEB J., 2003 17:779-781). Las pruebas de un efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI2 en el tratamiento de la nefropatía diabética se proporcionan en Owada *et al.* (Nephron, 2002 92:788-796) y Yamashita *et al.* (Diabetes Res. Clin. Pract., 2002 57:149-161). Las pruebas de un efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI2 en el tratamiento de la retinopatía diabética se proporcionan en Yamagishi *et al.* (Mol. Med., 2002 8:546-550), Burnette *et al.* (Exp. Eye Res., 2006 83:1359-1365), Hotta *et al.* (Diabetes, 1996,45:361-366). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede reducir los niveles aumentados del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en pacientes diabéticos, implicando que un agonista del receptor PGI2 puede contribuir a la prevención de la progresión en complicaciones diabéticas (Fujiwara *et al.*, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004 112:390-394).

6. Glaucoma

Las pruebas de que la administración tópica de un agonista del receptor de PGI2 puede dar como resultado una disminución de la presión intraocular (PIO) en conejos y perros y de este modo tiene un efecto beneficioso en el tratamiento del glaucoma se proporcionan en Hoyng *et al.* (Hoyng *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1987 28:470-476).

65

7. Hipertensión

Los agonistas del receptor PGI₂ han demostrado tener una actividad para la regulación del tono vascular, para la vasodilatación y para la mejora de la hipertensión pulmonar (véase, por ejemplo, Strauss *et al.*, Clin Chest Med, 2007 28:127-142; Driscoll *et al.*, Expert Opin. Pharmacother., 2008 9:65-81). Las pruebas de un efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI₂ en el tratamiento de la hipertensión se proporcionan en Yamada *et al.* (Peptides, 2008 29:412-418). Las pruebas de que un agonista del receptor de PGI₂ pueden proteger contra la isquemia cerebral se proporcionan en Dogan *et al.* (Gen. Pharmacol., 1996,27:1163-1166) y Fang *et al.* (J. Cereb. Blood Flow Metab., 2006 26:491-501).

8. Terapias Anti-inflamatorias

Los agentes anti-inflamatorios se prescriben para varias afecciones. Por ejemplo, en una enfermedad inflamatoria estos se usan para interferir con y de este modo reducir un daño subyacente. Existen pruebas de que un agonista del receptor de PGI₂ puede inhibir la inflamación y, por lo tanto, ser un tratamiento potencial como una terapia anti-inflamatoria. Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede inhibir la producción de citocinas y quimiocinas pro-inflamatorias (interleucina-12 (IL-12), factor- α de necrosis tumoral (TNF- α), IL-1 α , IL-6, proteína inflamatoria de macrófagos alfa 1 (MIP-1 α), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1)) y la función estimuladora de células T de las células dendríticas (Jozefowski *et al.*, Int. Immunopharmacol., 2003, 865-878; Zhou *et al.*, J. Immunol., 2007, 178:702-710; Nagao *et al.*, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003 29:314-320; Idzko *et al.*, J. Clin. Invest., 2007 117:464-472). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede inhibir la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, factor estimulante de granulocitos macrófagos (GM-CSF)) por los macrófagos (Raychaudhuri *et al.*, J. Biol. Chem., 2002, 277:33344-33348; Czeslick *et al.*, Eur. J. Clin. Invest., 2003, 33:1013-1017; Di Renzo *et al.*, Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids, 2005 73:405-410; Shinomiya *et al.*, Biochem. Pharmacol., 2001,61:1153-1160). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede estimular la producción de la citocina anti-inflamatoria (IL-10) por células dendríticas (Jozefowski *et al.*, Int. Immunopharmacol., 2003, 865-878; Zhou *et al.*, J. Immunol., 2007, 178:702-710). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede estimular la producción de la citocina anti-inflamatoria (IL-10) por macrófagos (Jozefowski *et al.*, Biochem. Pharmacol., 2001,61:1153-1160). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede inhibir una quimiotaxis de leucocitos (células T CD4+ Th2) inducida por la quimiocina (CCL17) (Jaffar *et al.*, J. Immunol., 2007, 179:6193-6203). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede conferir protección para la aterosclerosis, tal como de la aterosclerosis (Arehart *et al.*, Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Stitham *et al.*, Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:95-108; Fries *et al.*, Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2005:445-451; Egan *et al.*, Science, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi *et al.*, J. Clin. Invest., 2004,114:784-794; Arehart *et al.*, Circ. Res., 2008, 102(8), 986-93). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede atenuar el asma (Idzko *et al.*, J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Jaffar *et al.*, J. Immunol., 2007, 179:6193-6203; Nagao *et al.*, Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 2003, 29:314-320). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede disminuir la producción de TNF- α en pacientes con diabetes de tipo 2 (Fujiwara *et al.*, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112:390-394; Goya *et al.*, Metabolism, 2003, 52:192-198). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede inhibir la lesión de isquemia reperusión (Xiao *et al.*, Circulation, 2001, 104:2210-2215). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede inhibir la restenosis (Cheng *et al.*, Science, 2002, 296:539-541). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede atenuar la lesión vascular pulmonar y el choque en un modelo en rata de choque séptico (Harada *et al.*, Shock, 2008, Feb 21 Publicado electrónicamente antes de la impresión). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI₂ puede reducir los niveles séricos de TNF- α *in vivo* en pacientes con artritis reumatoide, y esto se asocia con la mejora del curso clínico de la enfermedad (Gao *et al.*, Rheumatol. Int., 2002,22:45-51; Boehme *et al.*, Rheumatol. Int., 2006 26:340-347).

Los compuestos de la presente invención, divulgados en el presente documento, proporcionan una reducción de la inflamación beneficiosa. Los compuestos de la presente invención divulgados en el presente documento proporcionan una reducción beneficiosa de una respuesta inflamatoria dañina asociada con una enfermedad inflamatoria. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir la inflamación en un paciente que necesite los mismos, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI₂ divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para disminuir IL-12, TNF- α IL-1 α , IL-1, IL-6, MIP-1 α o MCP-1 en un paciente que necesite los mismos, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI₂ divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir la producción de TNF- α en un paciente que necesite los mismos, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI₂ divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para aumentar la producción de IL-10 en un paciente que necesite los mismos, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI₂ divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir una respuesta inflamatoria dañina asociada con una enfermedad inflamatoria en un paciente que necesite los mismos, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI₂ divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o un síntoma de la

misma en un paciente que necesite el tratamiento que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o un síntoma de la misma en un paciente que necesite el tratamiento que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o un síntoma de la misma en un paciente que necesite el tratamiento que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado en el presente documento, en los que la enfermedad o trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo a trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión de isquemia-reperfusion, restenosis, aterosclerosis, acné, diabetes (incluyendo diabetes de tipo 1 y diabetes de tipo 2), septicemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y asma.

9. Lesión Cerebral Traumática

La producción de prostaciclina es conocida por aumentar después del traumatismo cerebral, y en un estudio reciente, se investigó la importancia de la prostaciclina de las alteraciones hemodinámicas post-traumáticas y la supervivencia neuronal. Se compararon ratones deficientes en el receptor de prostaciclina ($IP^{-/-}$) con ratones con receptores de prostaciclina funcionales ($IP^{+/+}$) después de una lesión cortical controlada. El volumen de la contusión aumentó en los ratones $IP^{-/-}$ en comparación con los ratones $IP^{+/+}$. Tres horas después del traumatismo, disminuyó el flujo sanguíneo cortical en la corteza lesionada de ambos grupos y la reducción en el flujo cerebral en la corteza de los ratones $IP^{-/-}$ persistió de 3 a 24 h, mientras que el flujo sanguíneo se aproximó a los valores normales en los ratones $IP^{+/+}$ después de 24 h. por ejemplo, Lundblad *et al.* Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2008) 28, 367-376).

Los agonistas del receptor de PGI2 divulgados en el presente documento proporcionan una mejora beneficiosa en la supervivencia de las neuronas después del traumatismo cerebral. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una lesión cerebral traumática en un paciente que necesite los mismos, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado en el presente documento.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos tal como se describen en el presente documento y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para producir una composición farmacéutica que comprende la mezcla de menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de los compuestos divulgados en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones pueden prepararse por cualquier método adecuado, normalmente mezclando uniformemente el/los compuesto(s) activo(s) con líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas y a continuación, si es necesario, formar la mezcla resultante con una forma deseada.

Los excipientes convencionales, tales como agentes conservantes, cargas, agentes humectantes aceptables, lubricantes y disgregantes pueden usarse en comprimidos y cápsulas para la administración oral. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden estar en la forma de soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas y jarabes. Como alternativa, las preparaciones pueden estar en la forma de polvo seco que pueden reconstituirse con agua u otro vehículo líquido adecuado antes de su uso. Pueden añadirse aditivos adicionales tales como agentes de suspensión o emulsionantes, vehículos no acuosos (incluyendo aceites comestibles), conservantes y saporíferos y colorantes a las preparaciones líquidas. Las formas de dosificación parenteral pueden prepararse disolviendo el compuesto de la invención en un vehículo líquido adecuado y esterilizando la solución por filtración antes de rellenar y sellar un vial o ampolla apropiada. Estos son solamente unos pocos ejemplos de los muchos métodos apropiados bien conocidos en la técnica para preparar formas de dosificación.

Puede formularse un compuesto de la presente invención en composiciones farmacéuticas usando técnicas bien conocidas para los expertos en la materia. Los vehículos farmacéuticamente aceptables, distintos de los que se mencionan en el presente documento, son conocidos en la técnica, por ejemplo, véase Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editores: Gennaro *et al.*).

Mientras que es posible que, para el uso en la profilaxis o el tratamiento, un compuesto de la invención pueda, en un uso alternativo, administrarse como un agente químico puro o sin procesar, sin embargo, es preferible presentar el compuesto o principio activo como una formulación farmacéutica o composición que además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración por inhalación, insuflación o por un parche transdérmico. Los parches transdérmicos dispensan un fármaco a una velocidad controlada presentando el fármaco para la absorción de un modo eficaz con una degradación mínima del fármaco. Normalmente, los parches transdérmicos comprenden una capa impermeable reforzada, un adhesivo sensible a la presión simple y una capa protectora separable con un revestimiento desprendible. Un experto habitual en la materia entenderá y apreciará las técnicas apropiadas para fabricar un parche transdérmico eficaz deseado basándose en las necesidades del experto.
- Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo o diluyente convencional, pueden colocarse, por lo tanto, en la forma de formulaciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de las mismas y pueden emplearse en dicha forma como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con los mismos, todos ellos para uso oral, en la forma de supositorios para la administración rectal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y dichas formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz del principio activo en conmensuración con el intervalo de dosificación diaria que pretende emplearse.
- Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en la forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica preferentemente se hace en la forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Los ejemplos de dichas unidades de dosificación son cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos o una suspensión, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, goma arábiga, almidón de maíz o gelatinas; con disgregantes tales como un almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa; y lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio. El principio activo puede administrarse también mediante inyección como una composición en la que puede usarse, por ejemplo, solución salina, dextrosa o agua como un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado.
- Los compuestos de la presente invención o un solvato, hidrato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos pueden usarse como principios activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores del receptor de PG12. La expresión "principio activo" se define en el contexto de una "composición farmacéutica" y pretende referirse a un componente de una composición farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico principal, al contrario que un "principio inactivo" que generalmente se reconocería por no proporcionar ningún beneficio farmacológico.
- La dosis, cuando se usan los compuestos de la presente invención, pueden variar dentro de límites amplios y, ya que es la acostumbrada, y es conocida por el médico, se ajustará a las afecciones individuales en cada caso particular. Esto depende, por ejemplo, de la naturaleza y la gravedad de la dolencia a tratar, de la afección del paciente, del compuesto empleado o de si un estado patológico agudo o crónico se trata o se lleva a cabo a profilaxis o si se administran compuestos activos adicionales además de los compuestos de la presente invención. Las dosis representativas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg, de 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, de 0,001 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 0,001 mg a 100 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg y de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 25 mg. Se administran dosis múltiples durante el día, especialmente cuando se consideran necesarias cantidades relativamente grandes, por ejemplo 2, 3 o 4 dosis. Dependiendo del individuo y tal como se considere apropiado por el médico o cuidador del paciente será necesario desviarse por encima o por debajo de las dosis descritas en el presente documento.
- La cantidad del principio activo, o una sal o derivado activo del mismo, requerida para el uso en un tratamiento no variará únicamente con las sales particulares seleccionadas sino también con la ruta de administración, la naturaleza de la afección a tratar y la edad y afección del paciente y estará finalmente a la discreción del médico o clínico tratante. En general, un experto en la materia entiende como extrapolar los datos obtenidos *in vivo* en un sistema modelo, normalmente un modelo animal, a otro, tal como un ser humano. En algunas circunstancias, estas extrapolaciones pueden basarse solo en el peso del modelo animal en comparación con el otro, tal como un mamífero, preferentemente un ser humano, sin embargo, más a menudo, estas extrapolaciones no se basan simplemente en los pesos, sino que más bien incorporan varios factores. Los factores representativos incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y la afección médica del paciente, de la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, consideraciones farmacológicas como la actividad, eficacia, la farmacocinética y perfiles toxicológicos de los compuestos específicos empleados, si se utiliza un sistema de administración del fármaco, o si se está tratando un estado patológico agudo o crónico o se lleva a cabo la profilaxis o si se administran compuestos activos adicionales además de los compuestos de la presente invención y como una parte de una combinación de fármacos. El régimen de dosificación para tratar una enfermedad o afección con los compuestos y/o composiciones de esta invención se selecciona de acuerdo con varios factores tal como se menciona anteriormente. Por lo tanto, el régimen de dosificación real empleado puede variar ampliamente y por lo tanto puede desviarse de un régimen de

dosificación preferente y un experto en la materia reconocerá que dosificación y régimen de dosificación fuera de estos intervalos típicos puede ensayarse y, cuando sea apropiado, puede usarse en los métodos de esta invención.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una sola dosis o como dosis divididas administradas en intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día. La sub-dosis en sí misma puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en un número de administraciones discretas espaciadas de forma laxa. La dosis diaria puede dividirse, especialmente cuando se considera apropiado administrar cantidades relativamente grandes, en varias, por ejemplo 2, 3 o 4 administraciones en partes. Si fuera necesario, dependiendo del comportamiento individual, puede ser necesario desviarse por encima o por debajo de la dosis diaria indicada.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Será obvio para los expertos en la materia que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como el principio activo, bien un compuesto de la invención o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, la selección de un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado que puede ser bien sólido, líquido o una mezcla de ambos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también actúan como diluyentes, agentes saporíferos, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos o un material de encapsulación.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta hasta la forma y tamaño deseado. Los polvos y los comprimidos pueden contener cantidades porcentuales variables del compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o un comprimido puede contener desde el 0,5 a aproximadamente el 90 por ciento del compuesto activo; sin embargo, un experto sabría cuando son necesarias cantidades fuera de este intervalo. Los vehículos para polvos y comprimidos son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de fusión baja, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulamiento como un vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo, que está, por lo tanto, en asociación con éste. De manera similar, se incluyen los sobres y pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sobres y pastillas para chupar pueden usarse como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Para la preparación de supositorios, una cera de fusión baja, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se mezcla primero y se dispersa el componente activo de forma homogénea en el mismo, tal como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes del tamaño conveniente, se le permite enfriarse y de este modo solidifica.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o rociadores que contienen además del principio activo dichos vehículos tal como se conocen por ser apropiados en la técnica.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones de agua o propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral pueden formularse como soluciones en una solución acuosa de polietilenglicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes y/o agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles, se emplean convencionalmente como un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden ser útiles ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden, por lo tanto, formularse para la administración parenteral (por ejemplo, por inyección, la inyección en bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en una forma de dosis unitaria en ampollas, jeringuillas anteriormente rellenas, contenedores de infusión de un volumen pequeño o contenedores multi-dosis con un conservante añadido. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar dichas formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o disgregantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en la forma de un polvo, obtenido por el aislamiento aséptico de un sólido estéril o por la

liofilización a partir de una solución, para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua apirógena estéril, antes de su uso.

5 Las formulaciones acuosas para su uso oral pueden prepararse disolviendo o suspendiendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, saporíferos, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, tal como se desea.

10 Las formulaciones acuosas adecuadas para su uso oral pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas sintéticas o naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica u otros agentes de suspensión bien conocidos.

15 También se incluyen formas de preparación sólidas que pretenden convertirse, poco antes de su uso, en formas de preparaciones líquidas para su administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, agentes colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, disgregantes, espesantes, solubilizantes y similares.

20 Para la administración tópica a la epidermis los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico.

25 Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y también contendrán, en general, uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes suspensores, agentes espesantes o agentes colorantes.

30 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden al agente activo en una base saborizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

35 Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo un cuentagotas, pipeta o rociador. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de una sola dosis o de dosis múltiples. En este último caso de un cuentagotas o una pipeta, esto puede alcanzarse por el paciente administrando un volumen apropiado predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de un rociador, esto puede alcanzarse por ejemplo por medio de una bomba dosificadora rociadora de atomización.

40 La administración en el tracto respiratorio también puede alcanzarse por medio de una formulación en aerosol en la que el principio activo se proporciona en un envase presurizado con un propulsor adecuado. Si los compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticas que los comprenden se administran como aerosoles, por ejemplo como aerosoles nasales o mediante inhalación, esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando un rociador, un nebulizador, una bomba nebulizadora, un aparato de inhalación, un inhalador dosificador o un inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención como un aerosol pueden prepararse mediante procesos bien conocidos para la persona experta en la materia. Para su preparación, por ejemplo, las soluciones o dispersiones de los compuestos de la presente invención en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones salinas adecuadas pueden emplearse usando los aditivos acostumbrados, por ejemplo alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, potenciadores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, disgregantes y otros y, si es apropiado, los propulsores acostumbrados, por ejemplo incluyen dióxido de carbono, CFC, tales como, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano; y similares. El aerosol puede comprender también convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de un fármaco puede controlarse por el suministro de una válvula dosificadora.

50 En formulaciones destinadas a la administración en el tracto respiratorio, incluyendo las formulaciones intranasales, el compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de 10 micrómetros o menos. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización. Cuando se desee, pueden emplearse formulaciones adaptadas para proporcionar la liberación sostenida del principio activo.

55 Como alternativa, los principios activos pueden proporcionarse en la forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente el vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición puede presentarse en una forma de dosis unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o blísteres a partir de los cuales puede administrarse el polvo por medio de un inhalador.

60 Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Así mismo, la forma de

dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sobre, o pastilla para chupar en sí misma o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas en forma envasada.

5 Los comprimidos o cápsulas para la administración oral y los líquidos para la administración intravenosa son las composiciones preferentes.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir dado el caso como sales farmacéuticamente aceptables incluyendo las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos representativos incluyen, pero sin limitación a, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, oxálico, pamóico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y similares. Determinados compuestos de la presente invención que contienen un grupo funcional de un ácido carboxílico pueden existir dado el caso como sales farmacéuticamente aceptables que contienen cationes metálicos no tóxicos farmacéuticamente aceptables y cationes derivados a partir de bases orgánicas. Los metales representativos incluyen, pero sin limitación a, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y similares. En algunas realizaciones el metal farmacéuticamente aceptable es sodio. Las bases orgánicas representativas incluyen, pero sin limitación a, benzatina (*N*¹,*N*²-dibenciletano-1,2-diamina), cloroprocaína (2-(dietilamino)etil 4-(cloroamino)benzoato), colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina ((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-(metilamino)hexano-1,2,3,4,5-pentaol), procaína (2-(dietilamino)etil 4-aminobenzoato), y similares. Determinadas sales farmacéuticamente aceptables se enumeran en Berge, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977).

15 Las sales de adición ácida pueden obtenerse como los productos directos de la síntesis de los compuestos. Como alternativa, puede disolverse la base libre en un disolvente adecuado que contiene el ácido apropiado y la sal aislada por evaporación del disolvente o separando de otro modo la sal y el disolvente. Los compuestos de esta invención pueden formar solvatos con disolventes de bajo peso molecular convencionales usando métodos conocidos para el experto en la materia.

20 Los compuestos de la presente invención pueden convertirse en "profármacos". El término "profármacos" se refiere a compuestos que se han modificado con grupos químicos especiales conocidos en la técnica y que cuando se administran a un individuo estos grupos se someten a biotransformación para proporcionar el compuesto parental. Por lo tanto, puede verse a los profármacos como compuestos de la invención que contienen uno o más grupos protectores no tóxicos usados de un modo transitorio para alterar o eliminar una propiedad del compuesto. En un aspecto general, el enfoque de "profármaco" se utiliza para facilitar la absorción oral. Se proporciona una explicación exhaustiva en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, 14 de las Series de Simposios de la A.C.S.; y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association & Pergamon Press, 1987.

25 Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para producir una composición farmacéutica para la "terapia combinada" que comprenden la mezcla de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de los compuestos divulgadas en el presente documento, junto con al menos un agente farmacéutico conocido tal como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Se observa que cuando se utilizan moduladores del receptor de PGI₂ como principios activos en una composición farmacéutica, estos no se destinan únicamente para su uso en seres humanos, sino también en otros mamíferos no humanos. En efecto, los recientes avances en el área del cuidado veterinario obligan a que se tenga en cuenta la consideración del uso de los agentes activos, tales como los moduladores del receptor de PGI₂, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con PGI-2 en animales de compañía (por ejemplo, gatos, perros, etc.) y animales de granja (por ejemplo, vacas, pollos, peces, etc.) Los expertos habituales en la materia están fácilmente acreditados con el entendimiento de la utilidad de dichos compuestos en dichas disposiciones.

35 HIDRATOS Y SOLVATOS

Se entenderá que cuando se use la expresión sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables haciendo referencia a una fórmula particular en el presente documento, pretende incluir solvatos y/o hidratos de compuestos de la fórmula particular, sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula particular, así como solvatos y/o hidratos de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula particular.

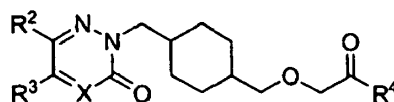
40 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una gran diversidad de formas farmacéuticas orales y parenterales. Será evidente para los expertos en la técnica que las siguientes formas farmacéuticas pueden comprender, como el componente activo, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o como un solvato o hidrato del mismo. Además, diversos hidratos y solvatos de los compuestos de la invención y sus sales encontrarán uso como intermedios en la fabricación de composiciones farmacéuticas. Se conocen bien por los expertos en la técnica procedimientos típicos para preparar e identificar hidratos y solvatos adecuados, además de los mencionados en el presente documento; véase, por ejemplo, páginas 202-209 de K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hidrates, Solvates, and Amorphous Solids", en: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G.

Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1999. Por consiguiente, un aspecto de la presente invención pertenece a hidratos y solvatos de compuestos de Fórmula la y/o sus sales farmacéuticas aceptables, como se describe en el presente documento, que pueden aislarse y caracterizarse mediante métodos conocidos en la técnica, tales como, análisis termogravimétrico (TGA), TGA-espectroscopía de masas, TGA-espectroscopía por infrarrojos, difracción de polvo de rayos X (XRPD), titulación de Karl Fisher, difracción de rayos X de alta resolución, y similares. Existen varias entidades comerciales que proporcionan servicios rápidos y eficientes para identificar solvatos e hidratos de forma rutinaria. Las empresas ejemplares que ofrecen estos servicios incluyen Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Ámsterdam) y Aptuit (Greenwich, CT).

10 PROFÁRMACOS DE LA PRESENTE INVENCION

Los compuestos de Fórmula la pueden administrarse en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para dar un compuesto de la Fórmula la. Los profármacos de la presente invención pueden emplear cualquier estrategia de profármaco conocida en la técnica. Puede usarse un profármaco para alterar o mejorar el perfil físico y/o farmacocinético del precursor y puede formarse cuando el precursor contiene un grupo o sustituyente adecuado que puede derivarse para formar un profármaco. Los ejemplos de profármacos incluyen amidas hidrolizables *in vivo* de un compuesto de la Fórmula la o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de Fórmula II útiles como profármacos para la administración de compuestos de Fórmula la:

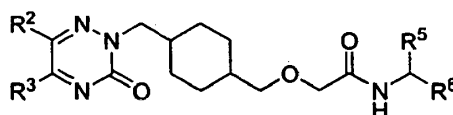


II

en la que:

- 25 cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre: H, alquilo C_1-C_8 , arilo y heteroarilo; en la que dicho alquilo C_1-C_8 , arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , alquiltio C_1-C_8 , arilo, haloalquilo C_1-C_8 y halógeno;
- 30 X se selecciona entre: N y CH.; y
- R^4 es un radical obtenido a partir de cualquier aminoácido natural o sintético, tras la pérdida de un átomo de hidrógeno del grupo α -amino de dicho aminoácido natural o sintético; o
- R^4 es $-NHCH_2CH_2SO_3H$.

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de Fórmula IIa útiles como profármacos para la administración de compuestos de Fórmula la:



IIa

en la que:

- 40 cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre: H, alquilo C_1-C_8 , arilo y heteroarilo; en la que dicho alquilo C_1-C_8 , arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , alquiltio C_1-C_8 , arilo, haloalquilo C_1-C_8 y halógeno;
- 45 R^5 se selecciona entre: H y carboxilo; y
- R^6 se selecciona entre: H y alquilo C_1-C_6 ; en la que alquilo C_1-C_6 está dado el caso sustituido con 4-hidroxifenilo, amino, carboxamida, carboxilo, guanidino, hidroxilo, imidazolilo, indolilo, metiltio, fenilo, pirrolidinilo, sulfo y tiol.

En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre: alquilo C_1-C_8 , arilo y heteroarilo; en el que dicho alquilo C_1-C_8 , arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , alquiltio C_1-C_8 , arilo, haloalquilo C_1-C_8 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^2 es arilo dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C_1-C_8 .

- 55 En algunas realizaciones, R^2 es *p*-tolilo.

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre: H, alquilo C_1-C_8 , arilo y heteroarilo; en el que dicho alquilo C_1-C_8 ,

arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ y halógeno.

En algunas realizaciones, R³ es fenilo.

5 En algunas realizaciones, R⁵ es H; y R⁶ es -CH₂SO₃H.

En algunas realizaciones, R⁵ es carboxilo; y R⁶ es H.

10 En algunas realizaciones: R² es *p*-tolilo; R³ es fenilo; R⁵ es H; y R⁶ es -CH₂SO₃H.

En algunas realizaciones: R² es *p*-tolilo; R³ es fenilo; R⁵ es carboxilo; y R⁶ es H.

Ciertos profármacos de compuestos de la presente invención se describen en los Ejemplos 1.88 y 1.89.

15

OTRAS UTILIDADES

Otro objeto de la presente invención se refiere a compuestos radiomarcados de la presente invención que serán útiles no solamente para radio-imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar el receptor PGI₂ en muestras de tejidos, incluyendo los humanos, y para identificar ligandos del receptor PGI₂ mediante la unión con inhibición de un compuesto radiomarcado. Es un objeto adicional de la presente invención desarrollar ensayos novedosos para el receptor PGI₂ que comprenden dichos compuestos radiomarcados.

20

25 La presente invención incluye compuestos de la presente invención marcados isotópicamente. Los compuestos marcados isotópicamente o radiomarcados son aquellos que son idénticos a los compuestos descritos en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra de forma típica en la naturaleza. Los radionucleidos adecuados que se pueden incorporar a los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, ²H (también escrito como D para deuterio), ³H (también escrito como T para tritio) ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I. El radionucleido que se incorpora a los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de dicho compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos *in vitro* de etiquetado y competición del receptor PGI₂, los compuestos que incorporan ³H, ¹⁴C, ⁸²Br, ¹²⁵I, ¹³¹I o ³⁵S serán generalmente los más útiles. Para aplicaciones de radio-imagen, en general serán más útiles ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br o ⁷⁷Br.

30

35

Se entiende que un compuesto "radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto de Fórmula Ia, Ic, Ie, Ig o Ii que se ha incorporado como al menos un radionucleido; en algunas realizaciones, el radionucleido se selecciona del grupo que consiste en ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S y ⁸²Br.

40

Algunos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención son útiles en ensayos de distribución tisular del compuesto y/o el sustrato. En algunas realizaciones, los isótopos ³H y/o ¹⁴C de estos radionucleidos son útiles en estos estudios. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ²H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o necesidades de dosis reducidas) y, por tanto, se pueden preferir en determinadas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención se pueden preparar por lo general siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los dibujos y ejemplos siguientes, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado por un reactivo no isotópicamente marcado. Otros métodos sintéticos útiles se describen más adelante. Además, deberá entenderse que todos los átomos representados en los compuestos de la invención pueden ser el isótopo más frecuente de dichos átomos o el radioisótopo más raro o un isótopo no radioactivo.

45

50

Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos a compuestos orgánicos que son aplicables a los compuestos de la invención son bien conocidos en la técnica. Estos métodos sintéticos, por ejemplo; incorporan niveles de actividad de tritio a las moléculas diana, son como se indican a continuación:

55

A. Reducción catalítica con gas tritio: Este procedimiento normalmente produce productos con elevada actividad específica y requiere precursores halogenados o no saturados.

B. Reducción con borohidruro de sodio [³H]: Este procedimiento es bastante económico y requiere precursores que contienen grupos funcionales que se puedan reducir tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres, y similares

60

C. Reducción con hidruro de aluminio y litio [³H]: Este procedimiento ofrece productos con prácticamente actividades específicas teóricas. También requiere precursores que contienen grupos funcionales que se puedan reducir tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres, y similares.

65

D. Marcado por exposición a gas tritio: Este procedimiento implica exponer precursores que contienen protones intercambiables a tritio gaseoso en presencia de un catalizador adecuado.

E. *N*-Metilación con yoduro de metilo [³H]: Este procedimiento se utiliza habitualmente para preparar productos de *O*-metilo o *W*-metilo (3H) por tratamiento de precursores adecuados con yoduro de metilo de elevada actividad específica (³H). Por lo general, este método proporciona la mayor actividad específica, tales como por ejemplo, aproximadamente 70-90 Ci/mmol.

5

Los métodos sintéticos para incorporar niveles de actividad de ¹²⁵I en las moléculas diana incluyen:

A. Reacciones de Sandmeyer y similares: Este procedimiento transforma una amina arílica o heteroarílica en una sal de diazonio, tal como una sal de tetrafluoroborato, y posteriormente en el compuesto marcado con ¹²⁵I usando Na¹²⁵I. Un procedimiento representativo se indica por Zhu, G-D. y col. en J. Org. Chem., 2002, 67, 943-948.

10

B. Orto ¹²⁵I-yodación de fenoles: Este procedimiento permite la incorporación de ¹²⁵I en la posición orto de un fenol como se indica por Collier, T. L. y col. en J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999,42, S264-S266.

15

C. Intercambio de bromuro en arilo y heteroarilo con ¹²⁵I: Este método es, por lo general, un procedimiento en dos etapas. La primera etapa es la conversión del bromuro de arilo o heteroarilo en el correspondiente compuesto intermedio de trialquil estaño utilizando, por ejemplo, una reacción catalizada por Pd [es decir Pd(Ph₃P)₄] o a través de un aril o heteroaril litio, en presencia de un haluro de trialquilestaño o de hexaalquilestaño [por ejemplo, (CH₃)₃SnSn(CH₃)₃]. Se indica un procedimiento representativo por Le Bas, M.-D. y col. en J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

20

Un compuesto del receptor de PGI₂ radiomarcado de Fórmula **1a** puede usarse en un ensayo de exploración para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto nuevamente sintetizado o identificado (es decir, compuesto de ensayo) puede evaluarse con respecto a su capacidad para reducir la unión del "compuesto radiomarcado de Fórmula **1a**" al receptor de PGI₂. Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el "compuesto radiomarcado de Fórmula **1a**" con respecto a la unión al receptor de PGI₂ se correlaciona directamente con su actividad.

25

Los compuestos marcados de la presente invención se unen al receptor de PGI₂. En una realización el compuesto marcado tiene una CI₅₀ menor de aproximadamente 500 μM, en otra realización el compuesto marcado tiene una CI₅₀ menor de aproximadamente 100 μM, en aún otra realización el compuesto marcado tiene una CI₅₀ menor de aproximadamente 10 μM, en aún otra realización el compuesto marcado tiene una CI₅₀ menor de aproximadamente 1 μM y en aún otra realización más el inhibidor marcado tiene una CI₅₀ menor de aproximadamente 0,1 μM.

30

Otros usos de los receptores y métodos divulgados se volverán evidentes para los expertos en la materia basándose en, *entre otros*, una revisión de esta divulgación.

35

Tal como se reconocerá, las etapas de los métodos de la presente invención no necesitan realizarse ningún número de veces particular o en ninguna secuencia particular. Los objetos, ventajas y nuevas características adicionales de esta invención se volverán evidentes para los expertos en la materia tras examinar los siguientes ejemplos de los mismos, que pretenden ser ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

40

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de compuestos de la presente invención.

45

Se muestran síntesis ilustradas para compuestos de la presente invención en las figuras 2 a 6 donde los símbolos tienen las mismas definiciones que se usan a lo largo de toda esta divulgación.

Los compuestos de la invención y sus síntesis se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos se proporcionan para definir adicionalmente la invención sin embargo, sin limitar la invención a los detalles de estos ejemplos. Los compuestos descritos en el presente documento, anteriormente y a continuación, se nombran de acuerdo con el software CS ChemDraw Ultra Versión 7.0.1, AutoNom Versión 2.2 o CS ChemDraw Ultra Versión 9.0.7. En ciertos casos se usan nombres comunes y se entiende que estos nombres comunes se reconocerán por los expertos en la técnica.

50

55

Química: Los espectros de resonancia magnética nuclear por protón (¹H RMN) se registraron en un instrumento Bruker Avance-400 equipado con una QNP (Sonda de Núcleo Cuádruple) o una BBI (Inversa de Banda Ancha) y un gradiente z. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) con la señal de disolvente residual usada como referencia. Las abreviaturas de las RMN se usan como se indica a continuación: s = singlete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, t = triplete, td = triplete de dobletes, tt = triplete de tripletes, c = cuadruplete, m = multiplete, s a = singlete ancho, t a = triplete ancho. Las irradiaciones de microondas se realizaron usando un instrumento Smith Synthesizer™ o un Emrys Optimizer™ (Biotage). La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó sobre gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck), la cromatografía de capa fina preparativa (TLC prep.) se realizó en placas de gel de sílice PK6F 60 A 1 mm (Whatman) y la cromatografía en columna se realizó sobre una columna de gel de sílice usando Kieselgel 60,0,063-0,200 mm (Merck). La evaporación se hizo a presión reducida en un evaporador rotatorio Büchi.

65

Espec. LCMS: Bombas de HPLC: LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; Controlador del sistema HPLC: SCL-10A VP, Shimadzu Inc; Detector UV: SPD-10A VP, Shimadzu Inc; Automuestreador: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; Espectrómetro de masas: API 150EX con fuente Turbo Ion Spray, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1.2.

5 **Ejemplo 1.1: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-5-fenil-6-p-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 68) y sal sódica del mismo.**

10 **Etapa A: Preparación de 2-(Hidroxiimino)-2-fenil-1-p-toliletanona.**

10 A una solución de 2-fenil-1-p-toliletanona (5,0 g, 23,78 mmol) en EtOH (475,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota nitrito de *terc*-butilo (5,5 ml, 46,2 mmol) seguido de etóxido sódico (4,07 g, 59,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por
15 cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (5,31 g). LCMS *m/z* = 239,9 [M+H]⁺.

20 **Etapa B: Preparación de 3-(Metiltio)-5-fenil-6-p-tolil-1,2,4-triazina.**

20 A una suspensión de 2-(hidroxiimino)-2-fenil-1-p-toliletanona (1,99 g, 8,32 mmol) en una mezcla 1:1 de MeOH/H₂O (40,0 ml) se le añadió hidrazinacarbotoioamida (1,134 g, 12,44 mmol) seguido de HCl concentrado (0,75 ml, 24,68 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 60 °C durante una noche. Se añadió en porciones más cantidad de hidrazinacarbotoioamida (~3 x 100 mg) y la reacción se agitó a 60 °C hasta que
25 el material de partida se consumió. La reacción se neutralizó con NaHCO₃ saturado. El sólido se retiró por filtración y se aclaró con H₂O. Al sólido se le añadió una solución de carbonato potásico (5,78 g, 41,8 mmol) en H₂O (85 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se puso en un baño de hielo. Se añadió yodometano (0,52 ml, 8,35 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C y después se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la solución se decantó. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂, y la solución se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de
30 color amarillo (1,302 g). LCMS *m/z* = 294,2 [M+H]⁺.

35 **Etapa C: Preparación de 3-(Metilsulfonyl)-5-fenil-6-p-tolil-1,2,4-triazina.**

35 A una solución de 3-(metiltio)-5-fenil-6-p-tolil-1,2,4-triazina (1,302 g, 4,44 mmol) en CH₂Cl₂ (25,0 ml) a 0 °C se le añadió MCPBA (2,06 g, 9,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se interrumpió con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,69 g). LCMS *m/z* = 326,2 [M+H]⁺.
40

45 **Etapa D: Preparación de 5-Fenil-6-p-tolil-1,2,4-triazin-3(2H)-ona.**

45 A una solución de 3-(metilsulfonyl)-5-fenil-6-p-tolil-1,2,4-triazina (98,9 mg, 0,304 mmol) en una mezcla 1:1 de H₂O/THF (6,0 ml) se le añadió hidróxido potásico (109,1 mg, 1,945 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con HCl 1 M y después se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (73,7 mg). LCMS *m/z* = 264,1 [M+H]⁺.
50

55 **Etapa E: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-5-fenil-6-p-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético y sal sódica del mismo.**

55 En un vial de reacción se puso una mezcla de 5-fenil-6-p-tolil-1,2,4-triazin-3(2H)-ona (352,7 mg, 1,340 mmol) e hidruro sódico (58,3 mg, 1,458 mmol) en DMF (3,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se añadió una solución de 2-(((1s,4s)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo (549,0 mg, 1,331 mmol) en DMF (6,0 ml). La mezcla se calentó a 45 °C. Tras la realización de la reacción, la mezcla se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al material purificado anterior se le añadió HCl 4 M (1,0 ml) en 1,4-dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron cinco gotas de una solución al 10 % de NaOH y la mezcla se extrajo con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC para dar el ácido libre del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (289,1 mg). El ácido libre se disolvió en acetonitrilo, se añadió hidróxido sódico acuoso 1 N (0,646 ml, 0,646 mmol) y la mezcla se liofilizó para proporcionar la sal sódica del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (304,8 mg). LCMS *m/z* = 448,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34-1,54 (m, 7H), 1,67-1,79 (m, 2H),
65

2,12-2,22 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 3,36 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,09 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,14 (s, 4H), 7,25-7,34 (m, 4H), 7,36-7,42 (m, 1H).

Ejemplo 1.2: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-5,6-di-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 43).

En un vial de reacción se puso una mezcla de 5,6-di-*p*-tolil-1,2,4-triazin-3(2*H*)-ona (73,3 mg, 0,264 mmol) e hidruro sódico (13,8 mg, 0,345 mmol) en THF (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió una solución de 2-(((1s,4s)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (101,3 mg, 0,246 mmol) en THF (1,5 ml). A la mezcla de reacción se le añadió DMF (1,0 ml) y se calentó a 50 °C durante 45 h. Tras la finalización, la reacción se interrumpió con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar un aceite de color amarillo. A este aceite se le añadió HCl 4 M (0,50 ml, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Tras la realización de la reacción, se añadió una solución al 10 % de NaOH (6 gotas) y la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (35,0 mg). LCMS $m/z = 462,3$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36-1,54 (m, 7H), 1,68-1,79 (m, 2H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,29-2,32 (m, 6H), 3,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,14-7,18 (m, 6H), 7,28-7,31 (m, 2H).

Ejemplo 1.3: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-5,6-difenil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 48).

A partir de 5,6-difenil-1,2,4-triazin-3(2*H*)-ona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa E. LCMS $m/z = 434,4$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,39-1,54 (m, 7H), 1,69-1,80 (m, 2H), 2,14-2,23 (m, 1H), 3,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,24-7,49 (m, 10H).

Ejemplo 1.4: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((5,6-Bis(4-fluorofenil)-3-oxo-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 49).

A partir de 5,6-bis(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3(2*H*)-ona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa E para dar un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,39-1,55 (m, 7H), 1,69-1,80 (m, 2H), 2,13-2,21 (m, 1H), 3,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,09 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,17-7,25 (m, 4H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 2H).

Ejemplo 1.5: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-(4-Fluorofenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 64).

A partir de 1-(4-fluorofenil)-2-feniletanona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1 para dar un sólido de color amarillo. LCMS $m/z = 452,3$ [M+H]⁺; LCMS $m/z = 452,3$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38-1,55 (m, 7H), 1,70-1,80 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 1H), 3,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,15-7,50 (m, 9H).

Ejemplo 1.6: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-Clorofenil)-3-oxo-6-fenil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 67).

A partir de 2-(3-clorofenil)-1-feniletanona; el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1 para dar un sólido de color amarillo. LCMS $m/z = 468,4$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38-1,55 (m, 7H), 1,70-1,80 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 1H), 3,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,11 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,25-7,54 (m, 9H).

Ejemplo 1.7: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-(4-Metoxifenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 69).

A partir de 1-(4-metoxifenil)-2-feniletanona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1 para dar un sólido de color amarillo. LCMS $m/z = 464,5$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40-1,54 (m, 7H), 1,68-1,80 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 1H), 3,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,09 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,86-7,81 (m, 9H).

Ejemplo 1.8: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-Metoxifenil)-3-oxo-6-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 70).

5 A partir de 2-(3-metoxifenil)-1-feniletanona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1 para dar un sólido de color amarillo. LCMS $m/z = 464,3$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,39-1,54 (m, 7H), 1,70-1,80 (m, 2H), 2,15-2,22 (m, 1H), 3,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,91-7,03 (m, 3H), 7,22-7,41 (m, 6H).

Ejemplo 1.9: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-(2-Fluoro-4-metilfenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 71).

15 A partir de 1-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-feniletanona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1 para dar un sólido de color amarillo. LCMS $m/z = 466,3$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36-1,54 (m, 7H), 1,69-1,80 (m, 2H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,32-7,49 (m, 6H).

Ejemplo 1.10: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-(4-Clorofenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 72).

20 A partir de 1-(4-clorofenil)-2-feniletanona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1 para dar un sólido de color amarillo. LCMS $m/z = 468,5$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38-1,54 (m, 7H), 1,70-1,80 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 1H), 3,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,35-7,50 (m, 7H).

Ejemplo 1.11: Preparación de ácido 2-(((1r,4r)-4-((6-(2-Fluoro-4-metilfenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 75).

30 Un vial de reacción se cargó con 6-(2-fluoro-4-metilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazin-3(2H)-ona (del Ejemplo 1.9) (102,9 mg, 0,366 mmol), carbonato de cesio (133,8 mg, 0,411 mmol) y 2-(((1r,4r)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (152,3 mg, 0,369 mmol) en DMF (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. Tras la finalización, la reacción se interrumpió con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-(((1r,4r)-4-((6-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo en forma de un aceite incoloro (108,5 mg). A éste se le añadió HCl 4 M (2,0 ml, 8,0 mmol) en 1,4-dioxano a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante una noche y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo, se filtró y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (66,7 mg). LCMS $m/z = 466,5$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,86-0,99 (m, 2H), 1,01-1,13 (m, 2H), 1,45-1,58 (m, 1H), 1,69-1,80 (m, 4H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,99 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32-7,49 (m, 6H).

Ejemplo 1.12: Preparación de ácido 2-(((1r,4r)-4-((3-Oxo-5-fenil-6-*p*-tolil)-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 76).

45 A partir de 5-fenil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-3(2H)-ona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.11 para dar un sólido de color amarillo. LCMS $m/z = 448,3$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,86-0,99 (m, 2H), 1,02-1,14 (m, 2H), 1,46-1,58 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 4H), 1,85-1,98 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 3,255 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,99 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,15 (s, 4H), 7,26-7,49 (m, 5H).

Ejemplo 1.13: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-Fluorofenil)-3-oxo-6-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 74).**Etapas A: Preparación de 2-(3-Fluorofenil)-2-(hidroxiimino)-1-feniletanona.**

55 A partir de 2-(3-fluorofenil)-1-feniletanona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa A para dar un sólido de color amarillo. LCMS $m/z = 244,2$ $[M+H]^+$.

Etapas B: Preparación de 5-(3-Fluorofenil)-3-(metiltio)-6-fenil-1,2,4-triazina.

60 A partir de 2-(3-fluorofenil)-2-(hidroxiimino)-1-feniletanona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa B para dar un sólido de color amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,72 (s, 3H), 7,45-7,50 (m, 3H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,24-7,36 (m, 3H).

Etapa C: Preparación de 5-(3-Fluorofenil)-3-(metilsulfonyl)-6-fenil-1,2,4-triazina.

5 A partir de 5-(3-fluorofenil)-3-(metiltio)-6-fenil-1,2,4-triazina, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa C para dar un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,61 (s, 3H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,44-7,51 (m, 3H), 7,33-7,43 (m, 3H).

Etapa D: Preparación de 5-(3-Fluorofenil)-6-fenil-1,2,4-triazin-3(2H)-ona.

10 A partir de 5-(3-fluorofenil)-3-(metilsulfonyl)-6-fenil-1,2,4-triazina, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa D para dar un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,11-7,24 (m, 3H), 7,31-7,43 (m, 4H), 7,25-7,31 (m, 2H), 13,60 (s, 1H).

Etapa E: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-Fluorofenil)-3-oxo-6-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.

15 A una solución de 5-(3-fluorofenil)-6-fenil-1,2,4-triazin-3(2H)-ona (0,267 g, 1 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (0,342 g, 1,05 mmol). La reacción se agitó durante 15 min. Se añadió una solución de 2-(((1s,4s)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (0,413 g, 1,000 mmol) en DMF (5 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,365 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48 (s, 9H), 1,52 (dd, *J* = 6,32,4,80 Hz, 1H), 1,55-1,66 (m, 6H), 1,83-1,93 (m, 2H), 2,35 (s a, 1H), 3,45 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H), 7,09-7,17 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 3H), 7,32-7,45 (m, 3H).

Etapa F: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-6-fenil-5-*m*-fluoro-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

30 A una solución de 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-fluorofenil)-3-oxo-6-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (0,365 g, 0,719 mmol) en dioxano (3,60 ml) se le añadió HCl 4 N (2,88 ml, 11,51 mmol). La reacción se agitó durante una noche y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,299 g) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS *m/z* = 453,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34-1,55 (m, 6H), 1,69-1,80 (m, 2H), 2,18 (s a, 1H), 3,23-3,28 (m, 1H), 3,40 (d, *J* = 6,82 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,11 (d, *J* = 7,33 Hz, 2H), 7,13-7,22 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 3H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 3H), 12,52 (s, 1H).

Ejemplo 1.14: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-5-*m*-tolil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 80).**Etapa A: Preparación de 3-Oxo-2-*m*-tolil-3-*p*-tolilpropanoato de etilo.**

40 A una solución enfriada (-78 °C) de 2-*m*-tolilacetato de etilo (1,697 g, 9,52 mmol) en THF (10,58 ml) se le añadió LiHMDS (9,52 ml, 9,52 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos y se añadió lentamente cloruro de 4-metilbenzoílo (1,546 g, 10 mmol) en THF (21,16 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con AcOH, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,213 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,24 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,15-4,28 (m, 2H), 5,54 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,07 Hz, 1H), 7,16-7,25 (m, 5H), 7,85 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H).

Etapa B: Preparación de 2-*m*-Tolil-1-*p*-toliletanona.

55 A 3-oxo-2-*m*-tolil-3-*p*-tolilpropanoato de etilo (2,213 g, 7,47 mmol) se le añadió una solución acuosa de HCl (8,96 ml, 112 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,174 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31-2,32 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 7,00-7,09 (m, 3H), 7,20 (t, *J* = 7,45 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 8,34 Hz, 2H).

Etapa C: Preparación de 2-(Hidroxiimino)-2-*m*-tolil-1-*p*-toliletanona.

60 A partir de 2-*m*-tolil-1-*p*-toliletanona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa A para dar un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,32 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 3H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 12,28 (s, 1H).

Etapas D: Preparación de 3-(Metiltio)-5-*m*-tolil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazina.

5 A partir de 2-(hidroxiimino)-2-*m*-tolil-1-*p*-toliletanona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa B para dar un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,27 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 7,15-7,23 (m, 4H), 7,23-7,31 (m, 1H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H).

Etapas E: Preparación de 3-(Metilsulfonyl)-5-*m*-tolil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazina.

10 A partir de 3-(metiltio)-5-*m*-tolil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazina, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa C para dar un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,30 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 7,22-7,31 (m, 4H), 7,34 (t, *J* = 7,45 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 7,48-7,53 (m, 1H).

15 Etapas F: Preparación de 5-*m*-Tolil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-3(2*H*)-ona.

20 A partir de 3-(metilsulfonyl)-5-*m*-tolil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazina, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa D para dar un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,26 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 7,04 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,14 (s, 3H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 2H), 13,45 (s, 1H).

Etapas G: Preparación de 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3-Oxo-5-*m*-tolil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.

25 A partir de 5-*m*-tolil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-3(2*H*)-ona y 2-(((1*s*,4*s*)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.13, Etapa E para dar un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44-1,52 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,52-1,65 (m, 6H), 1,76-1,92 (m, *J* = 3,28 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,45 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,21 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H), 7,04-7,20 (m, 6H), 7,23 (dd, *J* = 6,82, 2,53 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H).

30 Etapas H: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Oxo-6-fenil-5-*m*-fluoro-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

35 A partir de 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3-oxo-5-*m*-tolil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.13, Etapa F para dar un sólido de color amarillo. LCMS *m/z* = 462,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31-1,54 (m, 8H), 1,74 (s, 1H), 2,17 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,39 (d, *J* = 6,82 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,09 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,13-7,16 (m, 3H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H).

40 Ejemplo 1.15: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Oxo-6-fenil-5-*m*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 81).**45 Etapas A: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Oxo-6-fenil-5-*m*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.**

50 A partir de 6-fenil-5-*m*-tolil-1,2,4-triazin-3(2*H*)-ona y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.13, Etapa E para dar un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,86-1,01 (m, 2H), 1,01-1,13 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,46-1,59 (m, 1H), 1,75 (d, *J* = 10,48 Hz, 4H), 1,87-1,96 (m, *J* = 3,54 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,25 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,99 (d, *J* = 7,20 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 4H), 7,31-7,42 (m, 3H).

55 Etapas B: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Oxo-6-fenil-5-*m*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

60 A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-oxo-6-fenil-5-*m*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.13, Etapa F para dar un sólido de color amarillo. LCMS *m/z* = 448,5 [M+H]⁺; ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84-0,99 (m, 2H), 1,01-1,15 (m, 2H), 1,45-1,59 (m, *J* = 8,34, 3,28 Hz, 1H), 1,71-1,80 (m, 4H), 1,85-2,00 (m, *J* = 8,08, 4,55 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,26 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,99 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 4H), 7,31-7,43 (m, 3H), 12,48 (s, 1H).

Ejemplo 1.16: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((5-(3-Fluorofenil)-3-oxo-6-fenil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 82).

Etapas A: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((5-(3-Fluorofenil)-3-oxo-6-fenil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.

A partir de 5-(3-fluorofenil)-6-fenil-1,2,4-triazin-3(2*H*)-ona y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.13, Etapa E para dar un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,93 (c, *J* = 12,00 Hz, 2H), 1,02-1,14 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,46-1,59 (m, 1H), 1,76 (d, *J* = 10,99 Hz, 4H), 1,86-1,98 (m, 1H), 3,25 (d, *J* = 6,19 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,00 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,34-7,43 (m, 4H).

Etapas B: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Oxo-6-fenil-5-*m*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((5-(3-fluorofenil)-3-oxo-6-fenil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.13, Etapa F para dar un sólido de color amarillo. LCMS *m/z* = 452,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84-1,00 (m, 2H), 1,02-1,15 (m, 2H), 1,41-1,59 (m, 1H), 1,71-1,82 (m, 4H), 1,86-2,00 (m, *J* = 6,32 Hz, 1H), 3,26 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,00 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 3H), 7,32-7,44 (m, 4H), 12,50 (s, 1H).

Ejemplo 1.17: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Oxo-5-*m*-tolil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 83).

Etapas A: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Oxo-5-*m*-tolil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.

A partir de 5-*m*-tolil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-3(2*H*)-ona y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.13, Etapa E para dar un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,93-1,06 (m, 2H), 1,09-1,22 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,56-1,69 (m, 1H), 1,74-1,92 (m, *J* = 28,04, 10,61 Hz, 4H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2:36 (s, 3H), 3,32 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,10 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 3H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H).

Etapas B: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Oxo-6-fenil-5-*m*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-oxo-5-*m*-tolil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.13, Etapa F para dar un sólido de color amarillo. LCMS *m/z* = 462,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84-1,00 (m, 2H), 1,01-1,14 (m, 2H), 1,46-1,58 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 4H), 1,85-1,98 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,25 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,98 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,12-7,18 (m, 4H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H).

Ejemplo 1.18: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3-Oxo-6-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 84).

Etapas A: Preparación de 3-Oxo-3-fenil-2-(tiofen-2-il)propanoato de etilo.

A partir de cloruro de benzoilo y 2-(tiofeno-2-il)acetato de etilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.14, Etapa A para dar un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,22 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H), 4,16-4,26 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,03 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 5,18, 1,14 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,71 Hz, 2H), 7,57 (t, *J* = 7,33 Hz, 1H), 7,98-8,02 (m, 2H).

Etapas B: Preparación de 1-Fenil-2-(tiofen-2-il)etanona.

A partir de 3-oxo-3-fenil-2-(tiofen-2-il)propanoato de etilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.14, Etapa B para dar un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,48 (s, 2H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 5,05 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,71 Hz, 2H), 7,52-7,60 (m, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,34 Hz, 2H).

Etapas C: Preparación de 2-(Hidroxiimino)-1-fenil-2-(tiofen-2-il)etanona.

A partir de 1-fenil-2-(tiofen-2-il)etanona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa A para dar un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,17 (dd, *J* = 5,18, 3,92 Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 3H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,86 (dd, *J* = 5,18, 1,14 Hz, 1H), 7,88-7,92 (m,

2H), 13,00 (s, 1H).

Etapla D: Preparación de 2-(Hidroxiimino)-1-fenil-2-(tiofen-2-il)etanona.

5 A partir de 2-(hidroxiimino)-1-fenil-2-(tiofen-2-il)etanona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa B para dar un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,70 (s, 3H), 6,91 (*dd*; *J* = 3,92, 1,14 Hz, 1H), 7,04 (*dd*, *J* = 5,05, 3,79 Hz, 1H), 7:52-7,64 (m, 5H), 7,90 (*dd*, *J* = 4,93, 1,14 Hz, 1H).

10 **Etapla E: Preparación de 3-(Metilsulfonil)-6-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-triazina.**

A partir de 2-(hidroxiimino)-1-fenil-2-(tiofen-2-il)etanona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa C para dar un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,58 (s, 3H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,56-7,77 (m, 5H), 8,02 (*dd*, *J* = 4,74, 1,33 Hz, 1H).

15

Etapla F: Preparación de 6-Fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-triazin-3(2H)-ona.

20 A partir de 3-(metilsulfonil)-6-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-triazina, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa D para dar un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,67 (*dd*, *J* = 4,04, 1,01 Hz, 1H), 7,00 (*dd*, *J* = 5,05, 4,04 Hz, 1H), 7,47-7,59 (m, 5H), 7,91 (*dd*, *J* = 5,05, 1,01 Hz, 1H), 13,32 (s, 1H).

Etapla G: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-6-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo

25

A partir de 6-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-triazin-3(2H)-ona y 2-(((1s,4s)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.13, Etapa E para dar un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41-1,46 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,49-1,54 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,81-1,93 (m, *J* = 6,57, 3,79 Hz, 1H), 2,25-2,33 (m, *J* = 6,44, 3,41 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 6,82 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,17 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H), 6,87-6,90 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 4H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,56 (*dd*, *J* = 5,05, 1,01 Hz, 1H).

30

Etapla H: Preparación de ácido *tert*-butil 2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-6-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

35

A partir de 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-6-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.13, Etapa F para dar un sólido de color amarillo. LCMS *m/z* = 440,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33-1,52 (m, 8H), 1,67-1,78 (m, *J* = 10,11, 10,11 Hz, 1H), 2,07-2,18 (m, *J* = 3,03 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,04 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H), 6,69 (*dd*, *J* = 3,79, 1,01 Hz, 1H), 7,00 (*dd*, *J* = 5,05, 3,79 Hz, 1H), 7,50-7,60 (m, 5H), 7,91 (*dd*, *J* = 5,05, 1,01 Hz, 1H).

40

Ejemplo 1.19: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-Cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 31).

45

Etapla A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((4-Bromo-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.

50

A una solución de 5-bromo-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (1,522 g, 6,06 mmol) en DMF (90 ml) se le añadió 2-(((1s,4s)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (2,50 g, 6,06 mmol), 2-metilpropan-2-olato de potasio (1,360 g, 12,12 mmol) y 18-corona-6 (0,320 g, 1,212 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 16 h, se interrumpió con agua (40 ml), se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml) y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color pardo. El aceite de color pardo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,346 g). LCMS *m/z* = 491,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm, 1,37-1,64 (m, 17H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,23 (s, 1H), 3,42 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,17 (d, *J* = 7,71 Hz, 2H), 7,44-7,49 (m, 4H), 7,50-7,55 (m, 2H).

55

Etapla B: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((3-Cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.

60

Un vial se cargó con ácido 3-cloro-2-fluorofenilborónico (10,64 mg, 0,061 mmol), 2-(((1s,4s)-4-((4-bromo-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (30,0 mg, 0,061 mmol), Na₂CO₃ acuoso (2 M, 0,061 ml, 0,122 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (2,12 mg, 0,002 mmol) en una mezcla de EtOH (1 ml) y benceno (3 ml). La reacción se calentó por irradiación de microondas a 130 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la fase orgánica se retiró. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se

65

secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color blanco. Este sólido de color blanco se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (0,033 g). LCMS $m/z = 541,3$ [M+H]⁺.

5 **Etapla C: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.**

10 A una solución de 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo (0,033 g, 0,061 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,152 ml, 0,610 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h y se concentró para dar un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (0,012 g). LCMS $m/z = 485,5$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43-1,65 (m, 8H), 1,78-1,94 (m, 1H), 2,34 (s a, 1H), 3,52 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,28 (d, J = 7,71 Hz, 2H), 7,03-7,12 (m, 3H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 1H).

15 **Ejemplo 1.20: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-Metiltiofen-2-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 45).**

20 **Etapla A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-Metiltiofen-2-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.**

A partir de ácido 5-metiltiofen-2-ilborónico y 2-(((1s,4s)-4-((4-bromo-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa B, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 509,5$ [M+H]⁺.

25 **Etapla B: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-Metiltiofen-2-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.**

30 A partir de 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-metiltiofen-2-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa C, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 453,3$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,39-1,62 (m, 8H), 1,73-1,91 (m, 1H), 2,28 (s a, 1H), 2,43 (s, 3H), 3,50 (d, J = 6,95 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,22 (d, J = 7,71 Hz, 2H), 6,54-6,59 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,29-7,48 (m, 5H).

35 **Ejemplo 1.21: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-Metiltiofen-2-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 50).**

40 **Etapla A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-Metiltiofen-2-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.**

A partir de ácido 4-metiltiofen-2-ilborónico y 2-(((1s,4s)-4-((4-bromo-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa B, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 509,4$ [M+H]⁺.

45 **Etapla B: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-Metiltiofen-2-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.**

50 A partir de 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-metiltiofen-2-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa C, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 453,2$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.22: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(Z-Metilpiridin-4-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 51).

55 **Etapla A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-Metilpiridin-4-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.**

60 A partir de ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico y 2-(((1s,4s)-4-((4-bromo-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa B, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 504,4$ [M+H]⁺.

Etapla B: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-Metilpiridin-4-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

65 A partir de 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-metilpiridin-4-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa

C, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 448,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.23: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-Difluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 8).

5 **Etapas A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-Difluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.**

10 A partir de ácido 2,3-difluorofenilborónico y 2-(((1s,4s)-4-((4-bromo-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa B, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 525,7$ $[M+H]^+$.

15 **Etapas B: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-Difluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.**

20 A partir de 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-difluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa C, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 469,5$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,42-1,67 (m, 8H), 1,77-1,93 (m, 1H), 2,34 (s a, 1H), 3,52 (d, $J = 6,95$ Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,31 (d, $J = 7,58$ Hz, 2H), 6,92-7,01 (m, 1H), 7,07-7,14 (m, 1H), 7,14-7,30 (m, 6H), 7,30-7,37 (m, 1H).

Ejemplo 1.24: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-Fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 54).

25 **Etapas A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-Fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.**

30 A partir de ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y 2-(((1s,4s)-4-((4-bromo-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa B, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 508,3$ $[M+H]^+$.

Etapas B: Preparación de ácido -(((1s,4s)-4-((4-(2-Fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

35 A partir de 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa C, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 452,3$ $[M+H]^+$

40 **Ejemplo 1.25: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 55).**

Etapas A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((4-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.

45 A partir de ácido 6-fluoropiridin-3-ilborónico y 2-(((1s,4s)-4-((4-bromo-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa B, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 508,2$ $[M+H]^+$.

50 **Etapas B: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.**

55 A partir de 2-(((1s,4s)-4-((4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa C, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 452,3$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,42-1,67 (m, 8H), 1,77-1,93 (m, 1H), 2,33 (s a, 1H), 3,52 (d, $J = 6,95$ Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,30 (d, $J = 7,58$ Hz, 2H), 6,88 (dd, $J = 8,46, 2,78$ Hz, 1H), 7,12-7,23 (m, 3H), 7,28-7,41 (m, 3H), 7,46-7,54 (m, 1H), 8,08 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H).

Ejemplo 1.26: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-Cloropiridin-4-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclobexil)metoxi)acético (Compuesto 56).

60 **Etapas A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-Cloropiridin-4-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.**

65 A partir de ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico y 2-(((1s,4s)-4-((4-bromo-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa B, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 524,7, 526,6$ $[M+H]^+$.

Etapla B: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-Cloropiridin-4-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A partir de 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-cloropiridin-4-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa C, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 468,4, 470,5 [M+H]^+$.

Ejemplo 1.27: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-Fluoropiridin-4-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 59).**Etapla A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-Fluoropiridin-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.**

A partir de ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico y 2-(((1s,4s)-4-((4-bromo-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa B, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 508,4 [M+H]^+$.

Etapla B: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-Fluoropiridin-4-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A partir de 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa C, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 452,3 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,42-1,65 (m, 8H), 1,76-1,94 (m, 1H), 2,32 (s a, 1H), 3,51 (d, $J = 6,95$ Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,26 (d, $J = 7,58$ Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,89-6,93 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,25-7,40 (m, 3H), 8,16 (d, $J = 5,05$ Hz, 1H).

Ejemplo 1.28: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-Metilpiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 60).**Etapla A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-Metilpiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.**

A partir de ácido 5-metilpiridin-3-ilborónico y 2-(((1s,4s)-4-((4-bromo-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa B, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 504,5 [M+H]^+$.

Etapla B: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-Metilpiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A partir de 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-metilpiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa C, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 448,3 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,42-1,65 (m, 8H), 1,78-1,94 (m, 1H), 2,29 (s a, 1H), 2,44 (s a, 3H), 3,51 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,30 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 7,10-7,17 (m, 3H), 7,29-7,42 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,60 (s, 1H).

Ejemplo 1.29: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-Cloropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 66).**Etapla A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-Cloropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.**

A partir de ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico y 2-(((1s,4s)-4-((4-bromo-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa B, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 524,7 [M+H]^+$.

Etapla B: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-Cloropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A partir de 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-cloropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.19, Etapa C, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 468,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 1.30: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-6-fenil-5-*m*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 73).**Etapa A: Preparación de 2-(Hidroxiimino)-1-fenil-2-*m*-toliletanona.**

A partir de 1-fenil-2-*m*-toliletanona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa A para dar un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,28-2,40 (m, 3H), 3,49 (d, *J* = 5,05 Hz, 1H), 7,19-7,27 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,55-7,65 (m, 1H), 7,94-7,99 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 8,06 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 3-(Metiltio)-6-fenil-5-*m*-tolil-1,2,4-triazina.

A partir de 2-(hidroxiimino)-1-fenil-2-*m*-toliletanona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa B para dar un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,25 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 7,15-7,31 (m, 3H), 7,35-7,52 (m, 6H).

Etapa C: Preparación de 3-(Metilsulfonyl)-6-fenil-5-*m*-tolil-1,2,4-triazina.

A partir de 3-(metiltio)-6-fenil-5-*m*-tolil-1,2,4-triazina, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa C en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,28 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,50-7,61 (m, 3H), 7,86-7,91 (m, 1H).

Etapa D: Preparación de 6-Fenil-5-*m*-tolil-1,2,4-triazin-3(2*H*)-ona.

A partir de 3-(metilsulfonyl)-6-fenil-5-*m*-tolil-1,2,4-triazina, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa D en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,24 (s, 3H), 7,06 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,23-7,30 (m, 4H), 7,30-7,41 (m, 3H), 13,52 (s, 1H).

Etapa E: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-6-fenil-5-*m*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A partir de 2-(((1s,4s)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo y 6-fenil-5-*m*-tolil-1,2,4-triazin-3(2*H*)-ona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa E para dar un aceite de color amarillo. LCMS *m/z* = 448,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,37-1,53 (m, 6H), 1,68-1,80 (m, 2H), 2,13-2,21 (m, *J* = 3,79 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,23-3,27 (m, 1H), 3,40 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,10 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,23-7,30 (m, 4H), 7,31-7,41 (m, 3H), 12,50 (s, 1H).

Ejemplo 1.31: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-(Tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *t*-butilo.**Etapa A: Preparación de Ciclohexano-1,4-dicarboxilato de (1s,4s)-dietilo.**

A una solución de ácido (1s,4s)-ciclohexano-1,4-dicarboxílico (25 g, 145 mmol) en etanol (150 ml) se le añadió H₂SO₄ concentrado (1 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y NaHCO₃ saturado, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (30,5 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,25 (t, *J* = 7,14 Hz, 6H), 1,64-1,70 (m, 4H), 1,87-1,92 (m, 4H), 2,44-2,46 (m, 2H), 4,11-4,46 (cuadruplete, *J* = 7,12 Hz, 4H).

Etapa B: Preparación de (1s,4s)-Ciclohexano-1,4-diildimetanol.

A una solución de ciclohexano-1,4-dicarboxilato de (1s,4s)-dietilo (13,0 g, 56,9 mmol) en THF (500 ml) se le añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (4,54 g, 120 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h y se inactivó con agua fría, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (8,2 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27-1,42 (m, 8H), 1,46-1,54 (m, 2H), 3,26-3,31 (m, 4H), 4,27-4,30 (t, *J* = 5,31 Hz, 2H).

Etapa C: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-(Hidroximetil)ciclohexil)metoxi) acetato de *tert*-butilo.

A una solución de (1s,4s)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (18,2 g, 126 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadieron NaOH (acuoso al 50 %, 60 ml) y yoduro de tetrabutilamonio (2,331 g, 6,31 mmol) seguido de 2-bromoacetato de *tert*-butilo (20,50 ml, 139 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con acetato de etilo y agua. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se

purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (13,5 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,35-1,47 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,50-1,60 (m, 4H), 1,63-1,74 (m, 1H), 1,79-1,92 (m, 1H), 3,42 (d, *J* = 6,95 Hz, 2H), 3,55 (d, *J* = 6,82 Hz, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,94 (s, 2H).

5 Etapa D: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-(Tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.

A una solución de 2-(((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo (12,0 g, 46,4 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadieron trietilamina (4,70 g, 46,4 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,567 g, 4,64 mmol) seguido de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (8,86 g, 46,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró y el residuo se extrajo con EtOAc/H₂O. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un líquido de pálido (9,5 g). LCMS *m/z* = 413,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28-1,43 (m, 4H), 1,46-1,48 (m, 9H), 1,49-1,56 (m, 4H), 1,76-1,91 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,36 (d, *J* = 6,95 Hz, 2H), 3,92 (d, *J* = 7,05 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,46 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,34 Hz, 2H).

15

Ejemplo 1.32: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-(Tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.

Etapa A: Preparación de (1s,4s)-Ciclohexano-1,4-diildimetanol.

20 A una solución de ácido (1s,4s)-ciclohexano-1,4-dicarboxílico (8,617 g, 50,0 mmol) en THF (50,0 ml) a 0 °C se le añadió LAH (100 ml, 200 mmol) mediante una cánula. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Después de 24 h, la reacción se interrumpió con H₂O (7,6 ml), NaOH al 10 % (15,2 ml) y seguido de más cantidad de H₂O (22,8 ml). El precipitado formado se filtró y se aclaró con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,91 g).

25

Etapa B: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de ((1s,4s)-4-(Hidroximetil)ciclohexil)metilo.

30 A una solución de (1s,4s)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (5,91 g, 41,0 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) se le añadieron cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (7,80 g, 40,9 mmol) y trietilamina (7,75 ml, 55,6 mmol) seguido de DMAP (0,246 g, 2,014 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Tras la finalización, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,30 g). LCMS *m/z* = 299,4.

35

Etapa C: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-(Tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.

40 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de ((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo (5,30 g, 17,76 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadió diacetoxi-rodio (472,4 mg, 1,069 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se puso en un baño de hielo. A la mezcla de reacción a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de 2-diazoacetato de *terc*-butilo (4,0 g, 28,1 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 48 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® que se aclaró con CH₂Cl₂ y el filtrado combinado y los aclarados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,659 g).

45

Ejemplo 1.33: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-4-fenil-3-(tiofen-3-il)piridazin-1(6H-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 61).

50 Etapa A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((3-Cloro-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.

55 A una solución de 6-cloro-5-fenilpiridazin-3(2H)-ona (0,480 g, 2,323 mmol), en DMF (34 ml) se le añadieron 2-(((1s,4s)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo (0,958 g, 2,323 mmol), 2-metilpropan-2-olato potásico (0,521 g, 4,650 mmol) y 18-corona-6 (0,123 g, 0,465 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml) y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color pardo. Este aceite de color pardo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,346 g). LCMS *m/z* = 447,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,38-1,66 (m, 17H), 1,82-1,93 (m, 1H), 2,24 (s a, 1H), 3,45 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 7,71 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,40-7,53 (m, 5H).

60

Etapa B: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-4-fenil-3-(tiofen-3-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.

5 Un vial se cargó con ácido tiofen-3-ilborónico (31,0 mg, 0,246 mmol), 2-(((1s,4s)-4-((3-cloro-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (100 mg, 0,224 mmol), Na₂CO₃ acuoso (solución 2 M, 0,224 ml, 0,447 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (7,76 mg, 0,007 mmol) en una mezcla de EtOH (1 ml) y benceno (3 ml). La reacción se calentó en irradiación por microondas a 130 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa orgánica se retiró. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (0,037 g). LCMS *m/z* = 495,4 [M+H]⁺.

Etapa C: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-4-fenil-3-(tiofen-3-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

15 A una solución de 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-4-fenil-3-(tiofen-3-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (0,037 g, 0,074 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,186 ml, 0,744 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h y se evaporó para dar un aceite de color amarillo. Este aceite de color amarillo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,025 g). LCMS *m/z* = 439,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42-1,67 (m, 8H), 1,76-1,93 (m, 1H), 2,32 (s a, 1H), 3,52 (d, J = 6,95 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,25 (d, J = 7,58 Hz, 2H), 6,91-7,01 (m, 3H), 7,14-7,23 (m, 3H), 7,31-7,46 (m, 3H).

Ejemplo 1.34: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-4-fenil-3-(piridin-4-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 57).

Etapa A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-4-fenil-3-(piridin-4-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.

25 A partir de ácido piridin-4-ilborónico y 2-(((1s,4s)-4-((3-cloro-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.33, Etapa B, para dar un sólido de color blanco. LCMS *m/z* = 490,5 [M+H]⁺.

Etapa B: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-4-fenil-3-(piridin-4-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

35 A partir de 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-4-fenil-3-(piridin-4-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.33, Etapa C, para dar un sólido de color blanco. LCMS *m/z* = 434,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.35: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-4-fenil-3-(piridin-3-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 42).

Etapa A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-4-fenil-3-(piridin-3-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.

45 A partir de ácido piridin-3-ilborónico y 2-(((1s,4s)-4-((3-cloro-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.33, Etapa B, para dar un sólido de color blanco. LCMS *m/z* = 490,5 [M+H]⁺.

Etapa B: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-4-fenil-3-(piridin-3-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

50 A partir de 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-4-fenil-3-(piridin-3-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.33, Etapa C, para dar un sólido de color blanco. LCMS *m/z* = 434,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.36: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-4-fenil-3-(tiofen-2-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 58).

Etapa A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-4-fenil-3-(tiofen-2-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.

60 A partir de ácido tiofen-2-ilborónico y 2-(((1s,4s)-4-((3-cloro-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1-33, Etapa B, para dar un sólido de color blanco. LCMS *m/z* = 495,5 [M+H]⁺.

65

Etapa B: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-4-fenil-3-(tiofen-2-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

5 A partir de 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-4-fenil-3-(tiofen-2-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.33, Etapa B, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 439,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.37: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(5-Metilpiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 62).

10 **Etapa A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((3-(5-Metilpiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.**

15 A partir de ácido 5-metilpiridin-3-ilborónico y 2-(((1s,4s)-4-((3-cloro-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.33, Etapa B, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 504,4$ $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(5-Metilpiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

20 A partir de 2-(((1s,4s)-4-((3-(5-metilpiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.33, Etapa C, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 448,5$ $[M+H]^+$.

25 **Ejemplo 1.38: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(6-Metilpiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 63).**

Etapa A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((3-(6-Metilpiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.

30 A partir de ácido 6-metilpiridin-3-ilborónico hidrato y 2-(((1s,4s)-4-((3-cloro-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.33, Etapa B, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 504,4$ $[M+H]^+$.

35 **Etapa B: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(6-Metilpiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.**

40 A partir de 2-(((1s,4s)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.33, Etapa C, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 448,5$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,40-1,70 (m, 8H), 1,80-1,93 (m, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,51 (d, $J = 6,95$ Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,29 (d, $J = 7,71$ Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,35 (d, $J = 8,46$ Hz, 1H), 7,37-7,50 (m, 3H), 7,63 (dd, $J = 8,40, 1,71$ Hz, 1H), 8,94 (s, 1H).

45 **Ejemplo 1.39: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(6-Cloropiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 65).**

Etapa A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((3-(6-Cloropiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.

50 A partir de ácido 6-cloropiridin-3-ilborónico y 2-(((1s,4s)-4-((3-cloro-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.33, Etapa B, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 524,7$ $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(6-Cloropiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

55 A partir de 2-(((1s,4s)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.33, Etapa C, para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 468,5$ $[M+H]^+$.

60

Ejemplo 1.40: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-6-fenil-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 77).**Etapa A: Preparación de 3-Oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)propanoato de etilo.**

5 A una solución enfriada (-78 °C) de 2-(piridin-3-il)acetato de etilo (1,842 ml, 12,11 mmol) en THF (12,2 ml) se le añadió LiHMDS (12,11 ml, 12,11 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió lentamente una solución de cloruro de benzoilo (1,474 ml, 12,71 mmol) en THF (24,4 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La reacción se interrumpió con AcOH (1,386 ml, 24,21 mmol), se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (1,82 g). LCMS m/z = 270,2 [M+H]⁺.

Etapa B: Preparación de 1-Fenil-2-(piridina-3-il)etanona.

15 Se disolvió 3-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)propanoato de etilo (1,82 g, 6,76 mmol) en cloruro de hidrógeno (8,11 ml, 101,0 mmol) y calentó a 100 °C durante una noche. La reacción después se diluyó con H₂O (25 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (0,894 g). LCMS m/z = 198,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,29 (s, 2H), 7,27 (dd, J = 7,07, 5,56 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,58 Hz, 2H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,99-8,05 (m, 2H), 8,49-8,56 (m, 2H).

Etapa C: Preparación de 2-(Hidroxiimino)-1-fenil-2-(piridin-3-il)etanona.

25 A una solución de 1-fenil-2-(piridina-3-il)etanona (0,494 g, 2,505 mmol) en EtOH (36,8 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota nitrato de *tert*-butilo (0,586 ml, 4,93 mmol) seguido de etóxido sódico (0,435 g, 2,55 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Tras la finalización, el disolvente se evaporó para dar un aceite de color amarillo. Este aceite después se diluyó con H₂O (25 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,214 g). LCMS m/z = 227,4 [M+H]⁺.

Etapa D: Preparación de 3-(Metiltio)-6-fenil-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazina.

35 A una suspensión de 2-(hidroxiimino)-1-fenil-2-(piridin-3-il)etanona (0,434 g, 1,918 mmol) en una mezcla 1:1 de EtOH/H₂O (8,0 ml) se le añadió hidrazinacarbotoamida (0,262 g, 2,88 mmol) seguido de HCl concentrado (0,307 ml, 3,84 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a 90 °C durante una noche. Tras la finalización, la mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ saturado. El sólido formado se filtró y se aclaró con H₂O. El sólido se añadió a una solución de carbonato potásico (1,326 g, 9,59 mmol) en H₂O (50 ml) y se calentó a 90 °C durante una noche. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se puso en un baño de hielo. A la mezcla enfriada con hielo se le añadió yodometano (0,119 ml, 1,918 mmol). La reacción se agitó a 0 °C y se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la solución se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 75 ml), se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,152 g). LCMS m/z = 281,1 [M+H]⁺.

Etapa E: Preparación de 3-(Metilsulfonil)-6-fenil-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazina.

50 A una solución de 3-(metiltio)-6-fenil-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazina (0,152 g, 0,542 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) a 0 °C se le añadió MCPBA (0,255 g, 1,139 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,169 g). LCMS m/z = 313,3 [M+H]⁺.

Etapa F: Preparación de 6-Fenil-5-(piridina-3-il)-1,2,4-triazin-3(2H)-ona.

60 A una solución de 3-(metilsulfonil)-6-fenil-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazina (0,035 g, 0,112 mmol) en una mezcla 1:1 de H₂O/THF (1,5 ml) se le añadió hidróxido potásico (0,037 g, 0,560 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con HCl 1 M y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,026 g) sin purificación adicional. LCMS m/z = 251,1 [M+H]⁺.

Etapas G: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-6-fenil-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.

a una solución de 6-fenil-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-3(2H)-ona (0,034 g, 0,136 mmol) en DMF seca (1,5 ml) se le añadieron carbonato de cesio (0,044 g, 0,136 mmol) y 2-(((1s,4s)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo (0,056 g, 0,136 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,067 g) sin purificación adicional. LCMS *m/z* = 491,4 [M+H]⁺.

Etapas H: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-6-fenil-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

Al 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-6-fenil-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo que se ha obtenido anteriormente se le añadió HCl 4 M (0,512 ml, 2,049 mmol) en 1,4-dioxano. La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se evaporó para dar un aceite de color amarillo. Este aceite de color amarillo se purificó por HPLC para dar la sal TFA del compuesto del título (0,042 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS *m/z* = 435,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43-1,68 (m, 8H), 1,83-1,96 (m, 1H), 2,32 (s a, 1H), 3,52 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,30 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,45 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 8,79 (s, 2H).

Ejemplo 1.41: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-6-(piridin-3-il)-5-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 78).

Etapas A: Preparación de 2-(Hidroxiimino)-1-(piridin-3-il)-2-*p*-toliletanona.

A partir de 1-(piridin-3-il)-2-*p*-toliletanona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.40, Etapa C, para dar un aceite de color amarillo. LCMS *m/z* = 241,1 [M+H]⁺.

Etapas B: Preparación de 3-(Metiltio)-6-(piridin-3-il)-5-*p*-tolil-1,2,4-triazina.

A partir de 2-(hidroxiimino)-1-(piridin-3-il)-2-*p*-toliletanona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.40, Etapa D, para dar un sólido de color amarillo. LCMS *m/z* = 295,2 [M+H]⁺.

Etapas C: Preparación de 3-(Metilsulfonil)-6-(piridin-3-il)-5-*p*-tolil-1,2,4-triazina.

A partir de 3-(metiltio)-6-(piridin-3-il)-5-*p*-tolil-1,2,4-triazina, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.40, Etapa E, para dar un sólido de color amarillo. LCMS *m/z* = 327,2 [M+H]⁺.

Etapas D: Preparación de 6-(Piridin-3-il)-3-*p*-tolil-1,2,4-triazin-3(2H)-ona.

A partir de 3-(metilsulfonil)-6-(piridin-3-il)-5-*p*-tolil-1,2,4-triazina, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.40, Etapa F, para dar un sólido de color amarillo. LCMS *m/z* = 265,1 [M+H]⁺.

Etapas E: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-6-(piridin-3-il)-5-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo.

A partir de 6-(piridin-3-il)-5-*p*-tolil-1,2,4-triazin-3(2H)-ona, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.40, Etapa G, para dar un sólido de color amarillo. LCMS *m/z* = 505,4 [M+H]⁺.

Etapas F: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-6-(piridin-3-il)-5-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A partir de 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-6-fenil-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo, la sal TFA del compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.40, Etapa H, para dar un sólido de color blanco. LCMS *m/z* = 449,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43-1,75 (m, 8H), 1,82-1,94 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,54 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 8,34 Hz, 2H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 7,66 (s a, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 9,20 (s a, 1H), 9,45 (s a, 1H).

Ejemplo 1.42: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-5-(piridin-4-il)-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 79).

A partir de 2-(piridin-4-il)-1-*p*-toliletanona, la sal TFA del compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.41 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 449,3$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43-1,69 (m, 8H), 1,78-1,94 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,52 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,26 (d, $J = 7,58$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 7,69 (s a, 2H), 8,75 (s a, 2H).

Ejemplo 1.43: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-(3-Metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 1).

Una mezcla de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((metilsulfonilo)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (30,0 mg, 0,089 mmol), 5-(3-metoxifenil)-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (27,3 mg, 0,098 mmol), *tert*-butóxido potásico (25,01 mg, 0,223 mmol) y 18-corona-6 (4,71 mg, 0,018 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc y se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (4,90 mg). LCMS $m/z = 463,3$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,96-1,06 (m, 2H), 1,13-1,23 (m, 2H), 1,63-1,69 (m, 1H), 1,81-1,88 (m, 4H), 2,03-2,08 (m, 1H), 3,39 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 4,18 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,60 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,88 (dd, $J = 8,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,18-7,23 (m, 3H), 7,25-7,35 (m, 3H).

Ejemplo 1.44: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Benzhidril-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 7).

A una solución de 6-benzhidrilpiridazin-3(2*H*)-ona (30 mg, 0,114 mmol) y K₂CO₃ (39,5 mg, 0,286 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió 2-(((1*r*,4*r*)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (47,2 mg, 0,114 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante una noche, se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se trató con HCl 4 M en dioxano (0,029 ml, 0,114 mmol) y se purificó por LCMS preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg). LCMS $m/z = 447,2$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08-0,88 (m, 4H), 1,55-1,64 (m, 1H), 1,65 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,80 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 1,85-1,95 (m, 1H), 3,36 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,0 (d, $J = 7,08$ Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 5,46 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,12-7,16 (m, 5H), 7,24-7,34 (m, 5H).

Ejemplo 1.45: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((6-Oxo-3,4-difenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 19).

A una solución de 5,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona (30 mg, 0,121 mmol) y carbonato potásico (50,1 mg, 0,362 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió 2-(((1*r*,4*r*)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (49,8 mg, 0,121 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante una noche. Se añadió NaOH (0,201 ml, 0,604 mmol) y la reacción se agitó de nuevo durante una noche antes de interrumpirse con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se concentraron y se purificaron por LCMS preparativa para dar un sólido de color blanco (17,1 mg). LCMS $m/z = 433,2$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,96-1,06 (m, 2H), 1,13-1,23 (m, 2H), 1,61-1,71 (m, 1H), 1,80-1,88 (t, $J = 16$ Hz, 4H), 2,03-2,07 (m, 1H), 3,38 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,18 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,10-7,13 (m, 3H), 7,16-7,19 (m, 2H), 7,36-7,24 (m, 5H).

Ejemplo 1.46: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-Clorofenil)-6-oxo-3-*p*-tolilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 47).**Etapas A: Preparación de 3,4-Dibromo-5-*p*-tolilfuran-2(5*H*)-ona.**

A una mezcla de 3,4-dibromo-5-hidroxifuran-2(5*H*)-ona (0,5 g, 1,939 mmol) en tolueno (5 ml, 1,939 mmol) se le añadió AlCl₃ (0,310 g, 2,327 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título sin purificación adicional. LCMS $m/z = 332,8$ [M+H]⁺.

Etapas B: Preparación de 5-Bromo-6-*p*-tolilpiridazin-3(2*H*)-ona.

A una mezcla de 3,4-dibromo-5-*p*-tolilfuran-2(5*H*)-ona (0,5 g, 1,506 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió NH₂NH₂ (0,047 ml, 1,506 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se filtró y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (0,22 g). LCMS $m/z = 264,9$ [M+H]⁺.

Etapas C: Preparación de 5-(3-Clorofenil)-6-*p*-tolilpiridazin-3(2*H*)-ona.

En un tubo cerrado herméticamente de pared pesada de 10 ml, una mezcla de 5-bromo-6-*p*-tolilpiridazin-3(2*H*)-ona (0,05 g, 0,189 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (0,029 g, 0,189 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (10,90 mg, 9,43 μmol) y K₂CO₃ (0,283 ml, 0,566 mmol) en dioxano (2 ml) se calentó en irradiación por microondas a 130 °C durante 2 h. La reacción se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0,032 g). LCMS *m/z* = 297,1 [M+H]⁺.

Etapas D: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((4-(3-Clorofenil)-6-oxo-3-*p*-tolilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

Una mezcla de 5-(3-clorofenil)-6-*p*-tolilpiridazin-3(2*H*)-ona (30 mg, 0,101 mmol), 2-(((1*s*,4*s*)-4-((metilsulfonilo)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (34,0 mg, 0,101 mmol), *tert*-butóxido potásico (22,69 mg, 0,202 mmol) y 18-corona-6 (5,34 mg, 0,020 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se purificó por LCMS preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1 mg). LCMS *m/z* = 481,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,63-1,44 (m, 8H), 2,04-1,78 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,03-7,09 (m, 4H), 7,16 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,20 (t, *J* = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 1.47: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((6-Oxo-3,4-difenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 3).

El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.43 para dar un sólido de color blanco. LCMS *m/z* = 433,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.48: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3-Benzhidril-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 4).

El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.43 para dar un sólido de color blanco. LCMS *m/z* = 446,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.49: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3-(4-Metoxifenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 5).

El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.43 para dar un sólido de color blanco. LCMS *m/z* = 463,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.50: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3-(3-Fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 21).**Etapas A: Preparación de 2-Bencil-6-hidroxi-5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona.**

Se calentaron 3-fenilfuran-2,5-diona (2,00 g, 11,5 mmol), bencilhidrazina (3,36 g, 17,2 mmol) y ácido acético (2 ml) a 140 °C durante 3 h en un tubo cerrado herméticamente de pared pesada de 20 ml en irradiación por microondas. Después de la refrigeración, se formó un precipitado de color blanco que se filtró y se lavó tres veces con hexano y DCM. El sólido de color blanco se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (11,01 g). LCMS *m/z* = 279,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,13 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,42-7,26 (m, 5H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,66-7,60 (m, 2H).

Etapas B: Preparación de 2-Bencil-6-hidroxi-5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona.

Se calentaron 2-bencil-6-hidroxi-5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (3,33 g, 12,0 mmol) y oxiclورو de fósforo (11,2 ml, 119,6 mmol) a 120 °C durante 0,5 h en un tubo cerrado herméticamente de pared pesada de 20 ml en irradiación por microondas. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (1,466 g). LCMS *m/z* = 297,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,32 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,43-7,31 (m, 5H), 7,55-7,44 (m, 5H).

Etapas C: Preparación de 6-Cloro-5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona.

A una solución de 2-bencil-6-cloro-5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (1,45 g, 4,89 mmol) en tolueno (15 ml) en una atmósfera de argón a 90 °C se le añadió cloruro de aluminio (1,629 g, 12,22 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. Después, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (847,6 mg). LCMS *m/z* = 207 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,97 (s, 1H), 7,41-7,54 (m, 5H).

Etapa D: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((3-Cloro-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.

5 A una solución de 6-cloro-5-fenilpiridazin-3(2H)-ona (407 mg, 1,970 mmol) y carbonato potásico (544 mg, 3,94 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió 2-(((1s,4s)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (813 mg, 1,970 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante una noche, se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (678 mg). LCMS m/z = 447,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,49 (s, 9H), 1,58-1,51 (m, 4H), 1,62 (s a, 4H), 1,84-1,90 (m, 1H), 2,20-2,27 (m, 1H), 3,45 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,13 (d, J = 7,58 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 3H).

Etapa E: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-Fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

15 A una solución de 2-(((1s,4s)-4-((3-cloro-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (30,0 mg, 0,067 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió ácido 3-fluorofenilborónico (10,3 mg, 0,074 mmol), 2 M K₂CO₃ (0,084 ml, 0,168 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (7,76 mg, 0,007 mmol). La reacción se calentó en irradiación por microondas a 130 °C durante 2 h. La reacción se filtró a través de una columna de celite con EtOAc y se concentró. Al residuo se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,168 ml, 0,671 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se concentró y se purificó por LCMS preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11,6 mg). LCMS m/z = 451,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,65-1,42 (m, 8H), 1,83-1,93 (m, 1H), 2,27-2,36 (m, 1H), 3,53 (d, J = 6,82 Hz, 2H), 4,14-4,09 (m, 2H), 4,29 (d, J = 7,83 Hz, 2H), 6,87-6,97 (m, 2H), 7,02 (td, J = 8,34 Hz, 2,53 Hz, 1H), 7,16-7,09 (m, 3H), 7,21 (td, J = 8,02, 5,94 Hz, 1H), 7,40-7,29 (m, 3H).

Ejemplo 1.51: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-Fluoro-4-metilfenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 40).

30 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS m/z = 465,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,36-1,51 (m, 8H), 1,72-1,84 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,12-4,19 (m, 2H), 6,65 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28-7,14 (m, 4H).

Ejemplo 1.52: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-Cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 52).

35 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS m/z = 484,9 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,61-1,47 (m, 8H), 1,81-1,90 (m, 1H), 2,31 (s, 1H), 3,52 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,25 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,94 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,16 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 1.53: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-Cloro-3-fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 53).

45 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS m/z = 485,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,62-1,48 (m, 8H), 1,82-1,91 (m, 1H), 2,28-2,35 (m, 1H), 3,53 (d, J = 7 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,25 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,83 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 3H).

Ejemplo 1.54: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-Fluoro-4-metilfenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 38).

50 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS m/z = 487,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,57-1,49 (m, 8H), 1,84-1,91 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,52 (d, J = 6 Hz, 2H), 2,28-2,34 (m, 1H), 4,23 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 6,76 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 11 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,01 (dd, J_1 = J_2 = 8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,36-7,27 (m, 3H).

Ejemplo 1.55: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-4-fenil-3-*p*-tolilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 20).

60 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS m/z = 469,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,52-1,44 (m, 8H), 1,83 (s a, 1H), 2,17 (s a, 1H), 2,30 (s, 3H), 3,48 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,20 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,03 (s, 4H), 7,09 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,31-7,24 (m, 3H).

65

Ejemplo 1.56: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-Fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 22).

5 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 451,1$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.57: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-Clorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 23).

10 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 467,4$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.58: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-Clorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 24).

15 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 467,3$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.59: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-Metoxifenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 25).

20 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 463,2$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.60: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-Metoxifenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 26).

25 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 463,2$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.61: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-Fluoro-5-metoxifenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 27).

30 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 481,3$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.62: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(2,3-fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 28).

35 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 469,4$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.63: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-Clorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 29).

40 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 467,6$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.64: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-Fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 35).

45 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 451,1$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.65: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-Etilfenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 36).

50 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 461,3$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.66: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-4-fenil-3-(4-(trifluorometil)fenil)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 37).

55 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 501,2$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.67: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-Isopropilfenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 39).

5 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 475,1$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.68: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-(Metiltio)fenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 41).

10 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 479,3$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.69: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-3-fenil-4-(1H-pirazol-4-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 46).

15 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 422,9$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.70: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-3-fenil-4-(piridin-3-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 44).

20 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.50 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 434,2$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.71: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-Fluoro-5-metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 18).**Etapas A: Preparación de 5-Bromo-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona.**

30 A una solución de 3,4-dibromo-5-fenilfuran-2(5H)-ona (4,951 g, 15,57 mmol) en EtOH (5 ml) a 0 °C se le añadió hidrazina, H₂O (0,840 ml, 17,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes del calentamiento a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado formado se recogió por filtración y se lavó con etanol frío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,530 g). LCMS $m/z = 351$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,47-7,49 (m, 3H), 7,51-7,54 (m, 3H).

Etapas B: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((4-Bromo-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.

40 A una solución de 5-bromo-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (1,080 g, 4,30 mmol) y carbonato potásico (1,189 g, 8,60 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió 2-(((1s,4s)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (1,775 g, 4,30 mmol). La reacción se agitó durante una noche a 40 °C, se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (431 mg). LCMS $m/z = 491,4$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48 (s, 9H), 1,60-1,49 (m, 4H), 1:80-1,88 (m, 1H), 2,26 (s a, 4H), 2,73 (t, *J* = 4,80 Hz, 1H), 3,42 (t, *J* = 3,41 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,15 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H), 7,38 (s, 1 H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,55-7,50 (m, 2H).

Etapas C: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-Fluoro-5-metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

50 A una solución de 2-(((1s,4s)-4-((4-bromo-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (30 mg, 0,061 mmol) en dioxano (0,5 ml) se le añadieron ácido 3-fluoro-5-metoxifenilborónico (12,5 mg, 0,073 mmol), Pd(PPh₃)₄ (7,05 mg, 0,0061 mmol) y carbonato potásico 2 M (0,076 ml, 0,153 mmol). La reacción se calentó en irradiación por microondas a 130 °C durante 1 h. Se filtró a través de una columna de celite con EtOAc y se concentró. Al residuo se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 equiv.) y se agitó durante una noche. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se concentraron y el residuo se purificó por LCMS preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,4 mg). LCMS $m/z = 481,2$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.72: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-Metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 2).

60 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.71 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 463,3$ [M+H]⁺.

65

Ejemplo 1.73: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-3-fenil-4-*m*-tolilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 9).

5 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.71 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 447,0$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.74: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-Oxo-3-fenil-4-*p*-tolilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 10).

10 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.71 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 446,9$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.75: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-Fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 11).

15 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.71 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 451,1$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.76: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-Fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 12).

20 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.71 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 451,1$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.77: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-Clorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 13).

25 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.71 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 467,3$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.78: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-Clorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 14).

30 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.71 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 467,3$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.79: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-Metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 15).

35 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.71 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 463,3$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.80: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-Metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 16).

40 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.71 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 463,4$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.81: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-Fluoro-3-metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 17).

45 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.71 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 481,2$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.82: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-Cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 30).

50 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.71 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 485,3$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.83: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 32).

55 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.71 para dar un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 485,3$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1.84: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3,5-Diclorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 33).

5 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.71 para dar un sólido de color blanco. LCMS m/z = 501,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.85: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3,4-Diclorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 34).

10 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.71 para dar un sólido de color blanco. LCMS m/z = 501,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.86: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-Clorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 6).

15 El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.71 para dar un sólido de color blanco. El compuesto del título se convirtió en su sal sódica tratándolo con un equivalente de metóxido sódico. LCMS m/z = 467,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.87: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-Clorofenil)-3-oxo-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 85).**Etapa A: Preparación de 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-clorofenil)-3-oxo-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo.**

25 A partir de 5-(3-clorofenil)-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-3(2H)-ona y 2-(((1s,4s)-4-(tosiloximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.13, etapa E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43-1,48 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,49-1,53 (m, 2H), 1,56-1,65 (m, 4H), 1,84-1,92 (m, 1H), 2,29-2,35 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 3,45 (d, J = 6,82 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,22 (d, J = 7,58 Hz, 2H), 7,12-7,17 (m, 4H), 7,19 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,61 (t, J = 1,77 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-Clorofenil)-3-oxo-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 85).

35 A partir de 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-clorofenil)-3-oxo-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo, usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.13, etapa F, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z = 482,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36-1,54 (m, 6H), 1,68-1,80 (m, 2H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 3,22-3,27 (m, 1H), 3,39 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,10 (d, J = 7,58 Hz, 2H), 7,13-7,19 (m, 4H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,36 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 1,77 Hz, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 12,49 (s, 1H).

Ejemplo 1.88: Preparación de 2-(2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-5-fenil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)acetato sódico (Compuesto 86 Sal sódica).**Etapa A: Preparación de ácido 2-(2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-5-fenil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)acético.**

50 Una mezcla de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-5-fenil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (0,2 g, 0,447 mmol), 2-aminoacetato de *tert*-butilo (0,059 g, 0,447 mmol), HATU (0,170 g, 0,447 mmol) y Et₃N (0,187 ml, 1,341 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se purificó por HPLC preparativa. Al producto anterior se le añadió HCl (2 ml, 8,00 mmol) en 1,4-dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 505,3 [M+H]⁺.

Etapa B: Preparación de 2-(2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-5-fenil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)acetato sódico.

60 A una mezcla de ácido 2-(2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-5-fenil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)acético (0,1 g, 0,198 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió una solución 0,5 M de NaOH (0,396 ml, 0,198 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,15 (m, 5H), 4,25 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,49 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,61-1,49 (m, 9H).

65

Ejemplo 1.89: Preparación de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-Oxo-5-fenil-6-p-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)jetanosulfónico (Compuesto 87).

En un matraz de 50 ml se disolvió ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-5-fenil-6-p-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (1,0 g, 2,235 mmol) en cloruro de tionilo (7,6 g, 63,8 mmol) y calentó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió y el disolvente se retiró. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se enfrió a 10 °C. Se añadió taurina (0,839 g, 6,70 mmol) disuelta en una solución acuosa de hidróxido sódico (0,259 g en 5 ml de H₂O). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron, y el residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y HCl 1 N (10 ml cada vez). La capa acuosa se concentró y el residuo sólido de color amarillo se suspendió en etanol y se filtró. El filtrado se concentró y se añadió isopropanol. El sólido de color pardo se filtró y se secó para dar el compuesto del título (100 mg). LCMS *m/z* = 555,8 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34-1,59 (m, 6H), 1,77 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,55 (t, *J* = 6,44 Hz, 1H), 2,71 (s, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,16-3,46 (m, 4H), 3,73-3,87 (m, 2H), 4,11 (d, 1H), 7,15 (s, 3H), 7,27-7,50 (m, 4H), 7,65 (s, 3H), 7,95 (t, *J* = 5,18 Hz, 1H), 9,61 (s, 1H).

Ejemplo 2: Ensayo de Fluorescencia Homogénea Resuelta en el Tiempo (HTRF®) para la Medición Directa del AMPc

Se exploraron los compuestos con respecto a los agonistas del receptor de prostaciclina humano (PGI₂) usando el ensayo HTRF® para la medición directa del AMPc (Gabriel *et al.*, ASSAY and Drug Development Technologies, 1:291-303, 2003) y se transfectaron células CHO-K1 recombinantes de modo estable con el receptor de prostaciclina humano. Se obtuvieron las células CHO-K1 a partir de la ATCC® (Manassas, VA; N° de Catálogo CCL-61). Se detectó un agonista del receptor de prostaciclina en un ensayo HTRF® para la medición directa del AMPc como un compuesto que aumentó la concentración de AMPc. El ensayo HTRF® también se usó para determinar los valores de CE₅₀ para los agonistas del receptor de prostaciclina.

Principio del ensayo: El kit de ensayo HTRF® se adquirió en Cisbio-US, Inc. (Bedford, MA; N° de Catálogo 62AM4PEC). El ensayo HTRF® apoyado por el kit es un inmunoensayo competitivo entre el AMPc endógeno producido por las células CHO-K1 y el AMPc trazador marcado con el colorante d2. La unión del trazador se visualiza por un anticuerpo monoclonal anti-AMPc marcado con Criptato. La señal específica (*es decir*, la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia, FRET) es inversamente proporcional a la concentración del AMPc no marcado en el patrón o en la muestra.

Curva patrón: La proporción de fluorescencia (665 nm/620 nm) de los patrones (AMPc 0,17 a 712 mM) incluidos en el ensayo se calculó y se usó para generar una curva patrón de AMPc de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit. La proporción de fluorescencia de las muestras (compuesto de ensayo o compuesto tamponado) se calculó y se usó para deducir las concentraciones de AMPc respectivas por referencia a la curva patrón de AMPc.

Configuración del ensayo: El ensayo HTRF® se llevó a cabo usando un protocolo de dos etapas esencialmente de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit, en 20 µl de volumen total en un formato de placa de 384 pocillos (ProxiPlates; PerkinElmer, Fremont, CA; N° de catálogo 6008280). Para cada uno de los pocillos experimentales se transfirieron 3000 células CHO-K1 recombinantes en 5 µl de tampón de ensayo (solución salina tamponada que contenía cloruro de calcio y cloruro de magnesio (Invitrogen, Carlsbad, CA; N° de catálogo 14040) complementado con IBMX (100 µM) y rolipram (10 µM) (inhibidores de fosfodiesterasa; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, N° de catálogo 15879 y N° de catálogo R6520, respectivamente) y fracción V de albúmina de suero bovino (BSA) al 0,1 % (Sigma-Aldrich; N° de catálogo A3059)), seguida por el compuesto de ensayo en 5 µl de tampón de ensayo o 5 µl de tampón de ensayo. A continuación se incubó la placa a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se le añadieron 5 µl de conjugado de AMPc-d2 en tampón de lisis y 5 µl de conjugado de Criptato en tampón de lisis de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit. La placa se incubó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual se leyó la placa de ensayo.

Lectura del Ensayo: El lectura del HTRF® se llevó a cabo usando un lector de microplacas PHERAstar (BMG LABTECH Inc., Durham, NC) o EnVision™ (PerkinElmer, Fremont CA).

Determinados compuestos de la presente invención y sus valores de actividad correspondiente se muestran en la TABLA B.

TABLA B

Nº de compuesto.	CE ₅₀ (nM) de receptor de PGI ₂ humano (HTRF®)
69	8 nM
31	31 nM
43	36 nM
67	73 nM

Otros determinados compuestos de la invención tenían valores de actividad que variaban de 2,1 nM a aproximadamente 4 μ M en este ensayo.

Ejemplo 3: Ensayo de Inhibición de Agregación Plaquetaria en Humanos

La sangre recogida a partir de voluntarios humanos sanos en una solución de citrato de trisodio acuoso se centrifugó a 150 g durante 15 min y la capa superior se recuperó para obtener plasma rico en plaquetas (PRP). La sangre residual se centrifugó a 3000 g durante 10 min y el sobrenadante se recogió como plasma pobre en plaquetas (PPP). La concentración de PRP se determinó usando el contador de partículas de serie Z Beckman Coulter (Beckman, Fullerton, CA) y se ajustó a 250.000 plaquetas/ μ l usando PPP. 480 μ l de PRP se preincubaron a 37 °C y se agitaron a 1200 rpm con 10 μ l de solución acuosa de compuesto de ensayo durante 1 min antes de la inducción de la agregación por la adición de 10 μ l de una solución acuosa de difosfato de adenosina (ADP) para ajustar la concentración final de ADP en el PRP a 1×10^{-5} M. La máxima amplitud de respuesta de agregación dentro de los 3 min se determinó y se midió por triplicado usando el agregómetro Chronolog modelo 490 (Chronolog Corp., Havertown, PA). El porcentaje de inhibición de la agregación se calculó a partir de la disminución máxima de la densidad óptica de la muestra control (la adición del agua en lugar de la solución de compuesto de ensayo) y de las muestras que contienen el compuesto de ensayo. Se añadió el compuesto de ensayo para ajustar la concentración final al intervalo de 10^{-9} a 10^{-4} M, y los valores de CI_{50} se determinaron por el porcentaje de inhibición de la agregación en cada concentración. Los resultados se muestran en la Tabla C.

TABLA C

Nº de compuesto.	CI_{50} (nM) de PRP humano
69	22 nM
31	21 nM
43	130 nM
8	67 nM

Otros determinados compuestos de la invención tenían valores de actividad que variaban de 12 nM a aproximadamente 160 nM en este ensayo.

Es evidente que los compuestos de la presente invención inhibieron notablemente la agregación plaquetaria en PRP humano.

Ejemplo 4: Modelo en Rata de Hipertensión Arterial Pulmonar

Animales: Las ratas Wistar macho (100-150 g al inicio del estudio) (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) se alojaron a dos por jaula y se les mantuvo en unas instalaciones controladas con una humedad - (40-60 %) y una temperatura - (20-22 °C) en un ciclo de 12 h: luz/12 h: oscuridad (luces encendidas a las 6:30 am) con acceso libre al alimento (Harlan Teklad, Orange CA, Rodent Diet 8604) y al agua. Se permitió que las ratas se habituaran durante una semana a las instalaciones del animalario antes de los ensayos.

Modelo en rata de monocrotalina: El modelo en rata de monocrotalina (MCT) es un modelo convencional y bien aceptado de hipertensión arterial pulmonar. La MCT induce daño endotelial pulmonar agudo asociado con inflamación vascular pulmonar. Posteriormente, las células musculares lisas de la arteria pulmonar proliferan, ocluyendo los vasos pulmonares pequeños y conduciendo a hipertensión arterial pulmonar grave incluyendo hipertrofia ventricular derecha. (Véase, por ejemplo, Schermuly *et al.*, *Circ. Res.*, 2004, 94:1101-1108.)

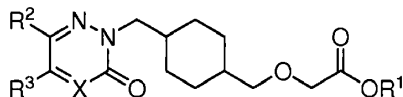
Se les proporcionó aleatoriamente a las ratas una inyección bien de 60 mg/kg de MCT (Sigma, St. Louis, MO) o solución salina al 0,9 % (simulación) y se les asignó la recepción de la administración oral de hidroxipropil beta-ciclodextrina al 20 % (vehículo) o compuesto de ensayo (30 mg/kg; Figura 1). Se usaron 10-11 por grupo de tratamiento. 24 h después de la administración de MCT, se administró el compuesto de ensayo o el vehículo por administración oral forzada dos veces al día durante 21 días consecutivos. Se midieron los pesos de las cámaras cardíacas en el Día 22. Se anestesió a las ratas con pentobarbital intraperitoneal (50 mg/kg), se abrió la cavidad pectoral y se escindió el corazón. El ventrículo derecho se diseccionó a partir del septo y el ventrículo izquierdo y se pesaron ambas partes. La proporción de peso del ventrículo derecho (VD) con respecto al ventrículo izquierdo más el septo (VI + S) (esta proporción está indicada como "VD/(VI + S)" en la Figura 1) se calculó como un índice de la respuesta hipertrófica con respecto a la hipertensión arterial pulmonar inducida y, como tal, como un índice de eficacia terapéutica de los compuestos de ensayo para la hipertensión arterial pulmonar.

Tal como resulta evidente a partir de la inspección de la Figura 1, la administración oral del Compuesto 68 inhibió la respuesta hipertrófica con respecto a la hipertensión arterial pulmonar y, como tal, puso de manifiesto la eficacia terapéutica para la hipertensión arterial pulmonar.

Los expertos en la materia reconocerán que en los ejemplos ilustrativos expuestos en el presente documento pueden realizarse diversas modificaciones, adiciones, sustituciones y variaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre compuestos de Fórmula Ia y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Ia

5 en la que:

R¹ se selecciona entre: H y alquilo C₁-C₈;

10 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en la que dichos alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno; y

X se selecciona entre: N y CH.

15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es H.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo C₁-C₆.

20 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en el que dichos alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre: cloro, etilo, flúor, isopropilo, metoxi, metilo, metiltio, fenilo y trifluorometilo.

25 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre: H, 1*H*-pirazol-4-ilo, metilo, fenilo, piridinilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo; en el que dichos metilo, fenilo, piridinilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre: cloro, etilo, flúor, isopropilo, metoxi, metilo, metiltio, fenilo y trifluorometilo.

30 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre: H, 1*H*-pirazol-4-ilo, 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-(metiltio)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-isopropilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-metiltiofen-2-ilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, benzhidrilo, *m*-tolilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo.

40 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² se selecciona entre: alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en el que dichos alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno.

45 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² se selecciona entre: alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en el que dichos alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre: cloro, etilo, flúor, isopropilo, metoxi, metilo, metiltio, fenilo y trifluorometilo.

50 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² se selecciona entre: metilo, fenilo, piridinilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo; en el que dichos metilo, fenilo, piridinilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre: cloro, etilo, flúor, isopropilo, metoxi, metilo, metiltio, fenilo y trifluorometilo.

55 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² se selecciona entre: 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-(metiltio)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-isopropilfenilo, 4-metoxifenilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, benzhidrilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo.

60

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R³ se selecciona entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en el que dichos alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ y halógeno.

5 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R³ se selecciona entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en el que dichos alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre: cloro, flúor, metoxi y metilo.

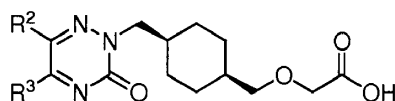
10 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R³ se selecciona entre: H, 1*H*-pirazol-4-ilo, fenilo, piridinilo y tiofen-2-ilo; en el que dichos fenilo, piridinilo y tiofen-2-ilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre: cloro, flúor, metoxi y metilo.

15 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R³ se selecciona entre: H, 1*H*-pirazol-4-ilo, 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metiltiofen-2-ilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, *m*-tolilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y tiofen-2-ilo.

15 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que X es N.

25 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que X es CH.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre compuestos de Fórmula **Ic** y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

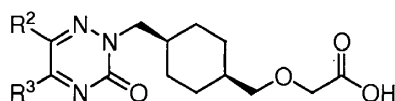


Ic

30 en la que:

R² se selecciona entre: alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en la que dichos alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno; y R³ se selecciona entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en la que dichos alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ y halógeno.

40 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre compuestos de Fórmula **Ic** y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

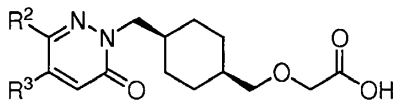


Ic

45 en la que:

R² se selecciona entre: 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-(metiltio)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-isopropilfenilo, 4-metoxifenilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, benzhidrilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo; y R³ se selecciona entre: H, 1*H*-pirazol-4-ilo, 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metiltiofen-2-ilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, *m*-tolilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y tiofen-2-ilo.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre compuestos de Fórmula **Ig** y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

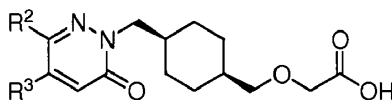
**Ig**

en la que:

- 5 R^2 se selecciona entre: alquilo C_1-C_8 , arilo y heteroarilo; en la que dichos alquilo C_1-C_8 , arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , alquiltio C_1-C_8 , arilo, haloalquilo C_1-C_8 y halógeno; y
- 10 R^3 se selecciona entre: H, alquilo C_1-C_8 , arilo y heteroarilo; en la que dichos alquilo C_1-C_8 , arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 y halógeno.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre compuestos de Fórmula **Ig** y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

15

**Ig**

en la que:

- 20 R^2 se selecciona entre: 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-(metiltio)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-isopropilfenilo, 4-metoxifenilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, benzhidrilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo; y
- 25 R^3 se selecciona entre: H, 1*H*-pirazol-4-ilo, 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metiltiofen-2-ilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, *m*-tolilo, fenilo, *p*-tolilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y tiofen-2-ilo.
- 30

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes compuestos y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- 35 ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-(3-metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((4-(3-metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((6-oxo-3,4-difenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3-benzhidril-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3-(4-metoxifenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 40 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((4-(3-clorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhidril-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((4-(2,3-difluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((6-oxo-3-fenil-4-*m*-tolilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((6-oxo-3-fenil-4-*p*-tolilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((4-(3-fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 45 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((4-(4-fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((4-(2-clorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((4-(4-clorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((4-(2-metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 50 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((4-(4-metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((4-(3-fluoro-5-metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((6-oxo-3,4-difenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((6-oxo-4-fenil-3-*p*-tolilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3-(3-fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 55 ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3-(4-fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;

- ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-clorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-clorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-metoxifenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-metoxifenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 5 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(2,3-difluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-clorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 10 ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3,5-diclorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-etilfenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 15 ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-4-fenil-3-(4-(trifluorometil)fenil)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-fluoro-4-metilfenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-isopropilfenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-fluoro-4-metilfenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-(metil)tio)fenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 20 ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-4-fenil-3-(piridin-3-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-5,6-di-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-3-fenil-4-(piridin-3-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-metiltiofen-2-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-3-fenil-4-(1*H*-pirazol-4-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 25 ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-clorofenil)-6-oxo-3-*p*-tolilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-5,6-difenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((5,6-bis(4-fluorofenil)-3-oxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-metiltiofen-2-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-metilpiridin-4-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 30 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-cloropiridin-4-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 35 ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-4-fenil-3-(piridin-4-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-4-fenil-3-(tiofen-2-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-metilpiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-4-fenil-3-(tiofen-3-il)piridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 40 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(5-metilpiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-(4-fluorofenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(6-cloropiridin-3-il)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-cloropiridin-3-il)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 45 ácido 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-clorofenil)-3-oxo-6-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-5-fenil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-(4-metoxifenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-metoxifenil)-3-oxo-6-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 50 ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-(4-clorofenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-6-fenil-5-*m*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-fluorofenil)-3-oxo-6-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*r,4r*)-4-((6-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*r,4r*)-4-((3-oxo-5-fenil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 55 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-6-fenil-5-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-6-(piridin-3-il)-5-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-5-(piridin-4-il)-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-5-*m*-tolil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*r,4r*)-4-((3-oxo-6-fenil-5-*m*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 60 ácido 2-(((1*r,4r*)-4-((5-(3-fluorofenil)-3-oxo-6-fenil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético;
 ácido 2-(((1*r,4r*)-4-((3-oxo-5-*m*-tolil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético; y
 ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-6-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-triazin-2(3H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

65

ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-metoxifenil)-6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto

2),
o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-oxo-4-fenil-3-*p*-tolilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 20),
o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-clorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 24),
o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-fluoro-4-metilfenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 40),
o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-(metiltio)fenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 41),
o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 52),
o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-5-fenil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 68),
o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-(4-metoxifenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 69),
o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

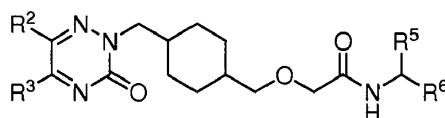
30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 71),
o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

ácido 2-(((1s,4s)-4-((6-(4-clorofenil)-3-oxo-5-fenil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 72),
o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

32. Un profármaco de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre compuestos de Fórmula **IIa** y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



IIa

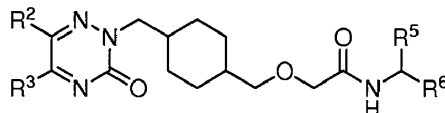
en la que:

cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en la que dichos alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno;

R⁵ se selecciona entre: H y carboxilo; y

R⁶ se selecciona entre: H y alquilo C₁-C₆; en la que alquilo C₁-C₆ está dado el caso sustituido con 4-hidroxifenilo, amino, carboxamida, carboxilo, guanidino, hidroxilo, imidazolilo, indolilo, metiltio, fenilo, pirrolidinilo, sulfuro y tiol.

33. Un profármaco de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre compuestos de Fórmula IIa y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



IIa

en la que:

R² se selecciona entre: alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en la que dichos alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilo, haloalquilo C₁-C₈ y halógeno;

R³ se selecciona entre: H, alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo; en la que dichos alquilo C₁-C₈, arilo y heteroarilo están cada uno dado el caso sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre: alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ y halógeno;

R⁵ es H o carboxilo; y

R⁶ es H o -CH₂SO₃H.

34. Un profármaco de acuerdo con la reivindicación 32, seleccionado entre:

ácido 2-(2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-5-fenil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)acético y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo.

35. Un profármaco de acuerdo con la reivindicación 32, seleccionado entre:

ácido 2-(2-(((1s,4s)-4-((3-oxo-5-fenil-6-*p*-tolil-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)-etanosulfónico y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo.

36. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o un profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

37. Un proceso para la preparación de una composición que comprende mezclar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o un profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

38. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, un profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

39. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, un profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 para su uso en un método de modulación de la actividad de un receptor de PGI₂.

40. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, un profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 para su uso en un método para agonizar un receptor de PGI₂.

41. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, un profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de PGI₂.

42. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, un profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35 para su uso en un método de tratamiento de la HAP.

5 43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, en el que dicha HAP se selecciona de:

HAP idiopática;

HAP familiar;

10 HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: escleroderma, síndrome CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis;

HAP asociada a hipertensión portal;

HAP asociada a infección por VIH;

HAP asociada a ingestión de un fármaco o de una toxina;

15 HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria;

HAP asociada a esplenectomía;

HAP asociada a implicación venosa o capilar significativa;

HAP asociada a enfermedad pulmonar veno-oclusiva; y

HAP asociada a hemangiomas capilar pulmonar (HCP).

20 44. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, un profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado de: agregación plaquetaria, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión de isquemia-reperusión, restenosis, fibrilación auricular; formación de coágulos sanguíneos, aterosclerosis, aterotrombosis, asma, un
25 síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, una neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad ocular con presión intraocular anormal; hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo a trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión de isquemia-reperusión, restenosis, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, septicemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

30 45. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 o de un profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35, en la fabricación de un medicamento para modular la actividad de un receptor de PGI₂.

35 46. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 o de un profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35, en la fabricación de un medicamento para agonizar un receptor de PGI₂.

40 47. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 o de un profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de PGI₂.

45 48. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 o de un profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HAP.

49. Uso de acuerdo con la reivindicación 48, en el que dicha HAP se selecciona de:

HAP idiopática;

50 HAP familiar;

HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: escleroderma, síndrome CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis;

HAP asociada a hipertensión portal;

HAP asociada a infección por VIH;

55 HAP asociada a ingestión de un fármaco o de una toxina;

HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria;

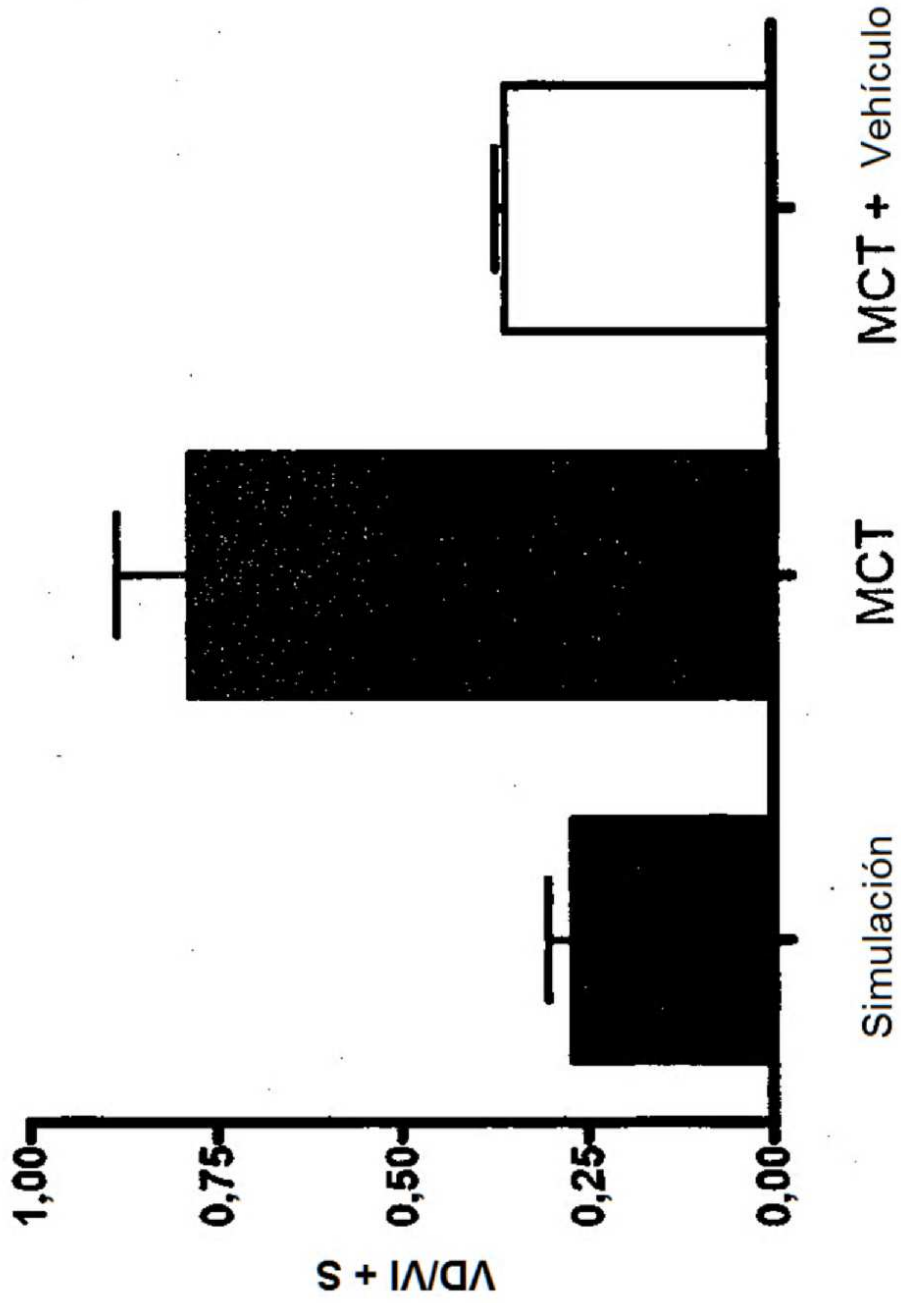
HAP asociada a esplenectomía;

HAP asociada a implicación venosa o capilar significativa;

HAP asociada a enfermedad pulmonar veno-oclusiva; y

60 HAP asociada a hemangiomas capilar pulmonar (HCP).

50. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 o de un profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de: agregación plaquetaria, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión de isquemia-reperfusión, restenosis, fibrilación auricular; formación de
- 5 coágulos sanguíneos, aterosclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, una neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad ocular con presión intraocular anormal; hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo a trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión de isquemia-reperfusión, restenosis, aterosclerosis, acné, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo
- 10 2, septicemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).



Compuesto 68

Figura 1

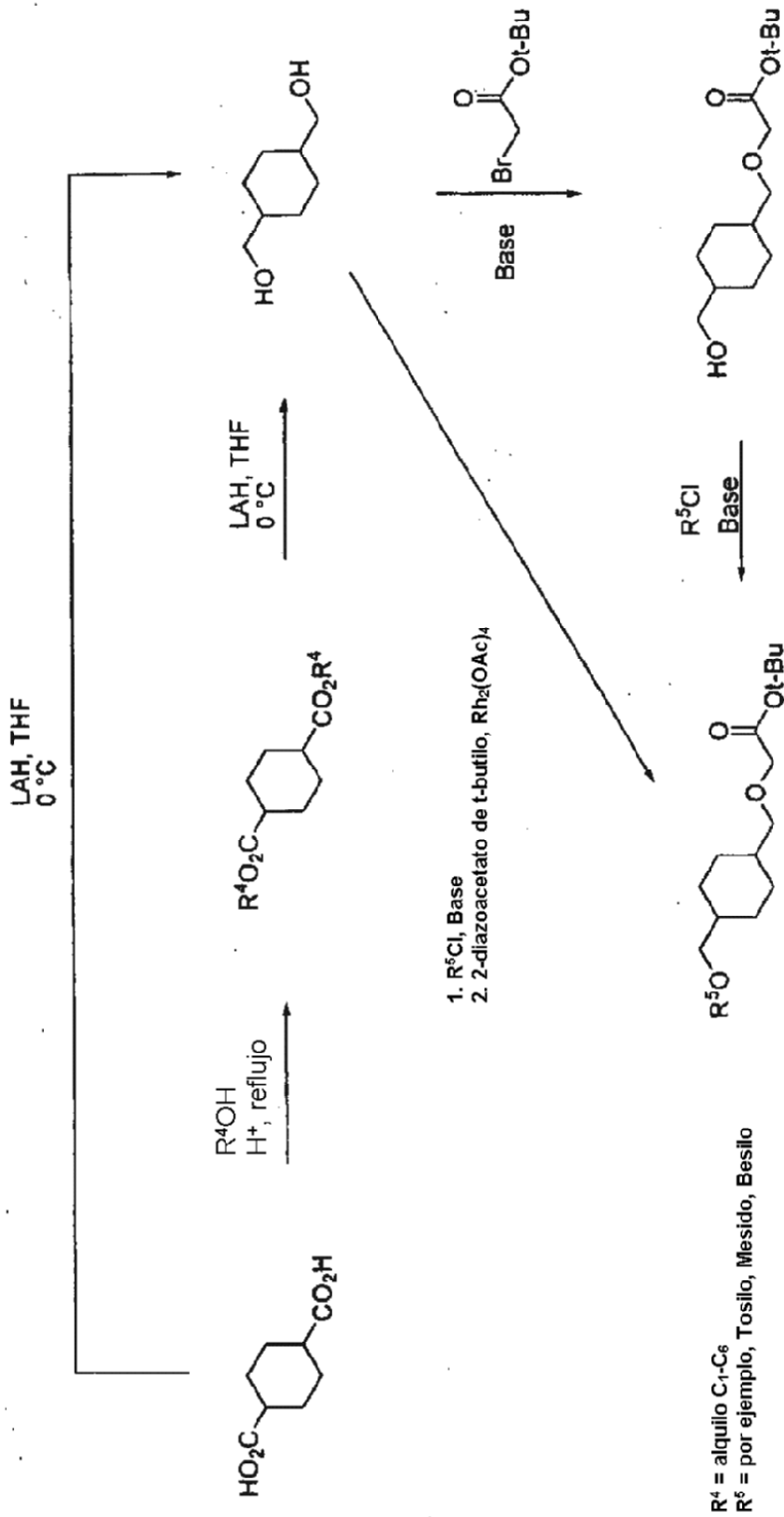


Figura 2

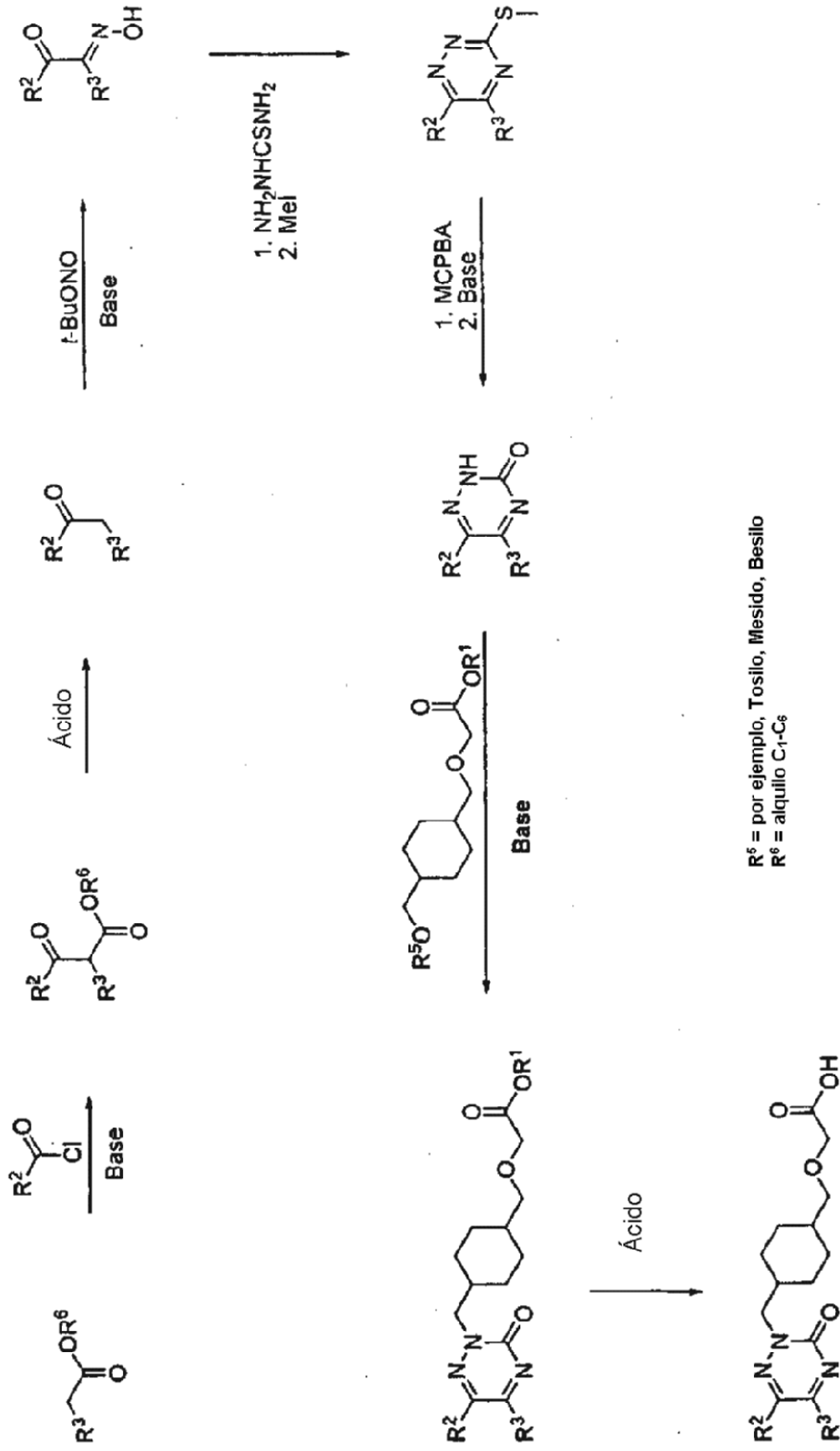


Figura 3

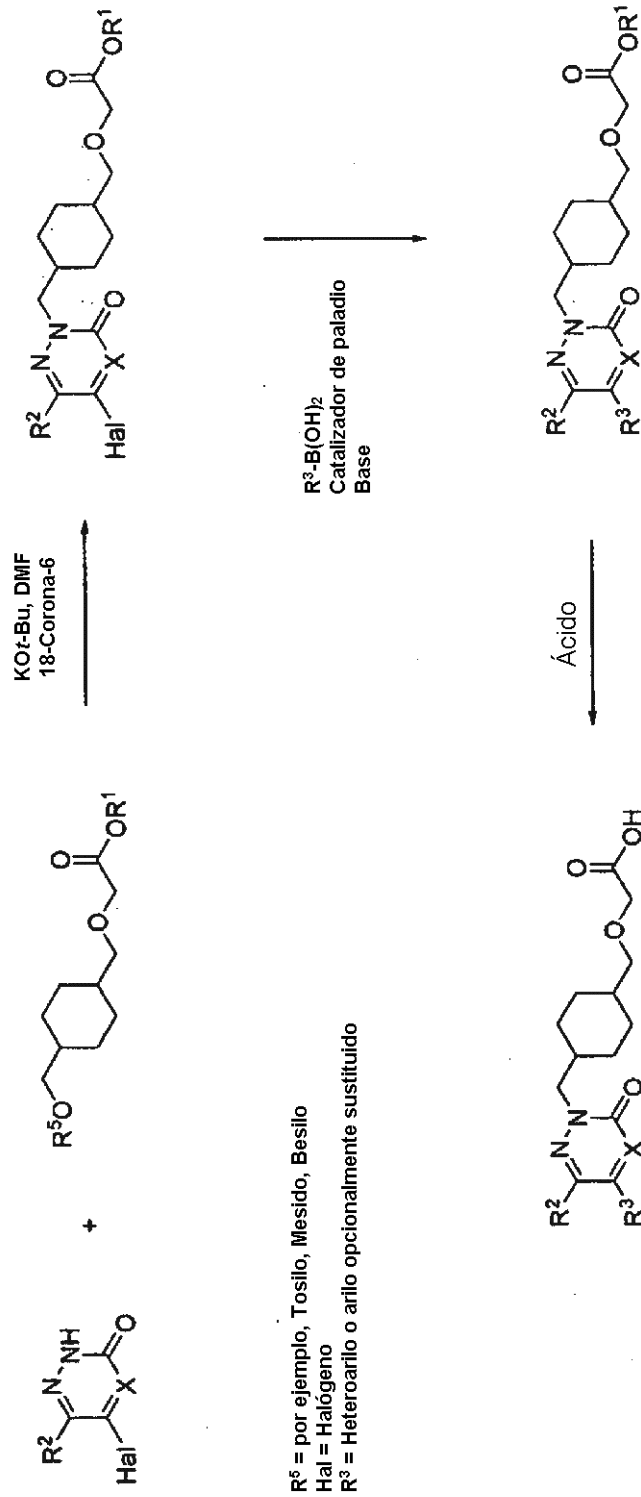


Figura 4

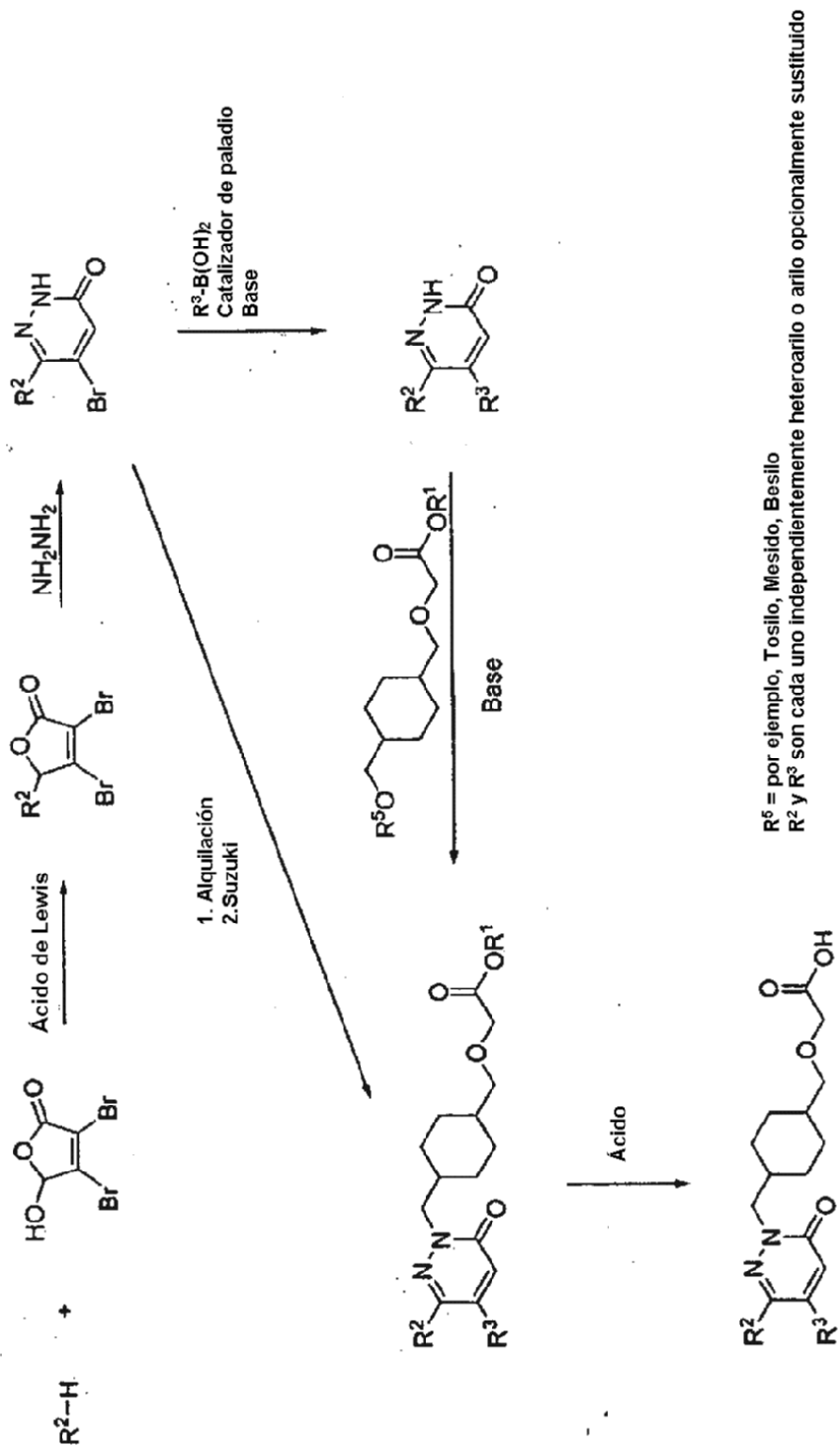
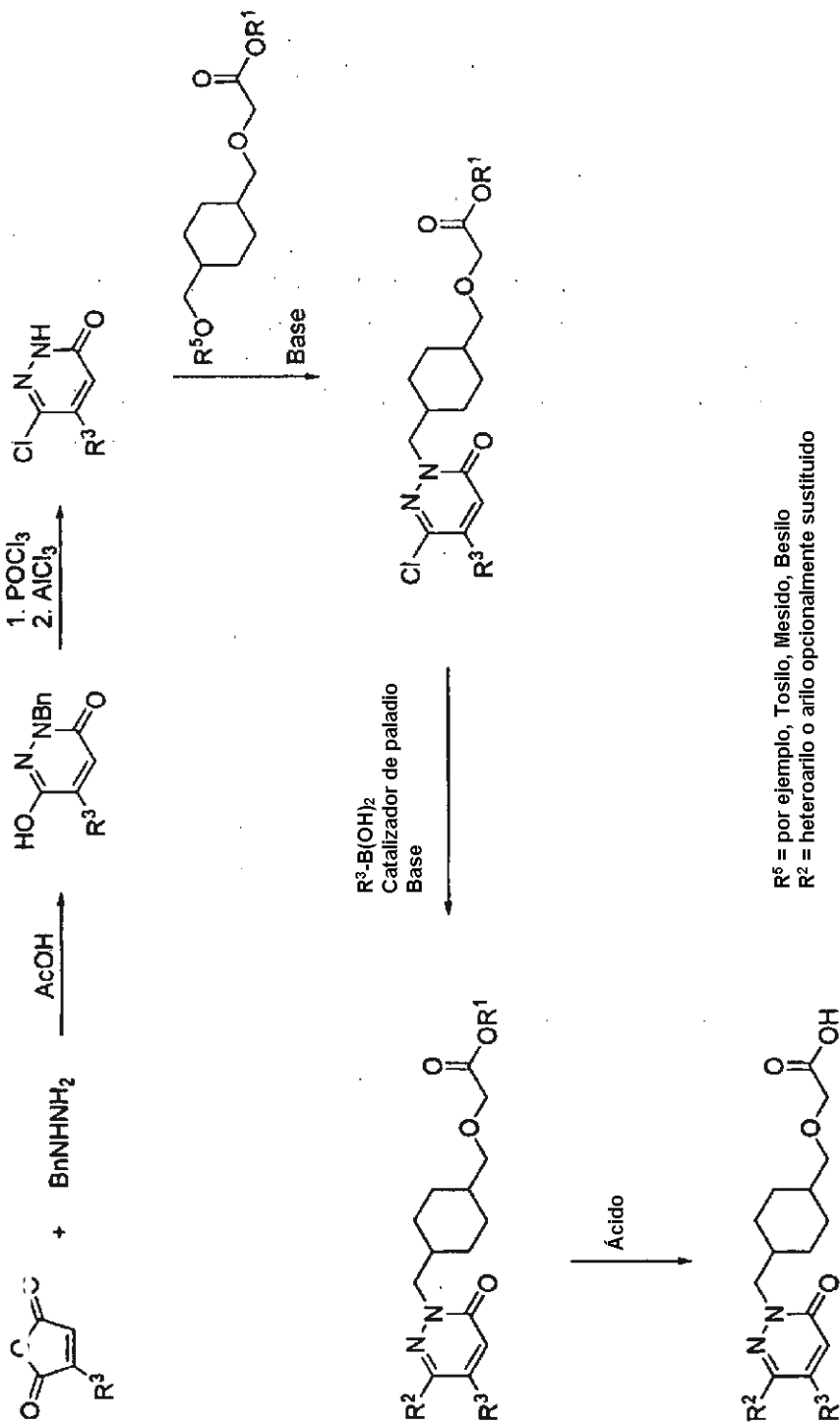


Figura 5



R^5 = por ejemplo, Tosilo, Mesido, Besilo
 R^2 = heteroarilo o arilo opcionalmente sustituido

Figura 6