

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 631**

51 Int. Cl.:

C07D 237/16 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 407/10 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2012 E 12753164 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2748149**

54 Título: **Compuestos de piridazinona y su uso como de inhibidores DAAO**

30 Prioridad:

22.08.2011 GB 201114399
27.10.2011 GB 201118658
29.02.2012 GB 201203533

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.02.2016

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

FARNABY, WILLIAM;
FIELDHOUSE, CHARLOTTE;
HAZEL, KATHERINE;
KERR, CATRINA;
KINSELLA, NATASHA;
LIVERMORE, DAVID;
MERCHANT, KEVIN y
MILLER, DAVID

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 559 631 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).

Compuestos de piridazinona y su uso como de inhibidores DAAO**Descripción**

5 La presente invención se refiere a derivados de piridazinona, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia, particularmente en el tratamiento o prevención de afecciones que tienen una asociación a la enzima D-aminoácido oxidasa (DAAO).

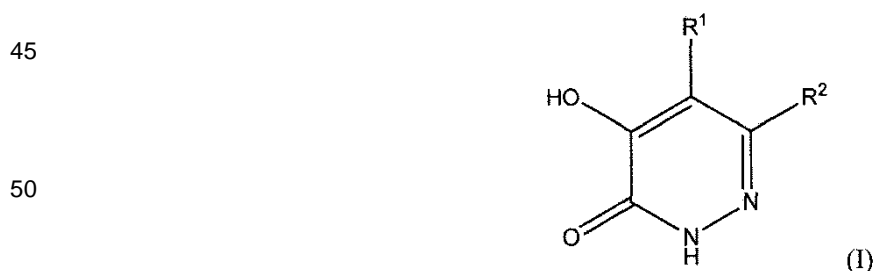
10 La teoría hiperdopaminérgica ha impulsado el descubrimiento de fármacos para la esquizofrenia durante décadas y ha producido fármacos notables tales como la clozapina y la olanzapina. Aunque estos medicamentos pueden ser altamente eficaces contra los síntomas positivos de la esquizofrenia y han beneficiado significativamente a muchos pacientes, no son la respuesta completa, con menores efectos o ningún efecto contra los aspectos negativos y cognitivos de la enfermedad y con perfiles de efectos secundarios no deseados en algunos casos. Entre las hipótesis alternativas, la teoría hiperglutamatérgica tiene mucho mérito procediendo la primera evidencia real del uso de PCP (fenciclidina), MK801 o ketamina, antagonistas directos del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) que son capaces de producir sintomatología similar a la esquizofrenia en voluntarios humanos sanos o exacerbar los signos clínicos en pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, la modulación directa del receptor de NMDA usando agonistas no ha demostrado tener éxito con la excitotoxicidad (estimulación excesiva por el neurotransmisor), conduciendo a efectos secundarios no deseados. Un enfoque alternativo es dirigir los co-agonistas requeridos para la activación de receptores de NMDA. Estos son la glicina y la serina (D-SER). Intentos para mejorar la actividad de los receptores de NMDA mediante el uso de inhibidores del transportador de la glicina han producido compuestos clínicos (pero no fármacos comercializados hasta la fecha). La D-SER es un co-agonista con incluso mayor potencia que la glicina y así la modulación de la D-SER puede representar una estrategia alternativa. Una forma de aumentar los niveles de D-SER es reducir la actividad de la DAAO, la enzima que la elimina de la hendidura sináptica.

25 Los inhibidores de la enzima DAAO son conocidos en la técnica. Por ejemplo, Adage et al., European Neuropsychopharmacology 2008, 18, 200-214, han descrito AS-057278, un inhibidor de la enzima DAAO de molécula pequeña. Asimismo, Sparey et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18, 3386-3391, han demostrado que las moléculas que contienen anillos heterocíclicos pequeños provistas de un grupo ácido carboxílico pueden inhibir a la enzima DAAO. Inhibidores de la DAAO que evitan el grupo ácido carboxílico han sido descritos por Ferraris et al., J. Med. Chem. 2008, 51, 3357-3359 y por Duplantier et al., J. Med. Chem. 2009, 52, 3576-3585. Una serie adicional de inhibidores de la enzima DAAO que contienen ácido carboxílico de Sepracore se han descrito en el documento WO 2008/089453.

35 El documento WO 2008/115381 describe compuestos de piridazinona sustituidos como inhibidores de la glucano sintasa.

40 Los presentes inventores han descubierto ahora una nueva clase de compuestos que son inhibidores de la enzima DAAO que tienen perfiles de actividad deseables. Los compuestos de la presente invención tienen propiedades de potencia, selectividad y/o farmacocinética beneficiosas.

Según la presente invención, se proporciona, por tanto, un compuesto de fórmula (I)



55 en la que

R¹ representa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo trifluorometilo;

R² representa un grupo X-Y-R³;

60 X e Y representan cada uno independientemente un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -C(O), -S(O)_n, -C(O)NR⁴, -S(O)₂NR⁴, -NR⁴,



o $-\text{CR}^4\text{R}^5-$, a condición de que X e Y no puedan representar ambos simultáneamente un enlace y a condición de que si X e Y son ambos distintos de un enlace, entonces al menos uno de X e Y represente $-\text{CR}^4\text{R}^5-$;

n es 0, 1 o 2;

cada R^4 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

cada R^5 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o $=\text{CH}-$;

R^3 representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros, estando el propio sistema de anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -sulfinilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -sulfonilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -carbonilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -carboniloxi, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ -carbonilo, amino ($-\text{NH}_2$), $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -amino, di-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquiloxi $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_6$ -metilo, $-\text{[O]}_p\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-O-R}^7$ y un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 6 miembros (opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$);

cada R^6 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

p es 0 o 1;

q es 1, 2, 3 o 4; y

R^7 representa un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, a menos que se establezca de otro modo, un grupo sustituyente de alquilo, alquenilo o alquinilo o un resto alquilo, alquenilo o alquinilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos/restos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ incluyen metilo, etilo, propilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2--metil-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo. Ejemplos de grupos/restos alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ incluyen etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo y 1-hexadienilo. Ejemplos de grupos/restos alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ incluyen etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo y 1-hexinilo.

Similarmente, un grupo/resto alquileo puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos/restos alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$ incluyen metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-, 2- o 3-metilpropileno y 1-, 2- o 3-etilpropileno.

Un grupo sustituyente/resto de haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ comprenderá al menos un átomo de halógeno, por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de halógeno, ejemplos de los cuales incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o pentafluoroetilo.

Un grupo sustituyente/resto de hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ comprenderá al menos un grupo hidroxilo, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro grupos hidroxilo, ejemplos de los cuales incluyen $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ y $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$.

Los grupos alquilo en un grupo/resto di-alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -amino pueden ser iguales, o diferentes, entre sí.

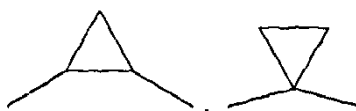
En la definición de R^3 , el sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros puede tener propiedades alicíclicas o aromáticas como también tendrá el sustituyente de anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 6 miembros. Un sistema de anillo insaturado estará parcialmente o completamente insaturado.

Para evitar dudas, cuando R^3 represente un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, entonces debe entenderse que la invención no engloba ninguna estructura de anillo inestable o ningún enlace O-O, O-S o S-S y que un sustituyente, si está presente, puede unirse a cualquier átomo de anillo adecuado. El resto R^3 puede unirse en cualquier heteroátomo o átomo de carbono produciendo la creación de una estructura estable. Comentarios similares se aplican con respecto al sustituyente de anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 6 miembros opcional en el sistema del anillo R^3 .

Cuando cualquier resto químico o grupo en la fórmula (I) se describe como que está opcionalmente sustituido, se apreciará que el resto o grupo puede ser cualquiera sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes especificados. Se apreciará que el número y la naturaleza de los sustituyentes se seleccionen de manera que se eviten combinaciones estéricamente no deseables.

En una realización de la invención, R^1 representa un átomo de hidrógeno.

X e Y representan cada uno independientemente un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{S}(\text{O})_n$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4$, $-\text{NR}^4$,

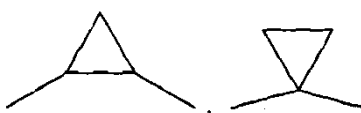


5 o $-CR^4R^5-$, a condición de que X e Y no puedan representar ambos simultáneamente un enlace y a condición de que si X e Y son ambos distintos de un enlace, entonces al menos uno de X e Y represente $-CR^4R^5-$.

10 Cada R^4 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , preferentemente metilo, o un grupo haloalquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , preferentemente trifluorometilo.

15 Cada R^5 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , preferentemente metilo, un grupo haloalquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , preferentemente trifluorometilo, o un grupo $=CH-$ tal que $-CR^4R^5-$ represente un resto alquenileno, $-CR^4=CH-$ o $-CH=CR^4-$.

En una realización de la invención, X representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo $-C(O)$, $-S(O)_n$, $-C(O)NR^4$, $-SO_2NR^4$, $-NR^4$,



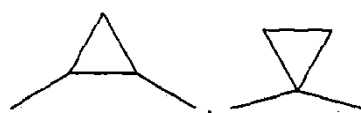
20 o $-CR^4R^5-$ (por ejemplo, CH_2 o $CH(CH_3)$), e Y representa un enlace o $-CR^4R^5-$ (por ejemplo, CH_2 o $CH(CH_3)$), sujeto a las anteriores condiciones.

En otra realización de la invención, X representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo $-C(O)$, $-S(O)_n$, $-C(O)NR^4$, $-S(O)_2NR^4$,



30 o $-CR^4R^5-$ (por ejemplo, CH_2 o $CH(CH_3)$), e Y representa un enlace o $-CR^4R^5-$ (por ejemplo, CH_2 o $CH(CH_3)$), sujeto a las anteriores condiciones.

En otra realización adicional de la invención, X representa $-CR^4R^5-$ (por ejemplo, CH_2 o $CH(CH_3)$) e Y representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo $-C(O)$, $-S(O)_n$, $-C(O)NR^4$, $-S(O)_2NR^4$, $-NR^4$,



45 o $-CR^4R^5-$ (por ejemplo, CH_2 o $CH(CH_3)$), sujeto a las anteriores condiciones.

En otra realización, X representa un grupo $-S(O)_n$ (por ejemplo, $-S-$), $-CHR^4$ (por ejemplo, CH_2 o $CH(CH_3)$) o



50 e Y representa un enlace o un grupo $-CHR^4$ (por ejemplo, CH_2), sujeto a las anteriores condiciones.

En todavía otra realización adicional, X representa un grupo $-S(O)_n$ (por ejemplo, $-S-$), $-NR^4$ (por ejemplo, $N(CH_3)$), $-CHR^4$ (por ejemplo, CH_2 o $CH(CH_3)$) o



60 especialmente $-CHR^4$, e Y representa un enlace o un grupo $-CHR^4$ (por ejemplo, CH_2), sujeto a las anteriores condiciones.

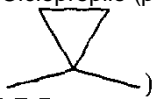

65 Ejemplos específicos de combinaciones de X e Y incluyen una cualquiera o más de las siguientes:

5
10
15
20
25

X	Y
S	CH ₂
CH ₂	S
CH ₂	CH ₂
S	CH(CH ₃)
SO ₂	CH ₂
CH ₂	SO ₂
O	CH ₂
O	CH(CH ₃)
C(O)	CH ₂
C(O)NH	CH ₂
S(O) ₂ NH	CH ₂
CH ₂	CH(CH ₃)
CH(CH ₃)	CH ₂
CH ₂	C(CH ₃) ₂
C(CH ₃) ₂	CH ₂
-CH=CH-	enlace
enlace	-CH=CH-
CH ₂	enlace
enlace	CH ₂
ciclopropilo	enlace
enlace	ciclopropilo
CH(CH ₃)	enlace
enlace	CH(CH ₃)
N(CH ₃)	CH ₂

En una realización de la invención, combinaciones preferidas de X e Y incluyen una cualquiera o más de las siguientes:

30
35
40
45

X	Y
s	CH ₂
CH ₂	CH ₂
CH ₂	enlace
enlace	CH ₂
Ciclopropilo (por ejemplo 	enlace
enlace	Ciclopropilo (por ejemplo 
CH(CH ₃)	enlace
enlace	CH(CH ₃)
N(CH ₃)	CH ₂

50
55
60
65

En otra realización adicional de la invención, se prefiere que X e Y representen ambos CH₂.

Cada R⁶ representa independientemente un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂. Ejemplos de grupos alquilo se describen anteriormente e incluyen metilo, etilo, isopropilo, n-propilo y n-butilo.

R⁷ representa un grupo alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, ejemplos los cuales se han descrito previamente.

Según un aspecto de la invención, R³ puede representar un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros (por ejemplo, 3, 4, 5 o 6 a 7, 8, 9 o 10 miembros) que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro o bromo), hidroxilo, ciano, oxo, alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alqueno C₂-C₆ o haloalquilo C₂-C₄, C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alcoxi C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alquiltio C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alquil C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂-sulfinilo, alquil C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂-sulfonilo, alquil C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂-carbonilo, alquil C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂-carbonilo, alcoxi C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂-carbonilo, amino, -CON(R⁶)₂, alquil C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂-amino, di-(alquil C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂)amino, cicloalquilo C₃-C₆ o C₃-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ o C₃-C₅, cicloalquil C₃-C₆ o C₃-C₅-metilo, -[O]_p-(CH₂)_q-O-R⁷ y un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 6 miembros (opcionalmente sustituido con al

menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄ tales como metilo o etilo y alcoxi C₁-C₄ tal como metoxi o etoxi).

El sistema de anillo heterocíclico comprenderá al menos un heteroátomo de anillo (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo independientemente) seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos de sistemas de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros que pueden usarse, que pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en los que los dos o más anillos están fusionados, incluyen uno o más (en cualquier combinación) de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bíciclo[2.2.1]heptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo), tetrahidrofuranilo, diazabíciclo[2.2.1]hept-2-ilo, naftilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzodioxolilo, quinolinilo, oxazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo), 2,3-dihidrobenzofuranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazinilo, tiazolidinilo, indanilo, tienilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

Sistemas de anillo preferidos incluyen fenilo, piridinilo, oxazolilo, pirazinilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolilo, tiazolilo y piperidinilo.

Ventajosamente, el sistema de anillo es fenilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o tetrahidropiranilo.

En una realización preferida de la invención, el sistema de anillo es fenilo o piridinilo, particularmente fenilo.

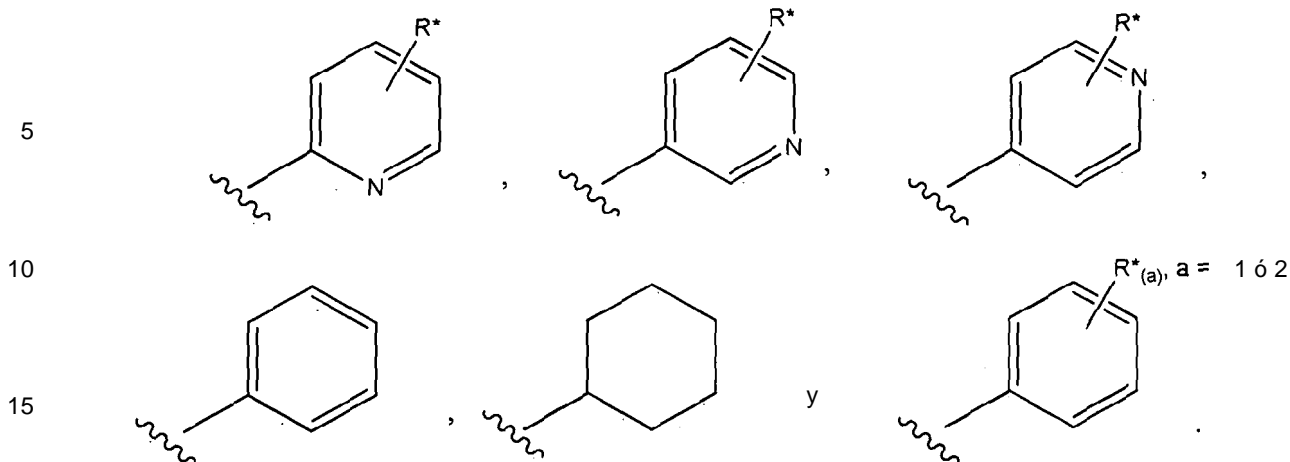
El sustituyente de anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 6 miembros comprenderá al menos un heteroátomo de anillo (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo independientemente) seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Preferentemente, los heteroátomos de anillo están seleccionados de nitrógeno y oxígeno. Ejemplos de tales sustituyentes de anillo incluyen azetidinilo, pirrolidinilo y oxadiazolilo tales como 1,2,4-oxadiazolilo.

En una realización de la invención, R³ representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3, 4 o 5 a 6, 7, 8 o 9 miembros, por ejemplo, 3 a 6 o 5 a 9 miembros, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro o bromo), hidroxilo, ciano, oxo, alquilo C₁-C₄ (por ejemplo, metilo o etilo), alqueno C₂-C₄ (por ejemplo, etenilo), haloalquilo C₁-C₂ (por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo), hidroxialquilo C₁-C₂ (por ejemplo, hidroximetilo), alcoxi C₁-C₄ (por ejemplo, metoxi o etoxi), haloalcoxi C₁-C₂ (por ejemplo, difluorometoxi o trifluorometoxi), alquiltio C₁-C₄ (por ejemplo, metiltio o etiltio), alquil C₁-C₄-sulfínilo (por ejemplo, metilsulfínilo o etilsulfínilo), alquil C₁-C₄-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo o etilsulfonilo), alquil C₁-C₄-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo o etilcarbonilo), alquil C₁-C₄-carboniloxi (por ejemplo, metilcarboniloxi), alcoxi C₁-C₄-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo), amino, -CON(R⁶)₂, alquil C₁-C₄-amino (por ejemplo, metilamino o etilamino), di-(alquil C₁-C₄)amino (por ejemplo, dimetilamino), cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-metilo, -[O]_p-(CH₂)_q-O-R⁷ y un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con metilo o metoxi.

En otra realización de la invención, R³ representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico insaturado de 5 o 6 miembros, comprendiendo el sistema de anillo heterocíclico uno o dos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en el que el sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, oxo, alquilo C₁-C₄ (por ejemplo, metilo o etilo), alqueno C₂-C₄ (por ejemplo, etenilo), haloalquilo C₁-C₂ (por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo), hidroxialquilo C₁-C₂ (por ejemplo, hidroximetilo), alcoxi C₁-C₄ (por ejemplo, metoxi o etoxi), haloalcoxi C₁-C₂ (por ejemplo, difluorometoxi o trifluorometoxi), alquiltio C₁-C₄ (por ejemplo, metiltio o etiltio), alquil C₁-C₄-sulfínilo (por ejemplo, metilsulfínilo o etilsulfínilo), alquil C₁-C₄-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo o etilsulfonilo), alquil C₁-C₄-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo o etilcarbonilo), alquil C₁-C₄-carboniloxi (por ejemplo, metilcarboniloxi), alcoxi C₁-C₄-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo), amino, carboxamido (-CONH₂), alquil C₁-C₄-amino (por ejemplo, metilamino o etilamino), di-(alquil C₁-C₄)amino (por ejemplo, dimetilamino), cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-metilo, -[O]_p-(CH₂)_q-O-R⁷ y un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 6 miembros, que preferentemente contiene al menos un átomo de anillo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con metilo o metoxi.

En otra realización adicional, R³ representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 6 miembros, preferentemente 5 a 6 miembros, tal como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo, fenilo o piridinilo, sistema de anillos que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro, preferentemente uno o dos, sustituyentes independientemente) seleccionado de ciano, flúor, cloro, metilo, difluorometilo, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi.

Ejemplos específicos de R³ incluyen uno o más de los siguientes sustituyentes en cualquier combinación:



20 Los sustituyentes del anillo R* están seleccionados independientemente de ciano, halógeno (por ejemplo, flúor o cloro), metilo, metoxi, difluorometilo, difluorometoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi.

En una realización preferida de la invención,

25 R¹ representa un átomo de hidrógeno;
 R² representa un grupo -X-Y-R³;
 X representa un grupo -S(O)_n o -CHR e Y representa un grupo -CHR⁴;
 n es 0, 1 o 2;
 cada R⁴ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y
 30 R³ representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, sistema de anillo que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de flúor, cloro, trifluorometil y metoxi.

En otra realización preferida de la invención,

35 R¹ representa un átomo de hidrógeno;
 R² representa un grupo -X-Y-R³;
 X representa un grupo -S(O)_n, -CHR⁴ o



45 e Y representa un enlace o un grupo -CHR⁴;
 n es 0, 1 o 2, preferentemente 0;
 cada R⁴ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferentemente un átomo de hidrógeno; y
 R³ representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 6 miembros (preferentemente fenilo), sistema de anillos que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes independientemente) seleccionado de flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi.

50

En otra adicional realización preferida de la invención,

55 R representa un átomo de hidrógeno;
 R representa un grupo -X-Y-R³;
 X representa un grupo -S(O)_n, -NR⁴, -CHR⁴ o



65 e Y representa un enlace o un grupo -CHR⁴;
 n es 0, 1 o 2, preferentemente 0;
 cada R⁴ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferentemente un átomo de hidrógeno; y

R³ representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 6 miembros (preferentemente fenilo), sistema de anillos que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes independientemente) seleccionado de ciano, flúor, cloro, difluorometilo, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo y metoxi.

5

Ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

- 4-Hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(4-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 10 4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 6-[(4-Clorobencil)sulfanil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(3-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(2-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 15 6-[2-(3,5-Difluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(3,4-Difluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 20 6-(2-Ciclohexiletel)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(2-Ciclopropiletel)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(2-Ciclopentiletel)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-[2-(4-metoxiciclohexil)etil]piridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 25 6-[2-[3-(Difluorometil)fenil]etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-Bencil-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(3-Clorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-(1-fenilciclopropil)piridazin-3(2H)-ona,
 4-[2-(5-Hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil]benzonitrilo,
 30 6-[2-(3-Fluoro-4-metilfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(4-Fluoro-3-metilfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(4-Clorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 35 6-[2-(2-Clorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 6-(4-(Difluorometoxi)fenetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(4-(Trifluorometoxi)fenetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(3-(Difluorometoxi)fenetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 40 6-[1-(4-Fluorofenil)ciclopropil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 6-((Ciclopropilmetil)(metil)amino)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 45 6-((Ciclohexilmetil)(metil)amino)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(3-Clorobencil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(4-Clorobencil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(Ciclohexilmetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(4-Fluorobencil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 50 6-(2-Cloro-6-fluorobencil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(2-Clorobencil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(3-Fluorobencil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(2-Fluorobencil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(4-Metilbencil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 55 6-(3-Metilbencil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-(3-(trifluorometil)bencil)piridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-[2-(oxan-4-il)etil]piridazin-3(2H)-ona,
 6-[[4-(4-Fluorofenil)metil](metil)amino]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 60 6-[2-(2,6-Difluorofenil)etil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(2-Cloro-6-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 6-[[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(1-Feniletel)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(Ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 65 4-Hidroxi-6-{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 6-[2-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona,

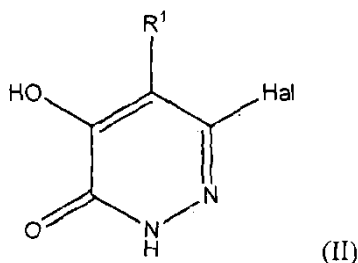
6-{2-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 6-{2-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 6-{2-[2,4-bis(Trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidro-piridazin-3-ona,
 6-{2-[3,4-bis(Trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 4-Hidroxi-6-(3-metil-4-(trifluorometil)fenil)piridazin-3(2H)-ona,
 3,4-bis(Benciloxi)-6-((3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-piridazine,
 4-Hidroxi-6-{2-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etil}-2,3-dihidropiridazin-3-ona.
 6-{2-[3,5-Difluoro-4-(tiifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 6-{2-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona,

y sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de ellos.

Debe observarse que cada uno de los compuestos químicos enumerados anteriormente representa un aspecto particular e independiente de la invención.

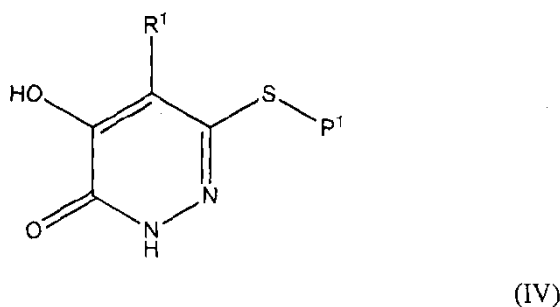
La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente que comprende

(i) cuando X representa un átomo de azufre o cuando X es un enlace e Y representa un átomo de azufre, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que Hal representa un átomo de halógeno tal como cloro y R^1 es como se define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III), $HS-[Y]_t-R^3$, en la que t es 0 o 1 e Y y R^3 son como se definen en la fórmula (I); o

(ii) cuando X representa SO o cuando X es un enlace e Y representa SO, oxidar un compuesto de fórmula (IV)



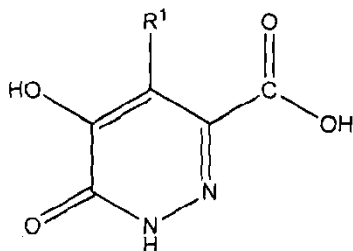
en la que P^1 representa un grupo protector (por ejemplo, propionato de metilo) y R^1 es como se define en la fórmula (I) con un agente oxidante adecuado, seguido de reacción con un compuesto de fórmula (V), $L^1-[Y]_w-R^3$, en la que w es 0 o 1, L representa un grupo saliente (por ejemplo, halógeno) e Y y R^3 son como se definen en la fórmula (I); o

(iii) cuando X representa SO_2 o cuando X es un enlace e Y representa SO_2 , oxidar un compuesto de fórmula (IV) como se define en (ii) anteriormente con un agente oxidante adecuado, seguido de reacción con un compuesto de fórmula (V) como se define en (ii) anteriormente; o

(iv) cuando X representa un átomo de oxígeno o cuando X es un enlace e Y representa un átomo de oxígeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se define en (i) anteriormente, con un compuesto de fórmula (VI), $HO-[Y]_z-R^3$, en la que z es 0 o 1 e Y y R^3 son como se definen en la fórmula (I); o

(v) cuando X representa C(O) o cuando X es un enlace e Y representa C(O), hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se define en (i) anteriormente con dióxido de carbono, seguido por la adición de un agente de activación y reacción con un compuesto de fórmula (Va), $M-[Y]_w-R^3$, en la que M es Li o MgR^{20} , R^{20} representa un átomo de halógeno y w, Y y R^3 son como se definen en la fórmula (V) en (ii) anteriormente; o

(vi) cuando X representa $-C(O)NR^4$ o cuando X es un enlace e Y representa $-C(O)NR^4$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

en la que R^1 es como se define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (VIII), $R^4HN-[Y]_g-R^3$, en la que g es 0 o 1 e Y, R^3 y R^4 son como se definen en la fórmula (I); o

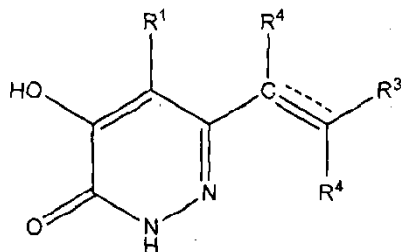
(vii) cuando X representa $-S(O)_2NR^4$ o cuando X es un enlace e Y representa $-S(O)_2NR^4$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se define en (i) anteriormente con dióxido de azufre, seguido por la adición de un agente oxidante-de cloración y a continuación reacción con un compuesto de fórmula (VIII) como se define en (vi) anteriormente; o

(viii) cuando X representa $-NR^4$ o cuando X es un enlace e Y representa $-NR^4$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se define en (i) anteriormente, con un compuesto de fórmula (VIII) como se define en (vi) anteriormente; o

(ix) cuando X representa $-CR^4R^5$ o cuando X es un enlace e Y representa $-CR^4R^5$ y R^4 y R^5 representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 , hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se define en (i) anteriormente con un compuesto de fórmula (IX), $L^2-CR^4R^5-[Y]_h-R^3$, en la que h es 0 o 1, L^2 representa un grupo saliente (por ejemplo, halógeno), R^4 y R^5 representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 e Y y R^3 son como se definen en la fórmula (I); o

(x) cuando X representa $-CR^4R^5$ o cuando X es un enlace e Y representa $-CR^4R^5$ y R^4 y R^5 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 pero ambos no representan simultáneamente un grupo alquilo C_1-C_6 , hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se define en (i) anteriormente con un compuesto de fórmula (IXa), $R^4C(O)-[Y]_h-R^3$, en la que h, Y y R^3 son como se definen en la fórmula (IX) en (ix) anteriormente y R^4 es como se define en la fórmula (I) anteriormente, seguido de una reacción de hidrogenación; o

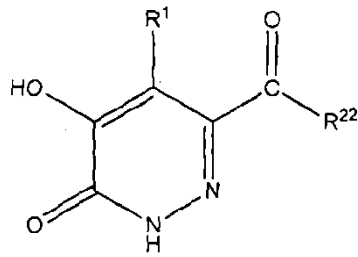
(xi) cuando X e Y representan cada uno $-CHR^4$, hidrogenar un compuesto de fórmula (X)



(X)

en la que R^1 , R^3 y R son como se definen en la fórmula (I); o

(xii) cuando X representa $-CR^4R^5$ o cuando X es un enlace e Y representa $-CR^4R^5$ y R^5 es $=CH$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI)



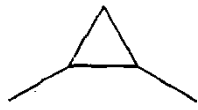
(XI)

15 en la que R^{22} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 y R^1 es como se define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (IXb), $R^{24}-CH(R^{26})-[Y]_h-R^3$, en la que R^{24} representa un resto fosfonato (por ejemplo, $-P(=O)(OR)_2$ en la que R es un grupo alquilo tal como etilo), R^{26} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 y h, Y y R^3 son como se definen en la fórmula (IX) en (ix) anteriormente; o

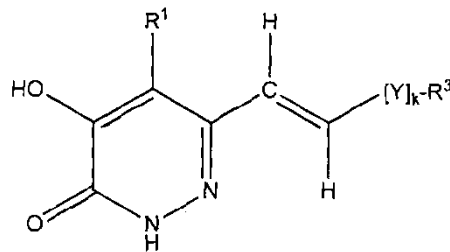
20 (xiii) cuando X representa un grupo



o cuando X es un enlace e Y representa un grupo



35 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII)



(XII)

50 en la que k es 0 o 1 e Y, R^1 y R^3 son como se definen en la fórmula (I), con diyodometano y par de cincobre; o

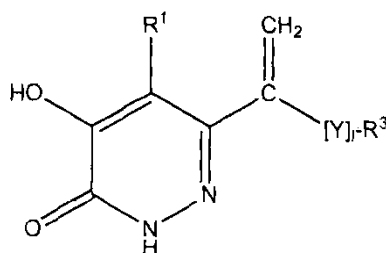
(xiv) cuando X representa un grupo



o cuando X es un enlace e Y representa un grupo



65 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

en la que 1 es 0 o 1 e Y, R¹ y R³ son como se definen en la fórmula (I), con diyodometano y par de cincobre;

y opcionalmente después de llevar a cabo uno o más de los siguientes procedimientos:

- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- eliminar cualquier grupo protector
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

El proceso (i) puede llevarse a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, tal como tolueno, en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd₂(DBA)₃) y un compuesto de organofósforo tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos).

Los procesos (ii) y (iii) pueden llevarse a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, usando una cantidad adecuada de un agente oxidante tal como ácido *meta*-cloroperoxibenzoico.

El proceso (iv) puede llevarse a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, tal como tolueno, en presencia de un catalizador de yoduro de cobre (I) a temperatura elevada (por ejemplo, 30 °C a 150 °C).

La primera etapa de proceso (v) puede llevarse a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, tal como éter dietílico, a baja temperatura (por ejemplo, -78 °C) en presencia de un reactivo tal como butil-litio. Un agente de activación adecuado para uso en la segunda etapa sería un compuesto tal como clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina que está comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich Corporation, para formar una 'amida de Weinreb' que se hace reaccionar a continuación con el compuesto de fórmula (Va) para formar el compuesto apropiado de fórmula (I).

El proceso (vi) puede llevarse a cabo convenientemente en un disolvente orgánico usando un reactivo de acoplamiento de amida adecuado. Se conocen en la técnica diversos reactivos de acoplamiento de amida tales como diciohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) y tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU).

La primera etapa de proceso (vii) puede llevarse a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, tal como éter dietílico, a baja temperatura (por ejemplo, -78 °C) en presencia de un reactivo tal como cloruro de isopropilmagnesio. Un agente oxidante-de cloración adecuado para uso en la segunda etapa sería cloruro de sulfurilo y la posterior reacción con un compuesto de fórmula (VIII) puede llevarse a cabo según procedimientos de acoplamiento de sulfonamida conocidos en la materia.

La reacción de aminación en el proceso (viii) puede llevarse a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, tal como tolueno, en presencia de (1) un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd₂(DBA)₃), (2) una base tal como *t*-butóxido de sodio y (3) un compuesto de organofósforo tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos).

Los procesos (ix) y (x) pueden llevarse a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, tal como éter dietílico, a baja temperatura (por ejemplo, -78 °C) en presencia de un reactivo tal como butil-litio.

La reacción de hidrogenación en el proceso (x) y el proceso (xi) puede llevarse a cabo según técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, en presencia de un disolvente orgánico, tal como etanol, usando gas hidrógeno y un catalizador de paladio sobre carbono, bajo condiciones catalizadas por ácido según se requieran.

El proceso (xii) es análogo a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons como se conoce, por ejemplo, de Wadsworth, W. *Org. React.* 1977, 25, 73. Se conocen en la técnica condiciones de reacción adecuadas para llevar a cabo este tipo de reacción.

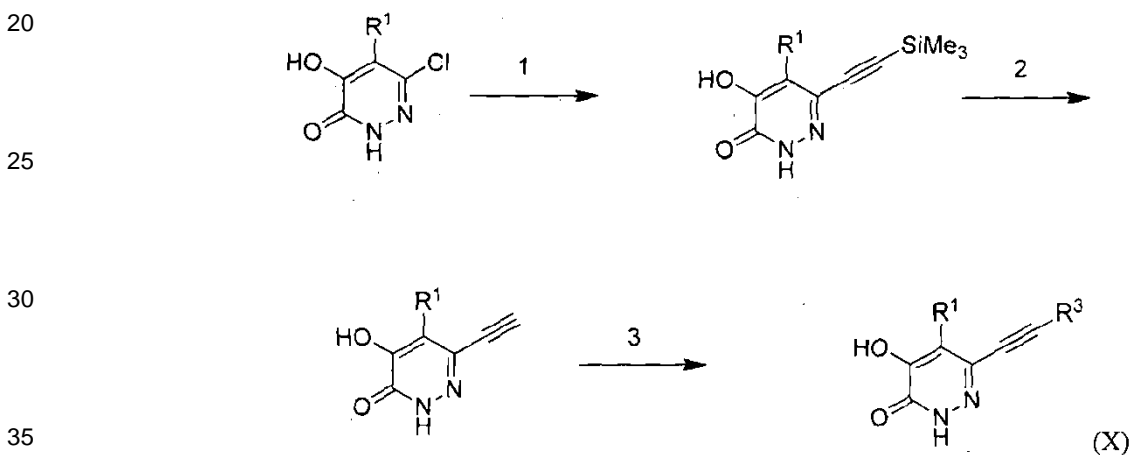
Los procesos (xiii) y (xiv) son análogos a la reacción de ciclopropanación de Simmons-Smith de alquenos, por ejemplo, como se describe por Howard H. Simmons, Ronald D. Smith (1959) "A New Synthesis of Cyclopropanes" J. Am. Chem. Soc. 81 (16): 4256-4264.

5 Los compuestos de fórmula (IV) en la que P¹ representa un grupo protector tal como -CH₂CH₂C(O)OCH₃ pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se ha definido anteriormente con 3-sulfanilpropanoato de metilo.

10 Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se ha definido anteriormente con dióxido de carbono en un disolvente orgánico tal como éter dietílico a baja temperatura (por ejemplo, -78 °C) en presencia de un reactivo tal como butil-litio.

15 Los compuestos de fórmula (X) en los que los grupos CR⁴ están enlazados por un doble enlace carbono-carbono pueden prepararse por procesos análogos al proceso (xii) anterior.

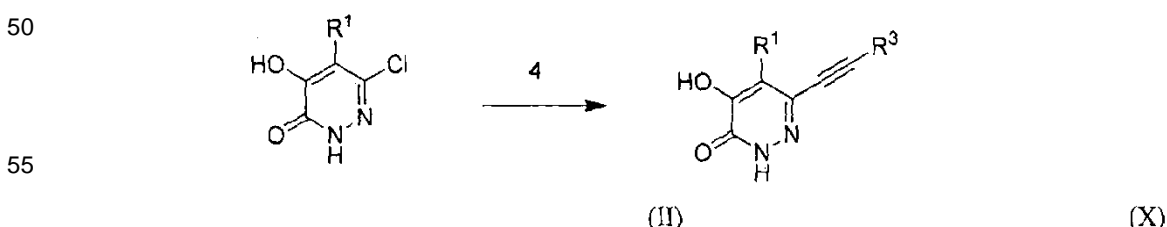
Los compuestos de fórmula (X) en los que los grupos CR⁴ están enlazados por un triple enlace carbono-carbono, cada R⁴ representa un átomo de hidrógeno y R³ representa un sistema de anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacción:



40 La etapa 1 se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de piridazina (en la que R¹ es como se define anteriormente en este documento) con etiniltrimetilsilano en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano.

45 La etapa 2 se lleva a cabo usando carbonato de potasio en un disolvente polar tal como metanol. La etapa 3 se lleva a cabo usando un compuesto de fórmula R³-Br en la que R³ representa un sistema de anillo heterocíclico opcionalmente sustituido como se define anteriormente en este documento, en presencia de yoduro de cobre (I) y un catalizador de paladio adecuado.

Los compuestos de fórmula (X) en los que los grupos CR⁴ grupos están enlazadas por un triple enlace carbono-carbono, cada R⁴ representa un átomo de hidrógeno y R³ representa un sistema de anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacción:



60 La etapa 4 se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) como se define anteriormente en este documento con un compuesto de fórmula, HC≡C-R³, en la que R representa un sistema de anillo carbocíclico opcionalmente sustituido como se define anteriormente en este documento, en presencia de yoduro de cobre (I) y un catalizador de paladio adecuado.

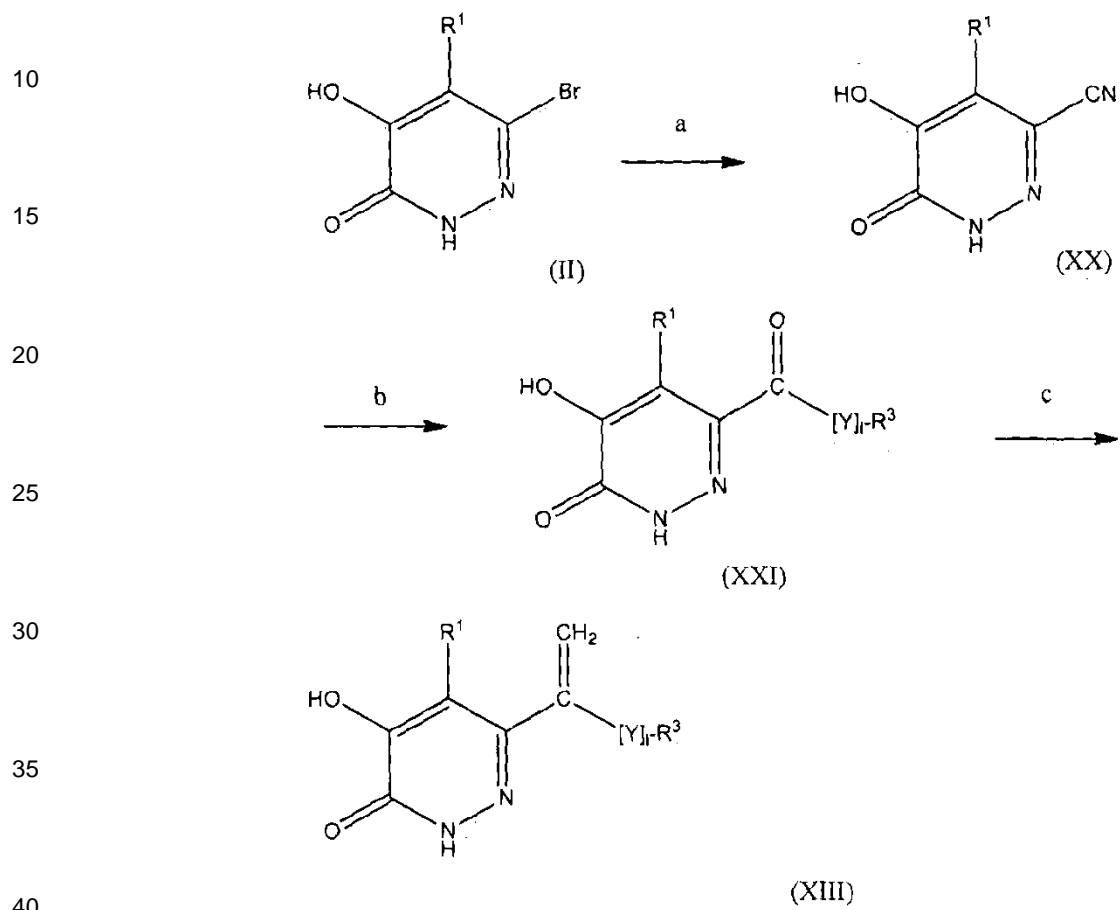
65 Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se ha definido anteriormente con dimetilformamida en un disolvente orgánico, tal como éter dietílico, a baja temperatura (por ejemplo, -78 °C) en presencia de un reactivo tal como butil-litio, opcionalmente seguido de una reacción de

alquilación.

Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse por procesos análogos a aquellos usados para la preparación de compuestos de fórmula (X).

5

Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse según el siguiente esquema de reacción:



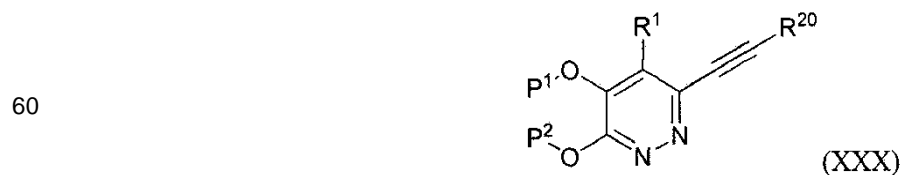
La etapa a se lleva a cabo usando, por ejemplo, cianuro de cobre. El compuesto de fórmula (II) es como se define anteriormente en este documento.

45 La etapa b se lleva a cabo usando un reactivo de Grignard de fórmula $R^3-[Y]_1-MgBr$ en la que 1, Y y R^3 son como se definen en la fórmula (XIII).

50 La etapa c se lleva a cabo usando disolución de reactivo de Tebbe (bis(ciclopentadienil)- μ -cloro-(dimetilaluminio)- μ -metilentitanio).

Los compuestos de fórmulas (II), (III), (V), (Va), (VI), (VIII), (IX), (IXa) y (IXb) están tanto comercialmente disponibles, son muy conocidos en la bibliografía como pueden prepararse usando técnicas conocidas.

55 La presente invención proporciona además ciertos productos intermedios novedosos, por ejemplo, productos intermedios de fórmula (XXX)



65 en la que P^1 y P^2 representan cada uno independientemente un grupo protector de bencilo, R^{20} representa un átomo de hidrógeno o un grupo saliente de trimetilsilano ($Si(CH_3)_3$) y R^1 es como se define en la fórmula (I) anteriormente.

Se apreciará por aquellos expertos en la materia que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como grupos fenol, hidroxilo o amino en los reactivos pueden necesitar protegerse por grupos protectores. Así, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede implicar, en una etapa apropiada, la eliminación de uno o más grupos protectores.

5 La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

10 Los compuestos de la fórmula (I) anterior pueden convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferentemente una sal de adición de ácido tal como una sal de clorhidrato, bromhidrato, bencenosulfonato (besilato), sacarina (por ejemplo, monosacarina), trifluoroacetato, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, valerato, propanoato, butanoato, malonato, oxalato, 1-hidroxi-2-naftoato (xinafoato), metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

15 En un aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) pueden poseer una o más radiomarcas. Tales radiomarcas pueden introducirse usando reactivos que contienen radiomarcas en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), o pueden introducirse acoplando los compuestos de fórmula (I) a restos quelantes capaces de unirse a un átomo de metal radiactivo. Tales versiones radiomarcadas de los compuestos pueden usarse, por ejemplo, en estudios de obtención de imágenes de diagnóstico.

20 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden estar en forma de hidratos o solvatos que forman un aspecto de la presente invención. Tales solvatos pueden formarse con disolventes orgánicos comunes, que incluyen, pero no se limitan a, disolventes alcohólicos, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol.

25 Los compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención engloba el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluyendo atropisómeros) de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos que incluyen racematos. El uso de tautómeros y mezclas de los mismos también forman un aspecto de la presente invención. Son particularmente deseadas las formas enantioméricamente puras.

30 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como inhibidores de la enzima D-aminoácido oxidasa (DAAO), y así pueden usarse en el tratamiento de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (por ejemplo, trastorno psicótico, psicosis), demencia y otros trastornos cognitivos, trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada), trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, trastornos depresivos, trastornos depresivos mayores, trastornos dipolares que incluyen bipolar I y II, manía bipolar, depresión bipolar), trastornos del sueño, trastornos normalmente diagnosticados por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia (por ejemplo, trastorno por déficit de atención y trastornos de la conducta disruptiva), dolor (por ejemplo, dolor neuropático) y trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson o de Alzheimer).

35 Así, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en este documento para su uso en terapia, en particular para el tratamiento de afecciones cuyo desarrollo o síntomas están asociados a actividad de la enzima DAAO.

40 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en este documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones cuyo desarrollo o síntomas están asociados a actividad de la enzima DAAO.

45 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis", a menos que haya indicaciones específicas al contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse consecuentemente.

50 Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o se considera de otro modo que están en riesgo elevado de, el trastorno o afección en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar un trastorno o afección particular generalmente incluyen aquellas que tienen una historia familiar del trastorno o afección, o aquellas que se han identificado por pruebas genéticas o cribado por ser particularmente susceptibles a desarrollar el trastorno o afección, o aquellas en la fase prodrómica de un trastorno.

55 En particular, los compuestos de la invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) pueden usarse en el tratamiento de los síntomas positivos de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo (por ejemplo, voces o alucinaciones), trastornos cognitivos (tales como demencia y problemas del aprendizaje) y también dolor (tal como dolor neuropático).

60 La invención también proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de al menos un síntoma o

afección asociado a esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y otros trastornos psicóticos (por ejemplo, trastorno psicótico, psicosis), demencia y otros trastornos cognitivos, trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada), trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, trastornos depresivos, trastornos depresivos mayores, trastornos dipolares que incluyen bipolar I y II, manía bipolar, depresión bipolar), trastornos del sueño, trastornos normalmente diagnosticados por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia (por ejemplo, trastorno por déficit de atención, trastornos del espectro autista y trastornos de la conducta disruptiva), dolor (por ejemplo, dolor neuropático) y trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson o de Alzheimer) que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en este documento.

Tales síntomas y afecciones incluyen, pero no se limitan a, ansiedad, agitación, hostilidad, pánico, un trastorno de la alimentación, un síntoma afectivo, un síntoma del estado de ánimo, un síntoma psicótico negativo y positivo comúnmente asociado a psicosis y trastorno neurodegenerativo.

Para los usos terapéuticos anteriormente mencionados, la dosificación administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosificación diaria del compuesto de la invención, si se inhala, puede estar en el intervalo de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). Alternativamente, si el compuesto se administra por vía oral, entonces la dosificación diaria del compuesto de la invención puede estar en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse por sí mismos, pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto/sal de fórmula (I) (principio activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por tanto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en este documento, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención todavía proporciona además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en este documento con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la invención son aquellos convencionalmente empleados en el campo de la formulación farmacéutica, e incluyen, pero no se limitan a, azúcares, alcoholes de azúcar, almidones, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicerina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de la lana.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteralmente, por spray por inhalación, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o mediante un depósito implantado. Se prefiere la administración por vía oral. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener cualquier adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. La suspensión puede formularse según técnicas conocidas en la técnica usando dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los diluyentes y disolventes aceptables que pueden emplearse están manitol, agua, disolución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluya mono- o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido, son útiles en la

preparación de inyectables, ya que son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxetiladas. Estas disoluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga tal como aquellos descritos en Ph. Helv. o un alcohol similar.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral que incluye, pero no se limita a, cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos y suspensiones y disoluciones acuosas. Estas formas de dosificación se preparan según técnicas muy conocidas en la técnica de formulación farmacéutica. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que comúnmente se usan incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración por vía oral en una forma de cápsula, diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz secado. Cuando se administran por vía oral suspensiones acuosas, el principio activo se combina con emulsionante y agentes de suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el principio activo. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan según técnicas muy conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

25 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica preferentemente comprenderá del 0,05 al 99 % en peso (porcentaje en peso), más preferentemente del 0,05 al 80 % en peso, todavía más preferentemente del 0,10 al 70 % en peso, e incluso más preferentemente del 0,10 al 50 % en peso, de principio activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

30 Los compuestos de la invención (es decir, compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden administrarse conjuntamente con otros compuestos usados para el tratamiento de las afecciones anteriores y/o con serina.

35 La invención, por tanto, se refiere además a terapias de combinación en las que un compuesto de la invención o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de la invención se administra con otro agente terapéutico o agentes y/o con serina, para el tratamiento de una o más de las afecciones previamente indicadas. Tales agentes terapéuticos pueden seleccionarse de los siguientes:

40 (i) **antidepresivos** tales como, por ejemplo, amitriptilina, amoxapina, bupropion, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, reboxetina, robaizotan, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

45 (ii) **antipsicóticos atípicos** que incluyen, por ejemplo, quetiapina e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

50 (iii) **antipsicóticos** que incluyen, por ejemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, bencisoxidilo, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, dibenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclone, suriclone, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

55 (iv) **ansiolíticos** que incluyen, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbitúricos y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos. Ansiolíticos de ejemplo incluyen adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam y zolazepam; y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

60 (v) **anticonvulsivos** que incluyen, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrigina y gabapentina, y

equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

(vi) **terapias para el Alzheimer** que incluyen, por ejemplo, donezepilo, memantina, tacrina y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

(vii) **terapias para el Parkinson** que incluyen, por ejemplo, deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de la MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmar, inhibidores de la A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas del NMDA, agonistas de la nicotina y agonistas de la dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

(viii) **terapias de migraña** que incluyen, por ejemplo, almotriptan, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptan, frovatriptan, lisurida, naratriptan, pergolida, pramipexol, rizatriptan, ropinirol, sumatriptan, zolmitriptano y zomitriptan, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

(ix) **terapias para accidente cerebrovascular** que incluyen, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotan, traxoprodil, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

(x) **terapias para incontinencia urinaria** que incluyen, por ejemplo, darafenacina, flavoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotan, solifenacina y tolterodina, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

(xi) **terapias para el dolor neuropático** que incluyen, por ejemplo, gabapentina, lidoderm y pregabalina, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

(xii) **terapias para el dolor nociceptivo** tales como, por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenac, loxoprofeno, naproxeno y paracetamol, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

(xiii) **terapias contra el insomnio** que incluyen, por ejemplo, alobarbital, alonimid, amobarbital, benzocetamina, butobarbital, capuride, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, meclocualona, melatonina, mefobarbital, metacualona, midafur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplon y Zolpidem, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

(xiv) **estabilizadores del estado de ánimo** que incluyen, por ejemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico y verapamilo, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

(xv) ligandos de 5HT1B tales como, por ejemplo, los compuestos desvelados en los documentos WO 99/05134 y WO 02/08212;

(xvi) agonistas de mGluR2;

(xvii) agonistas nicotínicos alfa 7 tales como, por ejemplo, los compuestos desvelados en los documentos WO 96/006098, WO 97/030998, WO 99/003859, WO 00/042044, WO 01/029034, WO 01/60821, WO 01/36417, WO 02/096912, WO 03/087102, WO 03/087103, WO 03/087104, WO 2004/016617, WO 2004/016616 y WO 2004/019947;

(xviii) inhibidores del receptor CCR1 de la quimiocina; y

(xix) agonistas delta opioides tales como, por ejemplo, los compuestos desvelados en los documentos WO 97/23466 y WO 02/094794.

Tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación descrito en el presente documento y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de intervalos de dosificación autorizados y/o la dosificación tal como se describe en la referencia de publicación.

En otro aspecto la presente invención proporciona una combinación (por ejemplo, para el tratamiento de esquizofrenia, trastornos cognitivos o dolor) de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en este documento y uno o más agentes seleccionados de carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamilo, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona y litio.

La invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, una preparación de un

primer principio activo que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en este documento, y una preparación de un segundo principio activo que es carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamilo, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona o litio, para uso simultáneo, secuencial o separado en la terapia.

5 En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende una preparación de un primer principio activo que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en este documento, y una preparación de un segundo principio activo que es carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamilo, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona o litio, e instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las preparaciones a un paciente en necesidad del mismo.

La presente invención se explicará ahora adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

15 Los métodos usados para la síntesis de los compuestos de la invención se ilustran por los esquemas generales a continuación y los ejemplos preparativos que siguen. Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estos compuestos están disponibles de proveedores comerciales. Estos esquemas generales son simplemente ilustrativos de métodos por los que los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse, y pueden hacerse diversas modificaciones a estos esquemas y se sugerirán para un experto en la materia que se ha referido a la presente divulgación.

20 Se registraron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) a 400MHz; los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón. Se registraron espectros usando un instrumento Bruker 400 Avance dotado de una sonda BBFO de 5 mm o sonda DUL. El control del instrumento era por el software Bruker TopSpin 2.1, a menos que se establezca de otro modo.

25 Se evaluó la pureza usando UPLC con detección UV (matriz de fotodiodos) durante un amplio intervalo de longitudes de onda, normalmente 220-450 nm, usando un sistema Waters Acquity UPLC equipado con columnas Acquity UPLC BEH o HSS C18 (2,1 mm de di x 50 mm de longitud) operadas a 50 o 60 °C. Las fases móviles normalmente consistieron en acetonitrilo o metanol mezclado con agua que contenía tanto 0,05 % de ácido fórmico como 0,025 % de amoniaco.

Los espectros de masas se registraron con un espectrómetro de masas de cuadrupolo único Waters SQD usando ionización de presión atmosférica, a menos que se estableciera de otro modo.

35 Los compuestos se purificaron usando cromatografía de fase normal sobre sílice o alúmina, o por métodos de cromatografía de fase inversa, usando un cartucho Biotage o Isolute KPNH, cartucho SCX y cartuchos de extracción en fase sólida SCX-2.

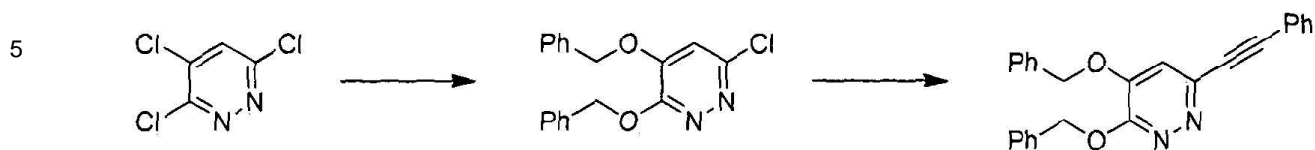
40 Se realizó cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) preparativa usando un sistema de la serie 1100 de Agilent Technologies normalmente usando columnas C18 de Waters de 19 mm de di x 100 mm de longitud tales como materiales de 5 μ m XBridge o SunFire a 20 ml/min. Las fases móviles normalmente consistieron en acetonitrilo o metanol mezclado con agua que contenía tanto 0,1 % de ácido fórmico como 0,1 % de amoniaco, a menos que se estableciera de otro modo.

45 En las siguientes descripciones, "temperatura ambiente" indica una temperatura en el intervalo de 20 °C a 25 °C.

Las abreviaturas usadas en los ejemplos específicos tienen los siguientes significados:

50	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
	DMSO-d ₆	Sulfóxido de dimetilo deuterado
	MeOH-d	Metanol deuterado
	MeOH	Metanol
	MS	Espectro de masas
	NMR	Resonancia magnética nuclear
55	Pd ₂ (DBA) ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
	MgSO ₄	Sulfato de magnesio
	XANTPHOS	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
	DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-Octahidropirimido[1,2-a]azepina
60	CHCl ₃	Triclorometano
	CDCl ₃	Triclorometano deuterado
	CD ₂ Cl ₂	Diclorometano deuterado
	MTBE	Metil <i>tert</i> -butil éter
	THF	Tetrahidrofurano
65	CO ₂	Dióxido de carbono

1. Productos intermedios

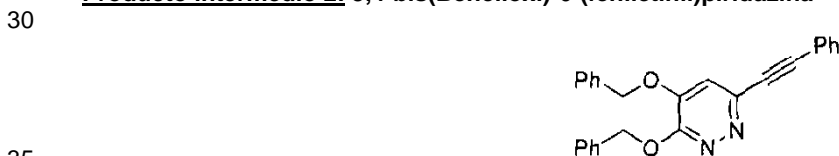
Esquema 1:

10 3,4,6-tricloropiridazina
numero CAS 6082-66-2

Producto intermedio 1: 3,4-bis(Benciloxi)-6-cloropiridazina

20 Se añadió gota a gota fenilmetanol (6,72 g, 62,2 mmoles) a una suspensión de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral; 2,486 g, 62,2 mmoles) en tetrahidrofurano (volumen total: 100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y a continuación se enfrió a 0 °C antes de añadir 3,4,6-tricloropiridazina (5,7 g, 31,1 mmoles) en porciones durante 10 minutos. Entonces, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas antes de verterse en agua y extraerse con acetato de etilo (dos veces). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (eluyendo con 5-20 % de acetato de etilo en bencina que contenía 5 % de tetrahidrofurano) dando 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (4,0 g, 12,24 mmoles, rendimiento del 39,4 %) como producto principal. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,31 - 7,52 (m, 11 H) 5,51 (s, 2 H) y 5,31 (s, 2 H).

25

Producto intermedio 2: 3,4-bis(Benciloxi)-6-(feniletinil)piridazina

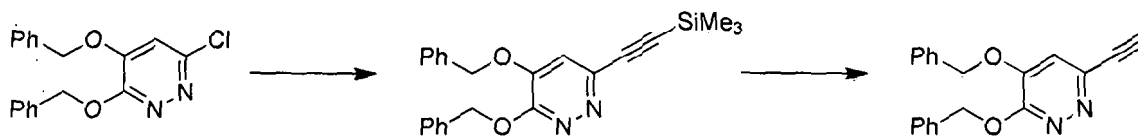
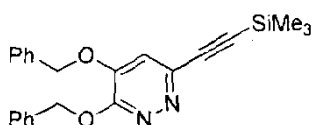
40 Se cargó un vial de microondas de 20 ml con 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**; 440 mg, 1,35 mmoles), DBU (1230 mg, 8,08 mmoles) y etinilbenceno (413 mg, 4,04 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) para producir una disolución naranja. La mezcla se purgó con nitrógeno y se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (47,3 mg, 0,067 mmoles) y yoduro de cobre (I) (25,6 mg, 0,135 mmoles) antes de someterse todo a radiación microondas durante 1 hora a 80 °C. Tras enfriarse, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera y la fase orgánica se purificó por cromatografía en sílice (eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo-bencina) dando 3,4-bis(benciloxi)-6-(feniletinil)piridazina (320 mg, 0,815 mmoles, rendimiento del 61 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,34 - 7,58 (m, 15 H), 7,06 (s, 1 H), 5,56 (s, 2 H) y 5,34 (s, 2 H). EM-ES⁺: 393.

45

Producto intermedio 3: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(4-fluorofenil)etinil]piridazina

60 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-(feniletinil)piridazina (**Producto intermedio 2**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y 1-etinil-4-fluorobenceno con un rendimiento del 72 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,67 - 7,76 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,29 - 7,53 (m, 12 H), 5,58 (s, 2 H) y 5,31 (s, 2 H). EM-ES⁺: 410.

65

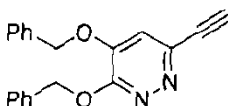
Esquema 2**Producto intermedio 4: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(trimetilsilil)etnil]piridazina**

25

30

Se cargó un vial de microondas de 20 ml con 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**, 3,06 mmoles) y etiniltrimetilsilano (902 mg, 9,18 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) para proporcionar una disolución naranja. La reacción se purgó con nitrógeno antes de DBU (2,77 ml, 18,36 mmoles), se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (107 mg, 0,153 mmoles) y yoduro de cobre (I) (58,3 mg, 0,306 mmoles) y se sometió todo a radiación microondas durante 1 hora a 80 °C. Tras enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se purificó por cromatografía en sílice (eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en bencina) dando 3,4-bis(benciloxi)-6-((trimetilsilil)etnil)piridazina (838 mg, 2,16 mmoles, rendimiento del 70 %) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,08 - 7,28 (m, 11 H), 5,32 (s, 2 H), 5,06 (s, 2 H) y 0,08 (s, 9 H)

EM-ES⁺: 389.

Producto intermedio 5: 3,4-bis(Benciloxi)-6-etnilpiridazina

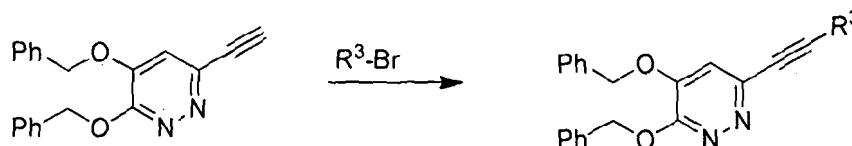
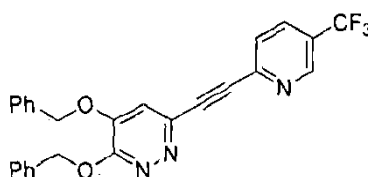
40

45

Se añadieron carbonato de potasio (295 mg, 2,136 mmoles), 3,4-bis(benciloxi)-6-((trimetilsilil)etnil)piridazina (**Producto intermedio 4**; 830 mg, 2,14 mmoles) y metanol (10 ml) a tetrahidrofurano (5 ml) para producir una suspensión naranja. La mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se repartió entre salmuera y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se evaporó antes de purificar el residuo por cromatografía en sílice (eluyendo con 10-50 % de acetato de etilo en bencina) dando 3,4-bis(benciloxi)-6-etnilpiridazina (530 mg, 1,68 mmoles, rendimiento del 78 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,31 - 7,53 (m, 11 H), 5,59 (s, 2 H), 5,30 (s, 2 H) y 4,53 (s, 1 H).

EM-ES⁺: 317.

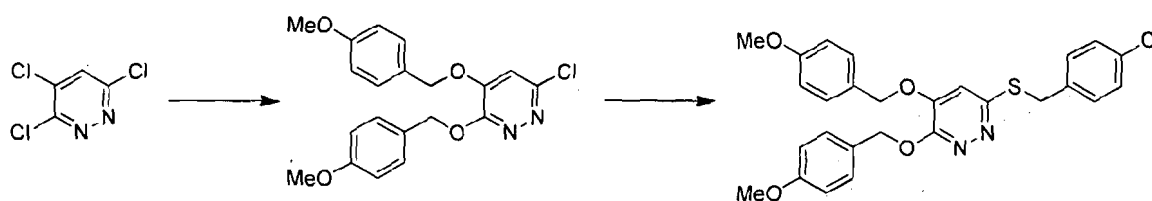
Esquema 3:**Producto intermedio 6: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etnil]piridazina**

Se disolvieron 3,4-bis(benciloxi)-6-etinilpiridazina (**Producto intermedio 5**; 530 mg, 1,68 mmoles) y 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (379 mg, 1,68 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) para producir una disolución naranja. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y entonces se añadieron trietilamina (1,40 ml, 10,05 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (58,8 mg, 0,08 mmoles) y yoduro de cobre (I) (31,9 mg, 0,17 mmoles) antes de someterla a irradiación microondas durante 1 hora a 80 °C. Tras enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se concentró a vacío y el residuo en bruto se purificó entonces por cromatografía en sílice (eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo en bencina) dando 3,4-bis(benciloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etinil]piridazina (460 mg, 0,10 mmoles, rendimiento del 60 %).

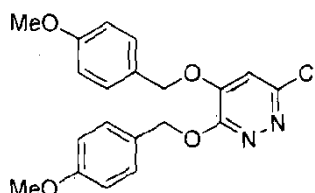
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,08 (s, 1 H), 8,34 - 8,38 (m, 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 1 H), 7,70 (s 1 H), 7,33 - 7,53 (m, 10 H), 5,61 (s, 2 H) y 5,33 (s, 2 H).

EM-ES⁺: 462.

Esquema 4:



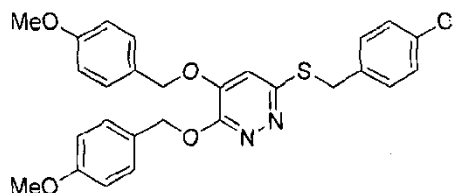
Producto intermedio 7: 6-Cloro-3,4-bis[[4-metoxibencil]oxi]piridazina



A una disolución de (4-metoxifenil)metanol (1,88 g, 13,63 mmoles) en tetrahidrofurano (7,89 ml) se añadió una disolución de *tert*-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (13,63 ml, 13,63 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió tricloropiridazina (1,0 g, 5,45 mmoles) en porciones durante un periodo de aproximadamente 5-10 minutos. La mezcla resultante se dejó con agitación y se calentó a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se vertió en agua, se extrajo en acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio). A continuación, la disolución se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía en sílice (eluyendo con 0-40 % de acetato de etilo en bencina) dando 6-cloro-3,4-bis[[4-metoxibencil]oxi]piridazina (550 mg, 1,420 mmoles, rendimiento del 26 %).

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d): δ 7,51 (s, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 4 H), 6,91 - 6,99 (m, 4 H), 5,39 (s, 2 H), 5,19 (s, 2 H) y 3,76 (s, 6 H).

Producto intermedio 8: 6-[[4-(Clorobencil)sulfanil]-3,4-bis[[4-metoxibencil]oxi]piridazina



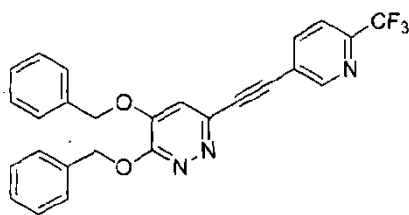
Una mezcla de 6-cloro-3,4-bis[[4-metoxibencil]oxi]piridazina (**Producto intermedio 7**; 550 mg, 1,42 mmoles), (4-clorofenil)metanotiol (248 mg, 1,56 mmoles), Pd₂(DBA)₃ (52,1 mg, 0,057 mmoles), XANTPHOS (65,8 mg, 0,114 mmoles) y base de Hunig (etilidisopropilamina; 404 mg, 3,13 mmoles) se sometió a irradiación microondas a 120 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo en acetato de etilo antes de lavarse los extractos orgánicos combinados con salmuera y a continuación se secaron (sulfato de magnesio). La disolución resultante se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía en sílice (eluyendo con 0-40 % de diclorometano en bencina) dando 6-[[4-(clorobencil)sulfanil]-3,4-bis[[4-metoxibencil]oxi]piridazina (201 mg, 1,42 mmoles, rendimiento del 28 %).

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d): δ 7,25 - 7,48 (m, 8 H), 6,88 - 6,95 (m, 4 H), 5,42 (s, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 4,41 (s, 2 H) y 3,83 (s, 6 H).

EM-ES⁺: 509.

Producto intermedio 9: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etinil]piridazina

5



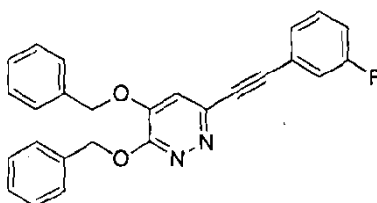
10 Se cargó un vial de microondas con 5-yodo-2-(trifluorometil)piridina (617 mg, 2,260 mmoles), yoduro de cobre (I) (39,1 mg, 0,205 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (72,1 mg, 0,103 mmoles), 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU; 1858 μ l, 12,33 mmoles) y tetrahidrofurano (6849 μ l). A continuación, la mezcla de reacción se purgó y se evacuó con nitrógeno y a ésta se añadió entonces 3,4-bis(benciloxi)-6-etnilpiridazina (**Producto intermedio 5**: 650 mg, 2,1 mmoles). La reacción se calentó a 80 °C mientras que se sometía a radiación microondas durante 1 hora.

15 Tras enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, momento en el que se formó un sólido que se filtró y desechó. A continuación, los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite marrón. Éste se purificó por cromatografía en sílice (eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en bencina) dando 3,4-bis(benciloxi)-6-[[6-(trifluorometil)piridin-3-yl]etnil]piridazina como un sólido amorfo amarillo (rendimiento = 10 %)

20 EM-ES⁺ : 462.

Producto intermedio 10: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(3-fluorofenil)etnil]piridazina

25

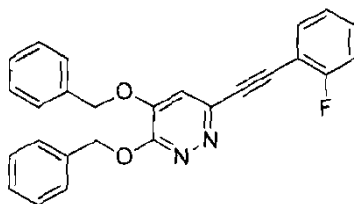


30

35 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-(feniletinil)piridazina (**Producto intermedio 2**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y 1-etinil-3-fluorobenceno. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,32 - 7,64 (m, 15 H), 5,56 (s, 2 H) y 5,30 (s, 2 H). EM-ES⁺: 411.

Producto intermedio 11: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(2-fluorofenil)etnil]piridazina

40

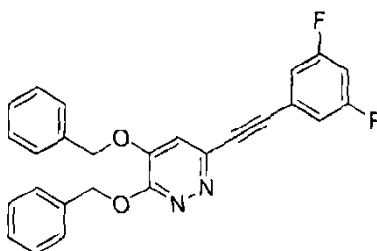


45

50 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-(feniletinil)piridazina (**Producto intermedio 2**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y 1-etinil-2-fluorobenceno. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,63 - 7,76 (m, 1 H), 7,58 (s, 2 H), 7,30-7,50 (m, 12 H), 5,59 (s, 2 H) y 5,32 (s, 2 H). EM-ES⁺: 411.

Producto intermedio 12: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(3,5-difluorofenil)etnil]piridazina

55

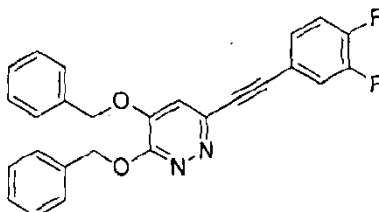


60

65 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-(feniletinil)piridazina (**Producto intermedio 2**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y 1-etinil-3,5-difluorobenceno.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,63 (s, 1 H), 7,32 - 7,52 (s, 13 H), 5,59 (s, 2 H) y 5,30 (s, 2 H).
EM-ES $^+$: 429.

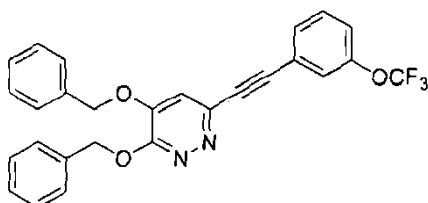
Producto intermedio 13: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[2-(3,4-difluorofenil)etnil]piridazina



Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-(feniletinil)piridazina (**Producto intermedio 2**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y 1-etinil-3,4-difluorobenceno.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,52 - 7,67 (s, 1 H), 7,36 - 7,59 (s, 13 H), 5,58 (s, 2 H) y 5,31 (s, 2 H).
EM-ES $^+$: 429.

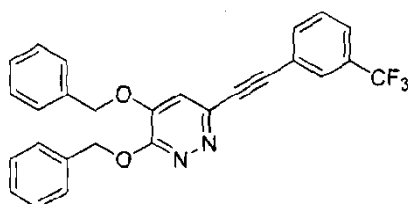
Producto intermedio 14: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-etinil]piridazina



Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-(feniletinil)piridazina (**Producto intermedio 2**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y 1-etinil-3-trifluorometoxibenceno (preparado como se describe en la solicitud de patente internacional publicada N o WO 2005/94822, véase Preparación 28).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,60 - 7,75 (m, 3 H), 7,31 - 7,57 (s, 12 H), 5,58 (s, 2 H) y 5,28 (s, 2 H).
EM-ES $^+$: 477.

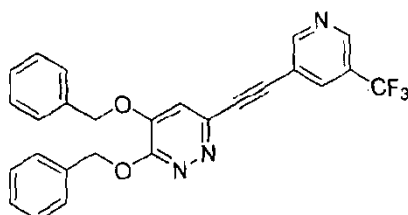
Producto intermedio 15: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[2-[3-(trifluorometil)fenil]-etinil]piridazina



Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etinil]piridazina (**Producto intermedio 9**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etinilpiridazina (**Producto intermedio 5**) y 1-yodo-3-(trifluorometil)benceno.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,01 (s, a, 1 H), 7,96 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H), 7,70 - 7,77 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,29 - 7,52 (m, 10 H), 5,59 (s, 2 H), 5,31 (s, 2 H).
EM-ES $^+$: 461.

Producto intermedio 16: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etinil]piridazina

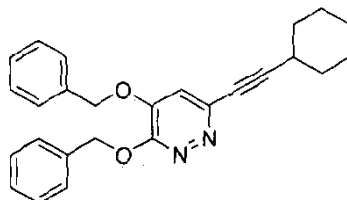


Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etinil]piridazina (**Producto**

intermedio 9) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etinilpiridazina (**Producto intermedio 5**) y 3-bromo-5-trifluorometilpiridina.
EM-ES⁺: 462.

5 **Producto intermedio 17: 3,4-bis(Benciloxi)-6-(ciclohexiletinil)piridazina**

10



15 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-(feniletinil)piridazina (**Producto intermedio 2**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y etinilciclohexano.

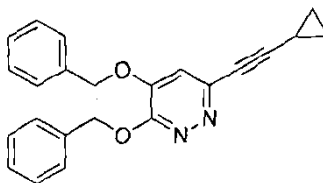
RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,54-7,56 (m, 2 H), 7,33 - 7,48 (m, 8 H), 6,92 (s, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 2,61 - 2,73 (m, 1 H), 1,90 - 2,00 (m, 2 H), 1,75 - 1,84 (m, 2 H), 1,52 - 1,67 (m, 4 H), 1,35 - 1,46 (m, 2 H).

EM-ES⁺: 399.

20

Producto intermedio 18: 3,4-bis(Benciloxi)-6-(ciclopropiletinil)piridazina

25



30

Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-(feniletinil)piridazina (**Producto intermedio 2**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y etinilciclopropano.

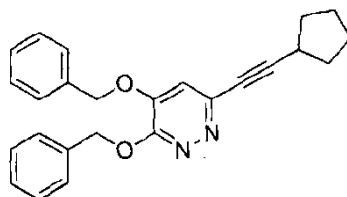
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,14 - 7,55 (m, 11 H), 5,53 (s, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 1,57 - 1,67 (m, 1 H), 0,92 - 0,99 (m, 2 H), 0,77 - 0,84 (m, 2 H).

EM-ES⁺: 357.

35

Producto intermedio 19: 3,4-bis(Benciloxi)-6-(ciclopentiletinil)piridazina

40



45

Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-(feniletinil)piridazina (**Producto intermedio 2**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y etinilciclopentano.

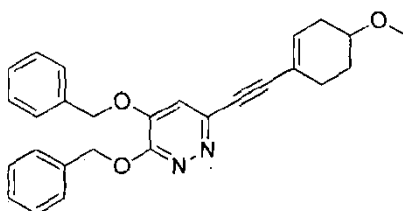
RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,28 - 7,55 (m, 10 H), 6,82 - 6,90 (m, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 2,79 - 2,94 (m, 1 H), 1,97 - 2,13 (m, 2 H), 1,49 - 1,86 (m, 6 H)

EM-ES⁺: 385.

50

Producto intermedio 20: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(4-metoxiciclohex-1-en-1-il)etinil]piridazina

55



60

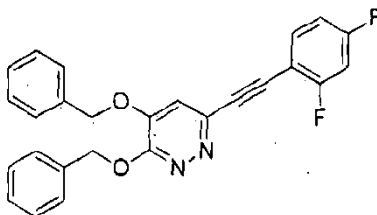
Se cargó un vial de microondas con trifluorometanosulfonato de 4-metoxiciclohex-1-enilo (1069 mg, 4,11 mmoles), yoduro de cobre (I) (16,83 mg, 0,09 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (54,6 mg, 0,05 mmoles), trietilamina (1432 µl, 10,27 mmoles) y *N,N*-dimetilformamida seca (6849 µl). La reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno y se añadió una disolución de 3,4-bis(benciloxi)-6-etinilpiridazina (**Producto intermedio 5**; 650 mg, 2,06 mmoles) en

65

tetrahidrofurano seco (3 ml) antes de que entonces todo se agitara en el microondas a 70 °C durante 1 hora. Tras enfriarse, la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua y los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite marrón. Éste se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-75 % de acetato de etilo en bencina dando 3,4-bis(benciloxi)-6-[(4-metoxiciclohex-1-en-1-il)etnil]piridazina (**Producto intermedio 20**) como un aceite marrón (860 mg, 85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,28 - 7,57 (m, 10 H), 6,90 (s, 1 H), 6,22 (s.a., 1 H), 5,60 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 3,45 - 3,55 (m, 1 H), 3,31 - 3,38 (m, 3 H), 2,10 - 2,56 (m, 4 H), 1,88 - 1,97 (m, 1 H), 1,64 - 1,78 (m, 1 H)
EM-ES⁺ : 427.

10 **Producto intermedio 21: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(2,4-difluorofenil)etnil]piridazina**

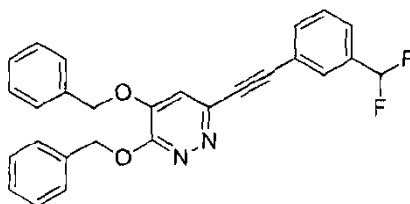


20 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-(feniletinil)piridazina (**Producto intermedio 2**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y 1-etnil-2,4-difluorobenceno.

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,49 - 7,67 (m, 3 H), 7,31 - 7,51 (m, 8 H), 6,85 - 7,07 (m, 3 H), 5,70 (s, 2 H), 5,23 (s, 2 H).

25 EM-ES⁺: 429.

30 **Producto intermedio 22: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[[3-(difluorometil)fenil]-etnil]piridazina**

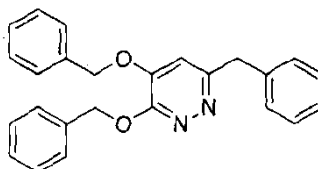


40 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etnil]piridazina (**Producto intermedio 9**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etnilpiridazina (**Producto intermedio 5**) y 3-bromo-5-difluorometilpiridina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 - 7,85 (m, 2 H), 7,21 - 7,65 (m, 12 H), 6,99 (s, 1 H), 6,40 - 6,90 (m, 1 H, CHF₂), 5,70 (s, 2 H), 5,24 (s, 2 H).

EM-ES⁺: 443.

45 **Producto intermedio 23: 6-Bencil-3,4-bis(benciloxi)piridazina**



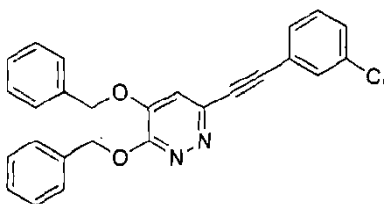
A una disolución de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**: 0,22 g, 0,67 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) y agua (0,6 ml) se añadió carbonato de cesio (0,66 g, 2,01 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,049 g, 0,067 mmoles). A continuación, la reacción se purgó y se evacuó con nitrógeno varias veces antes de añadir 9-bencil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN; 4,02 ml, 2,01 mmoles). A continuación, el recipiente de reacción se selló y se calentó a 60 °C durante 1 hora. Tras enfriarse, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó 5 veces con una mezcla 1:1 de agua y salmuera acuosa saturada. La porción de extractos orgánicos se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró dando un aceite naranja. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en sílice (eluyendo con 0-80 % de acetato de etilo en bencina) dando 6-bencil-3,4-bis(benciloxi)piridazina como un aceite incoloro (rendimiento = 64 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, J = 7,33 Hz, 2 H), 7,12 - 7,48 (m, 13 H), 6,55 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 4,17 (s, 2 H).

EM-ES⁺ : 383.

65 **Producto intermedio 24: 3,4-bis(Benciloxi)-6-((3-clorofenil)etnil)piridazina**

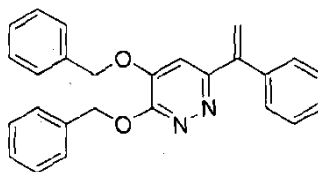
5



10 A una disolución de 1-cloro-3-yodobenceno (0,862 g, 3,62 mmoles) en tetrahidrofurano seco (11 ml) se añadió
 15 yoduro de cobre (I) (0,063 g, 0,33 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (0,115 g, 0,16 mmoles) y 1,8-
 diazabicycloundec-7-eno y (DBU; 2,97 ml, 19,72 mmoles). A continuación, la reacción se purgó y se evacuó con
 nitrógeno varias veces antes de añadir 3,4-bis(benciloxi)-6-etinilpiridazina (**Producto intermedio 5**; 1,04 g, 3,29
 20 mmoles). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 80 °C durante 1 hora. Tras enfriarse, la mezcla resultante
 se repartió entre acetato de etilo y agua. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (x 2) y salmuera,
 se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron dando un aceite marrón. El aceite en bruto se purificó por
 cromatografía en sílice (eluyendo con 0-20 % de acetato de etilo en bencina) dando 3,4-bis(benciloxi)-6-((3-
 clorofenil)etil)piridazina como un sólido amarillo (rendimiento = 30 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 - 7,65 (m, 14 H), 6,97 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 5,23 (s, 2 H).
 EM-ES⁺: 427/429.

Producto intermedio 25: 3,4-bis(Benciloxi)-6-(1-feniletetil)piridazina

25



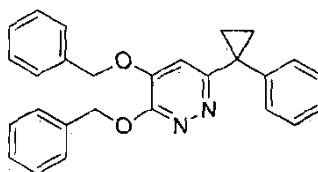
30

Se desgasificó una mezcla de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**: 3 g, 9,18 mmoles),
 dioxano (32,1 ml) y agua (9,64 ml) y a ésta se añadió dicloruro de mono(bis(di-terc-butil(4-
 (dimetilamino)fenil)fosfonio)paladio (IV)) (0,195 g, 0,275 mmoles), carbonato de cesio (10,14 g, 31,1 mmoles) y
 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-feniletetil)-1,3,2-dioxaborolano (3 g, 13,04 mmoles). La mezcla se calentó a 80 °C durante 6
 35 horas y tras enfriarse se repartió entre diclorometano y agua. La porción orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se
 concentró dando un aceite naranja. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en sílice eluyendo con 0-60 % de
 acetato de etilo en bencina proporcionando 3,4-bis(benciloxi)-6-(1-feniletetil)piridazina como un aceite marrón
 (rendimiento = 91 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ 7,54 - 7,66 (m, 2 H), 7,24 - 7,44 (m, 13 H), 6,72 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,70 (s, 2H),
 40 5,63 (s, 1H), 5,11 (s, 2H).
 EM-ES⁺ : 395.

40

Producto intermedio 26: 3,4-bis(Benciloxi)-6-(1-fenilciclopropil)piridazina

45

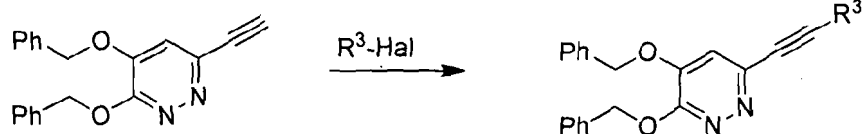


50

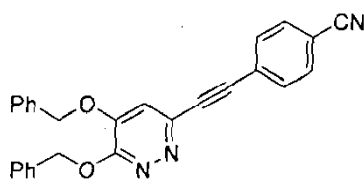
A una suspensión de hidruro de sodio (0,487 g, 12,17 mmoles, 60 % en aceite mineral) en DMSO (33,8 ml) con
 agitación bajo nitrógeno se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (2,68 g, 12,17 mmoles) en 4 porciones durante 20
 minutos. Se añadió una disolución de 3,4-bis(benciloxi)-6-(1-feniletetil)piridazina (**Producto intermedio 25**; 3,2 g,
 55 8,11 mmoles) en tetrahidrofurano (50,7 ml) mediante un embudo de goteo durante 90 minutos antes de que la
 reacción se dejara de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se concentró, se vertió
 en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (x3). La porción de extractos orgánicos se secó (MgSO₄), se filtró
 y se concentró dando un aceite marrón. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en sílice (eluyendo con 0-50
 60 % de acetato de etilo en bencina) dando 3,4-bis(benciloxi)-6-(1-fenilciclopropil)piridazina como un aceite amarillo
 (rendimiento = 23 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ 7,47 - 7,63 (m, 2 H), 7,22 - 7,46 (m, 11 H), 7,10 - 7,25 (m, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 5,62 (s,
 2 H), 4,97 (s, 2 H), 1,71 - 1,85 (m, 2 H), 1,25 - 1,38 (m, 2 H).
 EM-ES⁺: 409.

60

65

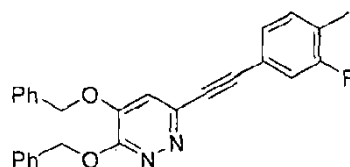
Esquema 5a:

10 "Hal" denomina a halogenos

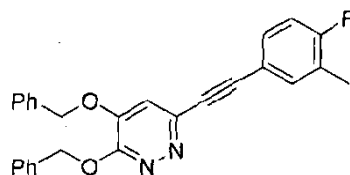
Producto intermedio 27: 4-{2-[5,6-bis(Benciloxi)piridazin-3-il]etnil}benzonitrilo

20 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etnil]piridazina (**Producto intermedio 6**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etnilpiridazina (**Producto intermedio 5**) y 4-yodobenzonitrilo con un rendimiento del 73 %.

25 RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,67 - 7,81 (m, 4 H), 7,32 - 7,65 (m, 10 H), 7,08 (s, 1 H), 5,68 (s, 2 H) y 5,23 (s, 2 H).
EM-ES⁺: 418.

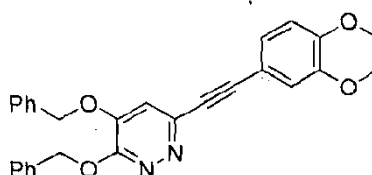
Producto intermedio 28: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[2-(3-fluoro-4-metilfenil)-etnil]piridazina

35 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etnil]piridazina (**Producto intermedio 6**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etnilpiridazina (**Producto intermedio 5**) y 2-fluoro-4-yodo-1-metilbenceno con un rendimiento del 67 %.

Producto intermedio 29: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)-etnil]piridazina

45 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etnil]piridazina (**Producto intermedio 6**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etnilpiridazina (**Producto intermedio 5**) y 1-fluoro-4-yodo-2-metilbenceno con un rendimiento del 67 %.

50 RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,29 - 7,58 (m, 12 H), 6,99 - 7,08 (m, 2 H), 5,62 (s, 2 H), 5,17 (s, 2 H) y 2,29 (s, 3 H).
EM-ES⁺: 425.

Producto intermedio 30: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[2-(3,4-dimetoxifenil)etnil]piridazina

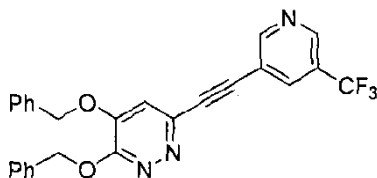
60 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etnil]piridazina (**Producto intermedio 6**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etnilpiridazina (**Producto intermedio 5**) y 4-yodo-1,2-dimetoxibenceno con un rendimiento del 17 %.

65

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 - 7,61 (m, 2 H), 7,33 - 7,47 (m, 8 H), 7,18 - 7,26 (m, 1 H), 7,09 - 7,15 (m, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,87 (m, 1 H), 5,69 (s, 2 H), 5,22 (s, 2 H) y 3,89 - 3,96 (m, 6 H).
EM-ES $^+$: 453.

5 **Producto intermedio 31: 3,4-bis(Benciloxi)-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etnil}piridazina**

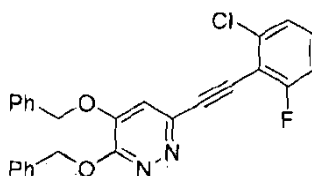
10



15 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etnil]piridazina (**Producto intermedio 6**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etnilpiridazina (**Producto intermedio 5**) y 3-bromo-5-(trifluorometil)piridina con un rendimiento del 31 %.
EM-ES $^+$: 462.

20 **Producto intermedio 32: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)etnil]piridazina**

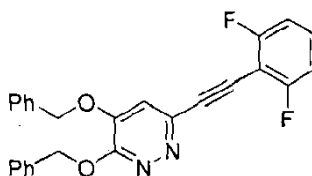
25



30 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etnil]piridazina (**Producto intermedio 6**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etnilpiridazina (**Producto intermedio 5**) y 1-cloro-3-fluoro-2-yodobenceno.
EM-ES $^+$: 445.

35 **Producto intermedio 33: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[2-(2,6-difluorofenil)etnil]piridazina**

35

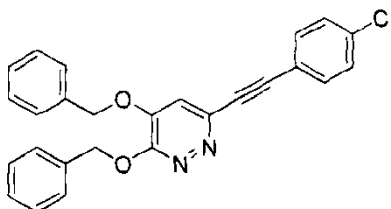


40

45 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etnil]piridazina (**Producto intermedio 6**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etnilpiridazina (**Producto intermedio 5**) y 2-bromo-1,3-difluorobenceno.
EM-ES $^+$: 429.

50 **Producto intermedio 34: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[2-(4-clorofenil)etnil]piridazina**

50

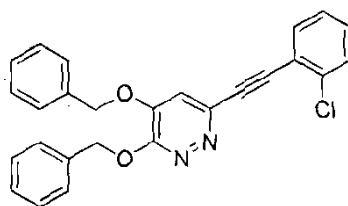


55

60 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etnil]piridazina (**Producto intermedio 6**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etnilpiridazina (**Producto intermedio 5**) y 1-cloro-4-yodobenceno con un rendimiento del 70 %.
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 - 7,75 (m, 15 H), 5,45 - 5,68 (m, 2 H) y 5,30 (s, 2 H).
EM-ES $^+$: 427.

65 **Producto intermedio 35: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[2-(2-clorofenil)etnil]piridazina**

5



10

Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etinil]piridazina (**Producto intermedio 6**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etinilpiridazina (**Producto intermedio 5**) y 1-cloro-2-yodobenceno con un rendimiento del 59 %.

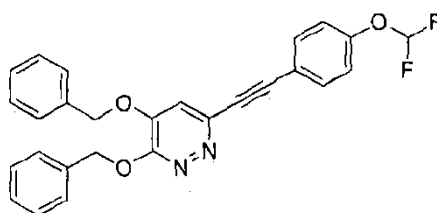
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 - 7,81 (m, 1 H), 7,61 - 7,68 (m, 1 H), 7,29 - 7,58 (m, 13 H), 5,58 (s, 2 H) y 5,32 (s, 2H).

EM-ES⁺: 427 y 429.

15

Producto intermedio 36: 3,4-bis(Benciloxi)-6-{2-[4-(difluorometoxi)fenil]-etinil} piridazina

20



25

Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etinil]piridazina (**Producto intermedio 6**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etinilpiridazina (**Producto intermedio 5**) y 1-(difluorometoxi)-4-yodobenceno con un rendimiento del 58 %.

30

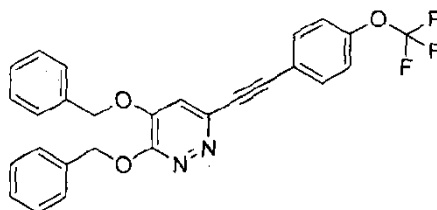
RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,60 - 7,69 (m, 2 H), 7,49 - 7,55 (m, 2 H), 7,32 - 7,48 (m, 8 H), 7,12 - 7,20 (m, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 6,39 - 6,81 (m, 1 H), 5,63 (s, 2 H) y 5,14 - 5,22 (m, 2 H).

EM-ES⁺: 459.

35

Producto intermedio 37: 3,4-bis(Benciloxi)-6-{2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-etinil}piridazina

40



45

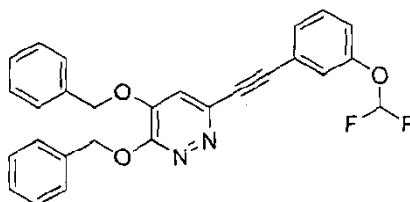
Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etinil]piridazina (**Producto intermedio 6**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etinilpiridazina (**Producto intermedio 5**) y 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno.

EM-ES⁺: 477.

50

Producto intermedio 38: 3,4-bis(Benciloxi)-6-{2-[3-(difluorometoxi)fenil]-etinil}piridazina

55



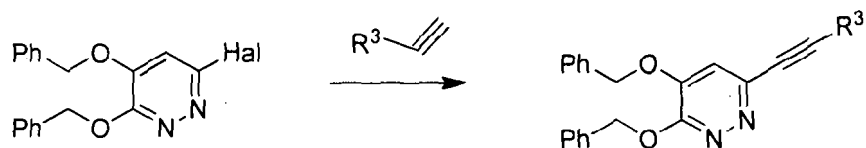
60

Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etinil]piridazina (**Producto intermedio 6**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etinilpiridazina (**Producto intermedio 5**) y 1-(difluorometoxi)-3-yodobenceno con un rendimiento del 87 %.

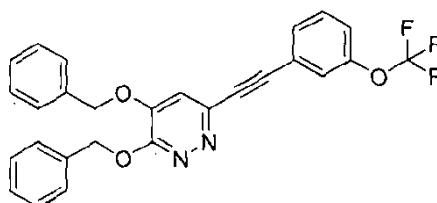
65

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,29 - 7,56 (m, 13 H), 7,14 - 7,23 (m, 1 H), 6,39 - 6,79 (m, 1 H), 5,63 (s, 2 H) y 5,19 (s, 2H).

EM-ES⁺: 459.

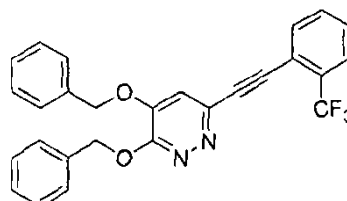
Esquema 5b:

10 "Hal" denomina a halogenos

Producto intermedio 39: 3,4-bis(Benciloxi)-6-{2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-etnil}piridazina

25 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-(feniletinil)piridazina (**Producto intermedio 2**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y 1-etinil-3-(trifluorometoxi)benceno con un rendimiento del 37 %.

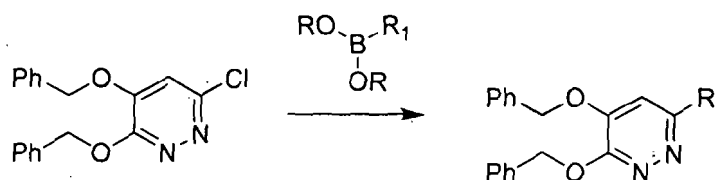
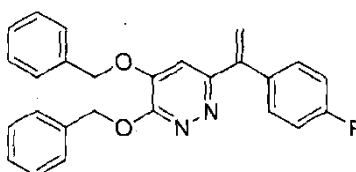
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,25 - 7,79 (m, 15 H), 5,59 (s, 2 H) y 5,25 - 5,34 (m, 2 H).
EM-ES⁺: 477.

Producto intermedio 40: 3,4-bis(Benciloxi)-6-{2-[2-(trifluorometil)fenil]-etnil}piridazina

40 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-(feniletinil)piridazina (**Producto intermedio 2**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y 1-etinil-2-(trifluorometil)benceno con un rendimiento cuantitativo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 - 7,94 (m, 2 H), 7,76 - 7,83 (m, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H), 7,28 - 7,54 (m, 11 H), 5,59 (s, 2 H) y 5,30 - 5,37 (m, 2 H).

EM-ES⁺: 461.

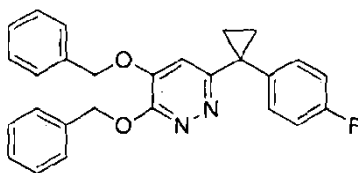
Esquema 6:**Producto intermedio 41: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[1-(4-fluorofenil)etenil]piridazina**

65 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-(1-feniletinil)piridazina (**Producto intermedio 25**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y 2-(1-(4-fluorofenil)etenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano con un rendimiento del 92 %.

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,54 - 7,64 (m, 2 H), 7,18 - 7,46 (m, 10 H), 6,94 - 7,07 (m, 2 H), 6,71 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 5,59 (s, 1 H) y 5,14 (s, 2 H)
EM-ES⁺: 413.

5 **Producto intermedio 42: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]piridazina**

10

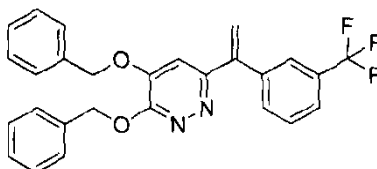


15 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-(1-fenilciclopropil)piridazina (**Producto intermedio 26**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-(1-feniletetil)piridazina (**Producto intermedio 41**) con un rendimiento del 16 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 - 7,60 (m, 2 H), 7,14 - 7,45 (m, 10 H), 6,95 - 7,07 (m, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 1,73 - 1,82 (m, 2 H) y 1,22 - 1,34 (m, 2 H).
EM-ES⁺: 427.

20 **Producto intermedio 43: 3,4-bis(Benciloxi)-6-{1-(3-(trifluorometil)fenil)-etenil}piridazina**

25



30 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-(1-feniletetil)piridazina (**Producto intermedio 25**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etenil)-1,3,2-dioxaborolano con un rendimiento del 45 %.

EM-ES⁺: 463.

35 Se preparó 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etenil)-1,3,2-dioxaborolano del siguiente modo:

35

Se cargó un matraz con cloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-il)cobre (II) (0,675 g, 1,38 mmoles), terc-butóxido de sodio (0,133 g, 1,38 mmoles) y THF (100 ml) y se agitó bajo nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió bis(pinacolato)diborano (7,72 g, 30,4 mmoles) a la disolución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadieron una disolución de 1-etinil-3-(trifluorometil)benceno (4,7 g, 27,6 mmoles) en THF (20 ml) y MeOH (1,23 ml, 30,4 mmoles) mediante jeringa. A continuación, el matraz se agitó a -40 °C (baño de acetonitrilo/CO₂) durante la noche. La reacción se a temperatura ambiente por la mañana. La reacción se enfrió a -78 °C y a continuación se filtró a través de una almohadilla de sílice y tierra de diatomeas (comercializada bajo la marca registrada "Celite") dando una disolución marrón que se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en sílice eluyendo con 0-5 % de Et₂O/bencina dando 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etenil)-1,3,2-dioxaborolano (2,15 g, 26 %)

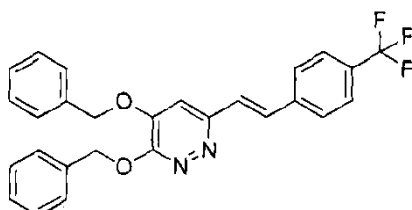
40

45

RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,74 (s, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 1H), 7,40 - 7,47 (m, 1H), 6,09 - 6,20 (m, 2H), 1,34 (s, 12H)

50 **Producto intermedio 44: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-etenil]piridazina**

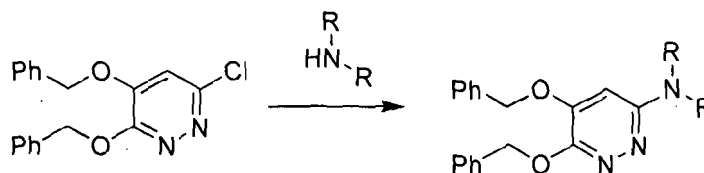
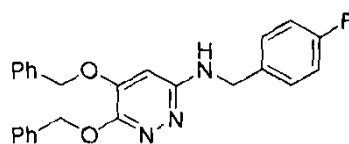
50



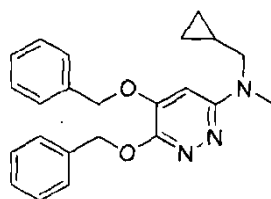
55

60 Se cargó un vial de microondas con 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) (5 g, 15,30 mmoles), (ácido E)-4-(trifluorometil)estirilborónico (4,96 g, 22,95 mmoles), carbonato de potasio (7,40 g, 53,6 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,530 g, 0,459 mmoles). La reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno antes de añadir dioxano (3,40 ml) y todo se calentó a vacío. Entonces se añadió agua (1,7 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C bajo irradiación microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y a continuación salmuera y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío dando el compuesto deseado como un sólido naranja (5,6 g, 79 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 - 7,94 (m, 2 H), 7,65 - 7,82 (m, 4 H), 7,28 - 7,55 (m, 11 H), 5,57 (s, 2 H) y 5,33 (s, 2 H).

65

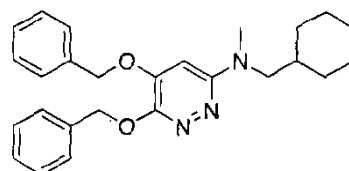
EM-ES⁺: 463.**Esquema 7:****Producto intermedio 45: 5,6-bis(Benciloxi)-N-[(4-fluorofenil)metil]piridazin-3-amina**

Se añadieron 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) (1 g, 3,1 mmoles), dicloruro de [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,100 g, 0,15 mmoles) y terc-butóxido de sodio (0,59 g, 6,1 mmoles) a dioxano (10,2 ml). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno antes de añadir 4-fluorobencilamina (78 mg, 6,1 mmoles). La mezcla se calentó a 120 °C durante 1 hora bajo irradiación microondas. Tras enfriarse, la mezcla en bruto se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo antes de secar los extractos orgánicos (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo / bencina dando el compuesto del título.

EM-ES⁺; 416.**Producto intermedio 46: 5,6-bis(Benciloxi)-N-(ciclopropilmetil)-N-metilpiridazin-3-amina**

Se preparó como se describe para 5,6-bis(benciloxi)-N-[(4-fluorofenil)metil]piridazin-3-amina (**Producto intermedio 45**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y 1-ciclopropil-N-metilmetanamina con un rendimiento del 17 %.

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,25 - 7,53 (m, 10 H), 6,29 (s, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 3,28 - 3,37 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 0,91 - 1,03 (m, 1 H), 0,41 - 0,53 (m, 2 H) y 0,14 - 0,27 (m, 2 H).

EM-ES⁺: 376.**Producto intermedio 47: 5,6-bis(Benciloxi)-N-(ciclohexilmetil)-N-metilpiridazin-3-amina**

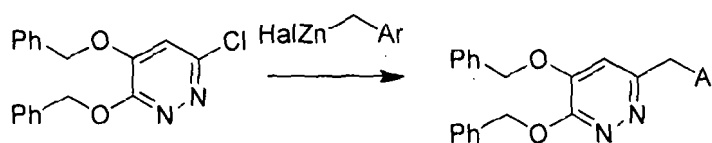
Se preparó como se describe para 5,6-bis(benciloxi)-N-[(4-fluorofenil)metil]piridazin-3-amina (**Producto intermedio 45**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y 1-ciclohexil-N-metilmetanamina con un rendimiento del 26 %.

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,27 - 7,50 (m, 10 H), 6,17 (s, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 3,14 - 3,20 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H) y 1,07 - 1,76 (m, 11 H).

EM-ES⁺: 418.

Esquema 8:

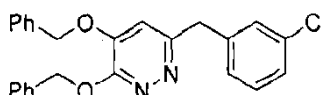
5



10 'Hal' indica halógeno; Ar indica un resto aromático

Producto intermedio 48: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(3-clorofenil)metil]piridazina

15



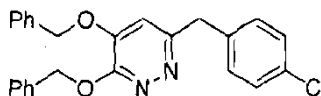
A una disolución con agitación de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) (1 g, 3,1 mmoles) en tetrahidrofurano seco (12,2 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,18 g, 0,153 mmoles) y cloruro de (3-clorobencil)cinc(II) (9,2 ml de una disolución 0,5 M en tetrahidrofurano, 4,6 mmoles). La reacción se agitó a 60 °C durante 17 horas y a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera y a continuación se secaron, se filtraron y se concentraron dando un aceite amarillo. El aceite se purificó usando 0-70 % de acetato de etilo en bencina para proporcionar el compuesto del título (310 mg, 23 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,47 - 7,55 (m, 2 H), 7,29 - 7,44 (m, 8 H), 7,19 - 7,28 (m, 3 H), 7,09 - 7,17 (m, 1 H), 6,57 - 6,63 (m, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 5,04 - 5,12 (m, 2 H) y 4,09 - 4,15 (m, 2 H).
 EM-ES⁺: 417.

20

25

Producto intermedio 49: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(4-clorofenil)metil]piridazina

30



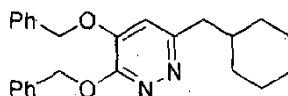
Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[(3-clorofenil)metil]piridazina (**Producto intermedio 48**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (Producto intermedio 1) y cloruro de (4-clorobencil)cinc (II) con un rendimiento del 95 %.
 RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,47 - 7,55 (m, 2 H), 7,23 - 7,43 (m, 10 H), 7,12 - 7,19 (m, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 5,56 (s, 2 H), 5,04 - 5,10 (m, 2 H) y 4,02 - 4,16 (m, 2 H). EM-ES⁺: 417.

35

40

Producto intermedio 50: 3,4-bis(Benciloxi)-6-(ciclohexilmetil)piridazina

45



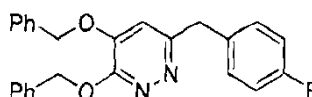
A una disolución de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) (1 g, 3,06 mmoles) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0,063 g, 0,122 mmoles) en *N*-metilpirrolidina (30,0 ml) bajo nitrógeno se añadió bromuro de (ciclohexilmetil)cinc (II) (0,5 M en tetrahidrofurano) (12,24 ml, 6,12 mmoles) y la mezcla marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se calentó a 100 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío dando un aceite marrón. El aceite se purificó por cromatografía en sílice (eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en bencina) dando el compuesto del título (540 mg, 1,39 mmoles, rendimiento del 45 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 - 7,61 (m, 2 H), 7,30 - 7,45 (m, 8 H), 6,56 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 2,61 - 2,69 (m, 2 H), 1,53 - 1,76 (m, 7 H), 1,10 - 1,23 (m, 2 H) y 0,84 - 1,04 (m, 2H).
 EM-ES⁺: 389.

50

55

Producto intermedio 51: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(4-fluorofenil)metil]piridazina

60



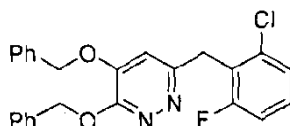
A una disolución de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) (1 g, 3,06 mmoles),

diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,117 g, 0,245 mmoles) y acetato de paladio (II) (0,027 g, 0,122 mmoles) en tetrahidrofurano (6,12 ml) bajo nitrógeno se añadió bromuro de (4-fluorobencil)cinc (II) (9,18 ml, 4,59 mmoles) y la mezcla roja/marrón resultante se calentó a 65 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, disolución saturada de cloruro de amonio y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío dando un aceite marrón. El aceite se purificó por cromatografía en sílice (eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en bencina) dando el compuesto del título (663 mg, 1,61 mmoles, rendimiento del 97 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 - 7,60 (m, 2 H), 7,23 - 7,44 (m, 8 H), 7,11 - 7,20 (m, 2 H), 6,92 - 7,02 (m, 2 H), 6,48 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 5,08 (s, 2 H) y 4,07 - 4,20 (m, 2 H).

EM-ES⁺: 401.

Producto intermedio 52: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]piridazina

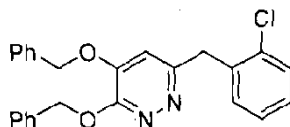


Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[(4-fluorofenil)metil]piridazina (**Producto intermedio 51**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y cloruro de (2-cloro-6-fluorobencil)cinc (II) con un rendimiento del 23 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 - 7,58 (m, 2 H), 7,12 - 7,43 (m, 10 H), 6,96 - 7,08 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,61 (s, 2 H), 5,12 (s, 2 H) y 4,34 (s, 2 H).

EM-ES⁺: 435.

Producto intermedio 53: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(2-clorofenil)metil]piridazina

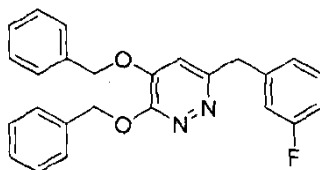


Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[(4-fluorofenil)metil]piridazina (**Producto intermedio 51**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y cloruro de (2-clorobencil)cinc (II) con un rendimiento del 38 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 - 7,62 (m, 2 H), 7,15 - 7,45 (m, 12 H), 6,62 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H) y 4,29 (s, 2 H).

EM-ES⁺: 417.

Producto intermedio 54: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(3-fluorofenil)metil]piridazina

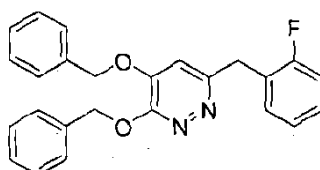


Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[(4-fluorofenil)metil]piridazina (**Producto intermedio 51**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y cloruro de (3-fluorobencil)cinc (II) con un rendimiento del 32 %.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,99 - 7,55 (m, 15 H), 5,43 - 5,58 (m, 2 H), 5,18 - 5,31 (m, 2 H) y 4,08 - 4,17 (m, 2H)

EM-ES⁺: 401.

Producto intermedio 55: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(2-fluorofenil)metil]piridazina



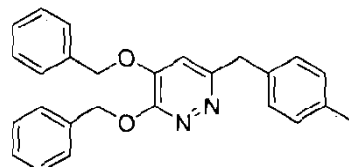
Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[(4-fluorofenil)metil]piridazina (**Producto intermedio 51**) a

partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y cloruro de (2-fluorobencil)cinc (II) con un rendimiento del 77 %.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,23 - 7,51 (m, 12 H), 7,09 - 7,23 (m, 3 H), 5,48 (s, 2 H), 5,14 - 5,29 (m, 2 H) y 4,13 (s, 2H).

EM-ES⁺: 401.

Producto intermedio 56: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(4-metilfenil)metil]piridazina

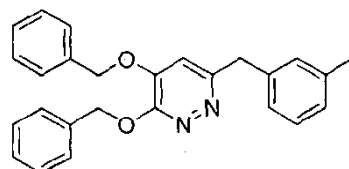


Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[(4-fluorofenil)metil]piridazina (**Producto intermedio 51**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y cloruro de (4-metilbencil)cinc (II) con un rendimiento del 45 %.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,05 - 7,50 (m, 15 H), 5,48 (s, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 3,99 - 4,07 (m, 2 H) y 2,23 - 2,28 (m, 3 H).

EM-ES⁺: 397.

Producto intermedio 57: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(3-metilfenil)metil]piridazina

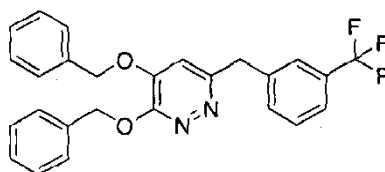


Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[(4-fluorofenil)metil]piridazina (**Producto intermedio 51**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y cloruro de (3-metilbencil)cinc (II) con un rendimiento del 66 %.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,00 - 7,50 (m, 15 H), 5,31 - 5,62 (m, 2 H), 5,11 - 5,25 (m, 2 H), 3,97 - 4,14 (m, 2 H) y 2,21 - 2,29 (m, 3H).

EM-ES⁺ : 397.

Producto intermedio 58: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]piridazina

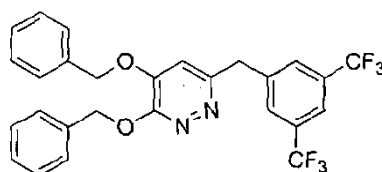


Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-[(4-fluorofenil)metil]piridazina (**Producto intermedio 51**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y cloruro de (3-(trifluorometil)bencil)cinc (II) con un rendimiento del 33 %.

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 7,47 - 7,54 (m, 4 H), 7,42 - 7,46 (m, 2 H), 7,29 - 7,42 (m, 8 H), 6,61 (s, 1 H), 5,56 (s, 2 H), 5,09 (s, 2 H) y 4,24 (s.a., 2 H).

EM-ES⁺: 451.

Producto intermedio 58a: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-metil]piridazina

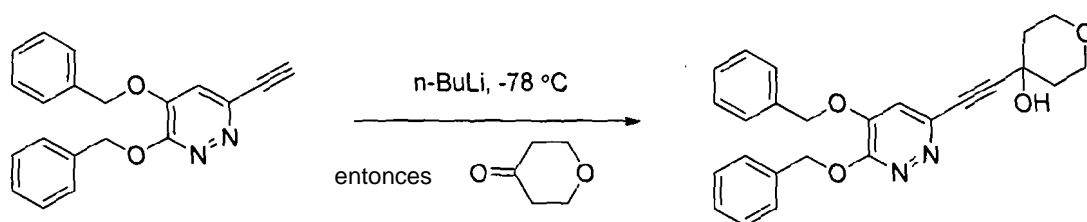


A una disolución de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) (1 g, 3,06 mmoles), dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,143 g, 0,3 mmoles) y acetato de paladio (II) (0,034 g, 0,15 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) bajo nitrógeno se añadió el reactivo de cinc del sobrenadante [generado de la adición de

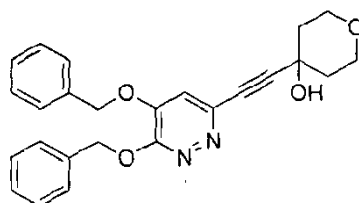
1-(clorometil)-3,5-bis(trifluorometil)benceno (3 g, 11,43 mmoles) a una suspensión de magnesio (0,694 g, 28,6 mmoles) en cloruro de litio (28,6 ml, 14,28 mmoles) en tetrahidrofurano (1 M) y cloruro de cinc (II) (12,57 ml, 12,57 mmoles) en tetrahidrofurano, se calentó a 30 °C para iniciarla y se agitó durante una hora para completarla] y la mezcla roja/marrón resultante se calentó a 65 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío dando un aceite marrón. El aceite se purificó por cromatografía en sílice eluyendo con 0-40 % de acetato de etilo en bencina dando el compuesto del título (520 mg 33 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 - 8,10 (m, 3 H), 7,23 - 7,53 (m, 11), 5,49 (s, 2 H), 5,23 (s, 2 H) y 4,34 (s, 2 H).
EM-ES $^+$: 519.

Esquema 9:

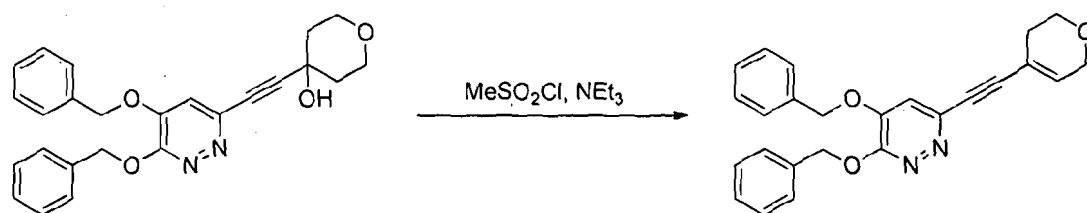


Producto intermedio 59: 4-{2-[5,6-bis(Benciloxi)piridazin-3-il]etnil}oxan-4-ol



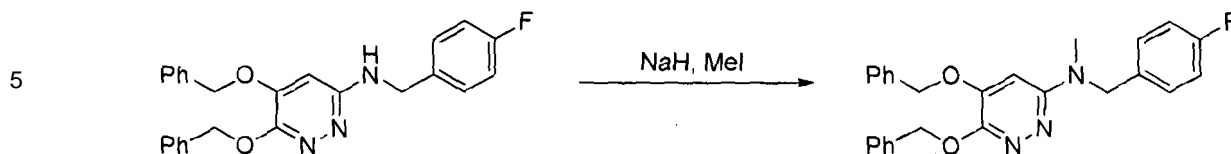
Se disolvió 3,4-bis(benciloxi)-6-etinilpiridazina (**Producto intermedio 5**; 3,0 g, 9,49 mmoles) en tetrahidrofurano (24 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y la disolución resultante se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente *n*-butil-litio (disolución al 23 % en hexano; 7,92 ml, 28,48 mmoles, 3,0 eq) a -78 °C y la mezcla resultante se dejó con agitación durante 30 minutos. Se añadió lentamente dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (1,0 g, 10,44 mmoles, 1,1 equiv.) a la masa de reacción y todo se dejó calentar hasta temperatura ambiente. A continuación, la mezcla en bruto se vertió en una disolución saturada de acuosa cloruro de amonio (300 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (100 ml \times 2). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en hexano) dando el material deseado (2,0 g, rendimiento del 501 %).

Esquema 10:



Producto intermedio 60: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il]etnil]piridazina

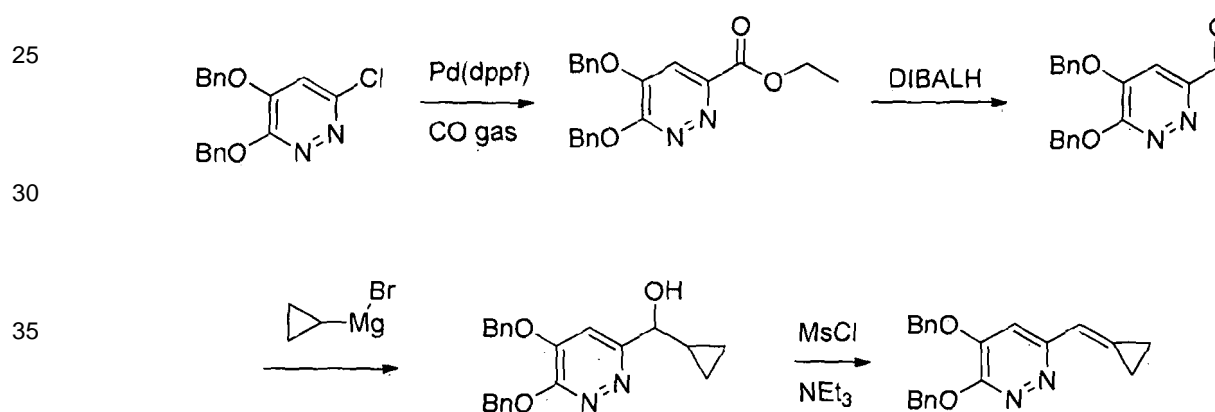
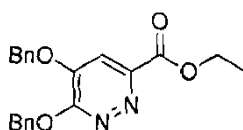
Se disolvió 4-{2-[5,6-bis(benciloxi)piridazin-3-il]etnil}oxan-4-ol (**Producto intermedio 59**; 2,0 g, 4,8 mmoles) en diclorometano (20 ml). Se añadió trietilamina (2,94 g, 28,82 mmoles, 6,0 equiv.) a la disolución transparente, seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (1,64 g, 14,42 mmoles, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente antes de verter la masa de reacción en agua (200 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (100 ml \times 2). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para conseguir el compuesto del título en bruto (1,0 g, rendimiento del 52 %) que se usó como tal para la siguiente etapa sin más purificación.

Esquema 11:**Producto intermedio 61: 5,6-bis(Benciloxi)-N-[(4-fluorofenil)metil]-N-metilpiridazin-3-amina**

Se disolvió 5,6-bis(benciloxi)-N-[(4-fluorofenil)metil]piridazin-3-amina (**Producto intermedio 45**; 0,7 g, 1,68 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) y la disolución se enfrió a 0 °C antes de añadir hidruro de sodio (60 % en peso en parafina; 0,101 g, 2,53 mmoles, 1,5 equiv.) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y se añadió yodometano (1,189 g, 8,43 mmoles, 5 equiv.). La reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante una hora antes de verterse en agua (100 ml) y los materiales orgánicos se extrajeron en acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo en hexano) dando 5,6-bis(benciloxi)-N-(4-fluorobencil)-N-metilpiridazin-3-amina (0,51 g, rendimiento del 64 %).

15

20

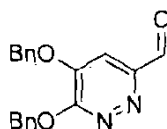
Esquema 12:**Producto intermedio 62: 5,6-Bis(benciloxi)piridazin-3-carboxilato de etilo**

Se disolvió 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**; 5,0 g, 15,33 mmoles) en etanol (75 ml) a temperatura ambiente. Se añadió acetato sódico (2,52 g, 30,67 mmoles) y la suspensión resultante se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)-diclorometano (0,877 g, 1,073 mmoles) y la reacción se lavó con gas monóxido de carbono. Se burbujeó monóxido de carbono adicional en la reacción durante 15 minutos a temperatura ambiente y a continuación todo se agitó a 90 °C con burbujeo de monóxido de carbono durante 2 horas. Tras completarse, la masa de reacción se vertió en agua (50 ml), seguido de salmuera (100 ml), y el producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se separaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó en cromatografía en columna (sílice, 0-20 % de acetato de etilo en hexano) proporcionando 5,6-bis(benciloxi)piridazin-3-carboxilato (3,8 g, rendimiento del 68 %).

50

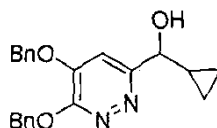
55

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,28 - 7,58 (m, 11 H), 5,73 (s, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 4,46 - 4,52 (q, 2 H) y 1,44-1,48 (t, 3 H).

Producto intermedio 63: 5,6-bis(Benciloxi)piridazin-3-carbaldehído

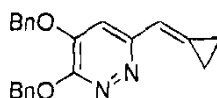
Se disolvió 5,6-bis(benciloxi)piridazin-3-carboxilato de etilo (**Producto intermedio 62**; 3,8 g, 10,43 mmoles) en THF (95 ml) y se enfrió a 0-5 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución de hidruro de di-isobutil-aluminio en THF (1 M, 21 ml, 20,8 mmoles) a 0-5 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras completarse, la reacción se inactivó mediante la adición de acetato de etilo y a continuación disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La masa resultante se filtró y se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, eluyendo con diclorometano) proporcionando 5,6-bis(benciloxi)piridazin-3-carbaldehído (2,9 g, rendimiento del 87 %).

Producto intermedio 64: (5,6-bis(Benciloxi)piridazin-3-il)(ciclopropil)metanol



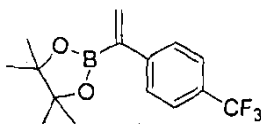
Se disolvió 5,6-bis(benciloxi)piridazin-3-carbaldehído (**Producto intermedio 63**; 0,5 g, 1,562 mmoles) en THF (10 ml) y se enfrió a 0-5 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución de bromuro de ciclopropilmagnesio en THF (0,5 M, 4,7 ml, 2,34 mmoles) a 0-5 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras completarse, la reacción se inactivó mediante la adición de acetato de etilo y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, 0-2 % de metanol en diclorometano) proporcionando (5,6-bis(benciloxi)piridazin-3-il)(ciclopropil)metanol (0,35 g, rendimiento del 61,9 %).
EM-ES⁺: 363.

Producto intermedio 65: 3,4-bis(Benciloxi)-6-(ciclopropilidenmetil)piridazina



Se disolvió (5,6-bis(benciloxi)piridazin-3-il)(ciclopropil)metanol (**Producto intermedio 64**, 0,34 g, 0,94 mmoles) en diclorometano (10,2 ml) y se enfrió a 0-5 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron trietilamina (0,474 g, 4,70 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,162 g, 1,401 mmoles) a la reacción y se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse, la reacción se inactivó vertiendo en disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, 0-10 % de acetato de etilo en n-hexano) proporcionando 3,4-bis(benciloxi)-6-(ciclopropilidenmetil)piridazina (0,18 g, rendimiento del 56 %).
RMN ¹H (CD₂Cl₂) δ 7,28 - 7,57 (m, 10 H), 6,67 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,59 (s, 2 H), 5,14 - 5,19 (m, 2 H) y 1,90 - 2,05 (m, 4 H).
EM-ES⁺: 345.

Producto intermedio 66: 4,4,5,5-Tetrametil-2-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etenil}-1,3,2-dioxaborolano

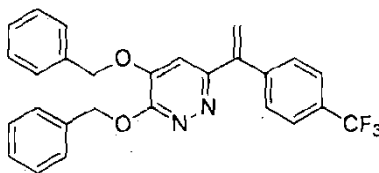


Una mezcla de cloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-il)cobre (II) (0,718 g, 1,469 mmoles), terc-butóxido de sodio (0,141 g, 1,469 mmoles) y THF (106 ml) se dejó con agitación bajo nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (8,21 g, 32,3 mmoles) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una disolución de 1-etinil-4-(trifluorometil)benzeno (5 g, 29,4 mmoles) en THF (21,30 ml) y metanol (1,308 ml, 32,3 mmoles) mediante jeringa. A continuación, la mezcla completa se agitó a -40 °C con calentamiento lento a 20 °C durante la noche. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas dando una disolución marrón que se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, eluyendo con 0-6 % de éter dietílico en bencina). Las fracciones combinadas se sometieron a más purificación por cromatografía en columna (sílice, eluyendo con 0-50 % de diclorometano en bencina) proporcionando 4,4,5,5-tetrametil-2-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etenil}-1,3,2-dioxaborolano como un sólido amarillo (2,82 g, 32 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 6,21 (m, 1 H) 6,11 (m, 1 H) y 1,28 (s, 12 H).

Producto intermedio 67: 3,4-bis(Benciloxi)-6-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etenil}-piridazina

5



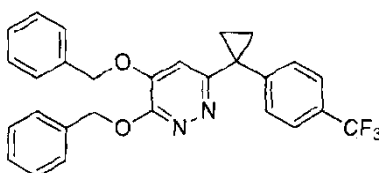
10 Se preparó según el método para 3,4-bis(benciloxi)-6-(1-feniletetil)piridazina (**Producto intermedio 25**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y 4,4,5,5-tetrametil-2-{ 1-[4-(trifluorometil)-fenil]etenil}-1,3,2-dioxaborolano (**Producto intermedio 66**) con un rendimiento del 48 %.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,72 (m, 2 H), 7,30 - 7,50 (m, 13 H), 6,02 (s, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 5,55 (s, 2 H) y 5,31 (s, 2 H).
EM: ES⁺: 463.

15

Producto intermedio 68: 3,4-bis(Benciloxi)-6-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-ciclopropil}piridazina

20



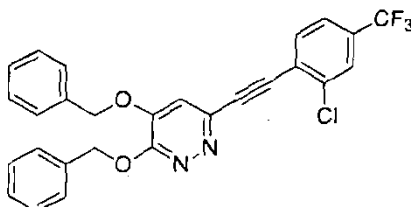
25 Se preparó según el método para 3,4-bis(benciloxi)-6-(1-fenilciclopropil)piridazina (**Producto intermedio 26**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etenil}-piridazina (**Producto intermedio 67**) con un rendimiento del 38 %.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,65 (m, 2 H) 7,29 - 7,48 (m, 12 H) 6,90 (s, 1 H) 5,50 (s, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 1,54 - 1,59 (m, 2 H) y 1,34 - 1,38 (m, 2 H).
EM: ES⁺: 477.

30

Producto intermedio 69: 3,4-bis(Benciloxi)-6-{2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-etnil}piridazina

35



40

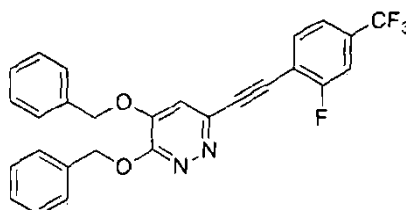
45 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-((3-metil-4-(trifluorometil)fenil)-etnil)piridazina (**Producto intermedio 74**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etnilpiridazina (**Producto intermedio 5**) y 1-bromo-2-cloro-4-(trifluorometil)benceno con un rendimiento del 75 %.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,11 (s, 1 H), 8,00 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 10 H), 5,60 (s, 2 H) y 5,33 (s, 2 H).
EM: ES⁺: 495.

50

Producto intermedio 70: 3,4-bis(Benciloxi)-6-{2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-etnil}piridazina

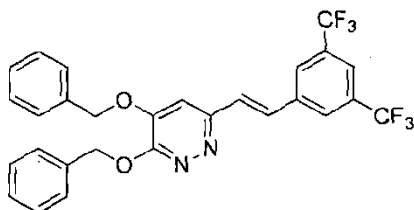
55



60 Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-((3-metil-4-(trifluorometil)fenil)-etnil)piridazina (**Producto intermedio 74**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etnilpiridazina (**Producto intermedio 5**) y 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno con un rendimiento del 16 %.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,90 - 8,00 (m, 2 H), 7,72 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H) 7,30 - 7,53 (m, 10 H), 5,60 (s, 2 H) y 5,33 (s, 2 H).
EM: ES⁺: 479.

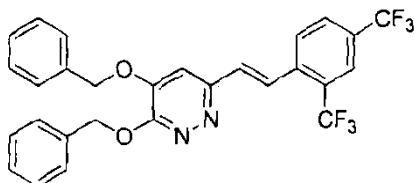
65

Producto intermedio 71: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(E)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-etenil]piridazina

Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-(1-feniletetil)piridazina (**Producto intermedio 25**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**) y 2-[(E)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano con un rendimiento del 77 %.

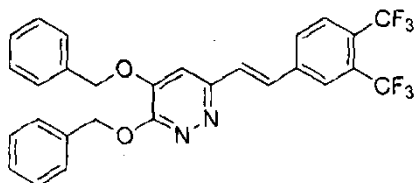
RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,38 (s, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 2 H), 7,31 - 7,54 (m, 10 H), 5,58 (s, 2 H) y 5,32 (s, 2 H).

EM: ES⁺: 531.

Producto intermedio 72: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(E)-2-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-etenil]piridazina

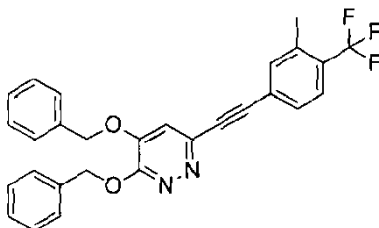
Se preparó a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-etenilpiridazina (**Producto intermedio 78**) según el procedimiento usado para sintetizar 3,4-bis(benciloxi)-6-[(E)-2-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etenil]piridazina (**Producto intermedio 76**) con un rendimiento del 36 %.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,27 (m, 1 H), 8,14 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 5 H), 7,32 - 7,46 (m, 6 H), 5,59 (s, 2 H) y 5,35 (s, 2 H).

Producto intermedio 73: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(E)-2-[3,4-bis(trifluorometil)fenil]-etenil]piridazina

Se combinaron 3,4-bis(benciloxi)-6-etenilpiridazina (**Producto intermedio 78**: 0,578 g, 1,816 mmoles), carbonato de cesio (0,887 g, 2,72 mmoles), dicloropaladiotriciclohexilfosfano (1:2) (0,067 g, 0,091 mmoles) y 4-cloro-1,2-bis(trifluorometil)benceno (0,542 g, 2,179 mmoles). El recipiente de reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno antes de añadir tolueno (6,05 ml) a vacío y se agitó todo bajo nitrógeno y se calentó a 140 °C durante 11 horas. Tras la extinción con cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla resultante se diluyó con diclorometano, se pasó a través de un separador de fases y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo (sílice, 0-50 % de acetato de etilo en bencina) dando 3,4-bis(benciloxi)-6-[(E)-2-[3,4-bis(trifluorometil)fenil]-etenil]-piridazina en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

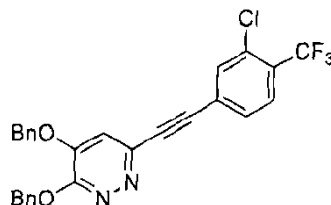
EM: ES⁺: 531.

Producto intermedio 74: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(E)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-etenil]piridazina

Se combinaron 3,4-bis(benciloxi)-6-etenilpiridazina (**Producto intermedio 5**; 3,0 g, 9,48 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,181 g, 0,948 mmoles) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (0,333 g, 0,474 mmoles). El recipiente de

reacción se purgó con nitrógeno, seguido de la adición de 4-bromo-2-metil-1-(trifluorometil)benceno (2,493 g, 10,43 mmoles), 1,8-diazabicycloundec-7-eno (8,66 g, 56,9 mmoles) y tetrahidrofurano (32 ml) antes de dejar la mezcla resultante con agitación a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con salmuera y se extrajo en acetato de etilo (x 2) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío proporcionando una goma marrón oscura. La goma se purificó por cromatografía en columna (sílice, 0-50 % de acetato de etilo en bencina) proporcionando 3,4-bis(benciloxi)-6-((3-metil-4-(trifluorometil)fenil)etininil)piridazina como un aceite marrón oscuro (1,22 g, 27 %). RMN ¹H (CD₂Cl₂) δ 7,49 - 7,67 (m, 3 H), 7,33 - 7,46 (m, 10 H), 7,06 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 5,20 (s, 2 H) y 2,50 (s, 3 H). EM-ES⁺: 475.

Producto intermedio 75: 3,4-bis(Benciloxi)-6-{2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etininil}piridazina

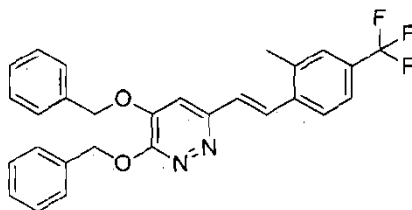


Se preparó como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-((3-metil-4-(trifluorometil)fenil)etininil)piridazina (**Producto intermedio 74**) usando 4-bromo-2-cloro-1-(trifluoro-metil)benceno con un rendimiento del 98 %.

RMN ¹H (CD₂Cl₂) δ 7,80 (s, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,32 - 7,46 (m, 9 H), 7,08 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H) y 5,22 (s, 2 H).

EM-ES⁺: 495.

Producto intermedio 76: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(E)-2-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etenil]piridazina

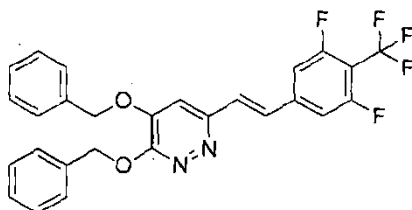


Se combinaron 1-bromo-2-metil-4-(trifluorometil)benceno (1,144 g, 4,79 mmoles), 3,4-bis(benciloxi)-6-etenilpiridazina (**Producto intermedio 78**; 1,27 g, 3,99 mmoles), acetato de paladio (II) (0,045 g, 0,199 mmoles), trietilamina (10,56 ml, 76 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (0,243 g, 0,798 mmoles) y acetonitrilo (8 ml). La mezcla de reacción se sometió a irradiación microondas a 120 °C durante 30 minutos antes de extinguirse con agua y extraerse en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío proporcionando una goma naranja. Ésta se purificó por cromatografía en columna (sílice, eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en bencina) proporcionando 3,4-bis(benciloxi)-6-[(E)-2-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etenil]piridazina como un sólido blanco (1,04 g, 55 %).

RMN ¹H (CD₂Cl₂) δ 7,78 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,26 - 7,57 (m, 13 H), 7,09 (s.a., 1 H), 5,62 (s, 2 H), 5,28 (s, 2 H) y 2,52 (s, 3 H).

EM-ES⁺: 477.

Producto intermedio 77: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(E)-2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etenil]piridazina

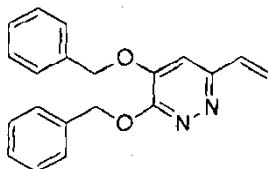


Una mezcla de 3,4-bis(benciloxi)-6-etenilpiridazina (**Producto intermedio 78**; 1,09 g, 3,42 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (0,208 g, 0,685 mmoles), acetato de paladio (II) (0,038 g, 0,171 mmoles), 5-bromo-1,3-difluoro-2-(trifluorometil)benceno (1,07 g, 4,11 mmoles), trietilamina (9,07 ml, 65,1 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) se sometió a irradiación microondas a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas para eliminar el precipitado blanco insoluble y el filtrado se repartió entre acetato de etilo y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío antes de que el producto en bruto se purificara por

5 cromatografía en columna (sílice, eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en bencina) proporcionando 3,4-bis(benciloxi)-6-[(E)-2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etenil]piridazina, el compuesto del título como un sólido amarillo (1,21 g, 71 %).

RMN ¹H (CD₂Cl₂) δ 7,56 (d, 2 H), 7,34 - 7,52 (m, 10 H), 7,27 (d, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 5,67 (s, 2 H) y 5,28 (s, 2 H).
EM-ES⁺: 499.

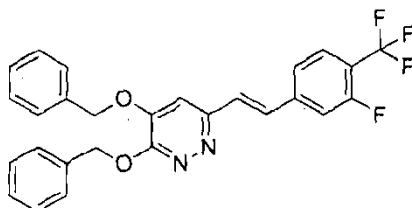
Producto intermedio 78: 3,4-bis(Benciloxi)-6-etenilpiridazina



15 Se evacuó un recipiente que contenía el compuesto 2,4,6-trietenil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano con piridina (1:1) (1,105 g, 4,59 mmoles), 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (**Producto intermedio 1**, 3 g, 9,18 mmoles) y carbonato de potasio (3,17 g, 22,95 mmoles) y se lavó con nitrógeno. Se añadieron dioxano (30 ml) y agua (3 ml) a vacío y la reacción se desgasificó antes de añadir tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (0) (0,530 g, 0,459 mmoles). La mezcla resultante se calentó entonces a 80 °C durante 18 horas y tras enfriarse se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de carbonato sódico. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío dando un aceite marrón. Éste se purificó por cromatografía en columna (sílice, eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en bencina) proporcionando 3,4-bis(benciloxi)-6-etenilpiridazina (1,1 g, rendimiento del 38 %).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,51 - 7,65 (m, 2 H), 7,29 - 7,49 (m, 8 H), 6,82 - 6,98 (m, 2 H), 5,89 - 6,03 (m, 1 H), 5,67 (s, 2 H), 5,45 - 5,59 (m, 1 H) y 5,24 (s, 2 H).
EM-ES⁺: 319.

Producto intermedio 79: 3,4-bis(Benciloxi)-6-[(E)-2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etenil]piridazina



35 Se evacuó un recipiente que contenía 3,4-bis(benciloxi)-6-etenilpiridazina (**Producto intermedio 78**, 1,09 g, 3,42 mmoles), tris-(2-metilfenil)fosfano (0,208 g, 0,685 mmoles), 2-fluoro-4-yodo-1-(trifluorometil)benceno (1,191 g, 4,11 mmoles) y acetato de paladio (II) (0,038 g, 0,171 mmoles) y se añadieron acetonitrilo (10 ml) y trietilamina (9,07 ml, 65,1 mmoles) a vacío y a continuación la mezcla se lavó con nitrógeno. A continuación, la reacción se calentó en el microondas a 80 °C durante 4 horas y, tras enfriarse, se diluyó con diclorometano y se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío dando un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna (sílice, eluyendo con 30-100 % de diclorometano en bencina) dando 3,4-bis(benciloxi)-6-[(E)-2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etenil]piridazina (1,1 g, 2,29 mmoles, rendimiento del 67 %).

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,53 - 7,68 (m, 3 H), 7,31 - 7,53 (m, 12 H), 6,97 (s, 1 H), 5,71 (s, 2 H) y 5,28 (s, 2 H).
EM-ES⁺: 481.

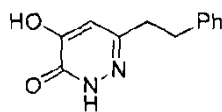
2. Ejemplos

Esquema A:



Ejemplo 1: 4-Hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-ona

5

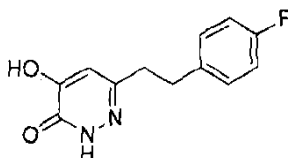


Se disolvió 3,4-bis(benciloxi)-6-(feniletinil)piridazina (**Producto intermedio 2**; 320 mg, 0,815 mmoles) en etanol y se añadió paladio sobre carbono (87 mg, 0,815 mmoles) antes de purgar la mezcla y someterla a gas hidrógeno. A continuación, la reacción se filtró y se evaporó, y el residuo se purificó sobre sílice usando 0-10 % de metanol en diclorometano dando un sólido rojo. Éste se trituró con etanol dando el compuesto del título en bruto como un sólido blanco y las aguas madres se evaporaron y se disolvieron en una cantidad mínima de sulfóxido de dimetilo y se purificaron por cromatografía de sílice de fase inversa C₁₈ dando 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-ona (31 mg, 0,14 mmoles, rendimiento del 17,6 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,80 (s, a, 1 H), 10,7 (s, a, 1 H), 7,15 - 7,30 (m, 6 H), 2,85 - 2,95 (m, 2 H) y 2,76 - 2,83 (s, 2 H).
EM-ES⁺: 217.

Ejemplo 2: 6-[2-(4-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona

20



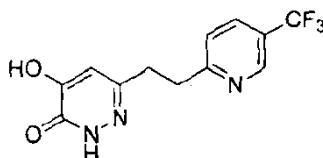
25

Se preparó como se describe para la 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(4-fluorofenil)etil]piridazina (**Producto intermedio 3**).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,22-7,28 (m, 2 H), 7,05-7,13 (m, 2 H), 6,58 (s, 1 H), 2,85 - 2,94 (m, 2 H) y 2,73-2,79 (m, 2H)
EM-ES⁺: 236.

Ejemplo 3: 4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}piridazin-3(2H)-ona

35



40

Se disolvió 3,4-bis(benciloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil]piridazina (**Producto intermedio 6**; 460 mg, 0,997 mmoles) en etanol y se añadió paladio sobre carbono antes de purgar la mezcla y someterla a gas hidrógeno. Tras completarse la reacción, el disolvente se eliminó a vacío dando un residuo que se purificó por cromatografía de fase inversa usando 5-90 % de acetonitrilo en agua ácida (0,05 % de ácido trifluoroacético) dando, después de la recristalización en una mezcla de etanol-heptano, 4-hidroxi-6-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)piridazin-3(2H)-ona (136 mg, 0,48 mmoles, rendimiento del 48 %).

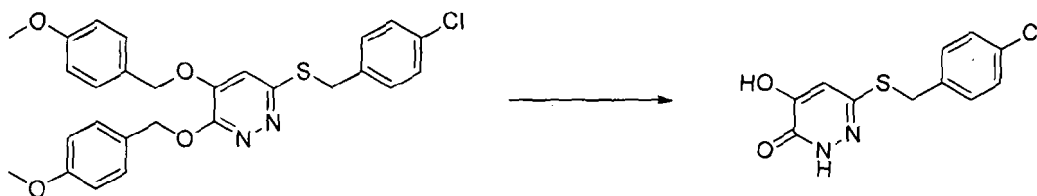
45

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,66 (s.a., 1 H), 10,72 (s.a., 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 3,13 - 3,19 (m, 2 H) y 2,90-2,98 (m, 2 H)
EM-ES⁺: 286.

50

Esquema B:

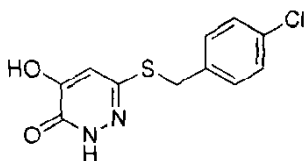
55



60

Ejemplo 4: 6-[(4-Clorobencil)sulfanil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona

65



5

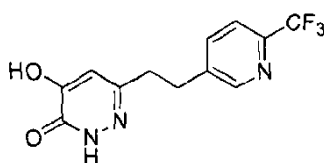
10

A una disolución de 6-[(4-clorobencil)sulfanil]-3,4-bis[(4-metoxibencil)oxi]piridazina (**Producto intermedio 8**; 527 mg, 1,04 mmoles) en metanol (5177 μ l) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4,0 M, 5177 μ l, 20,71 mmoles) y la reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla resultante se concentró a vacío proporcionando un sólido amarillo que se recristalizó en etanol proporcionando 6-[(4-clorobencil)sulfanil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona como cristales blancos (153 mg, 56,9 mmoles, 55 %).

RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,99 (s, a, 1 H), 10,6 (s, a, 1 H), 7,35 - 7,46 (m, 4 H), 6,53 (s, 1 H) y 4,24 (s, 2 H).
EM-ES $^+$: 269.

15

Ejemplo 5: 4-Hidroxi-6-{2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-ona



20

25

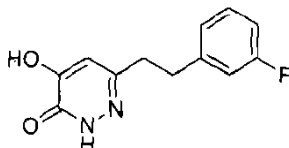
Se preparó como se describe para 4-hidroxi-6-(2-fenil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]piridazina (**Producto intermedio 9**), excepto que la reacción se llevó a cabo en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (1:1). El producto en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas proporcionando 4-hidroxi-6-{2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-ona como un sólido de color crema (rendimiento del 26 %).

30

RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,68 (s.a., 1 H), 10,80 (s, a, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 7,92 - 7,98 (m, 1 H), 7,80 - 7,88 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 2,98 - 3,08 (m, 2 H) y 2,80 - 2,88 (m, 2 H).
EM-ES $^+$: 286.

35

Ejemplo 6: 6-[2-(3-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona



40

45

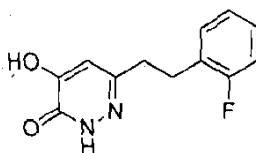
Se preparó como se describe para 4-hidroxi-6-(2-fenil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[[3-fluorofenil]etil]piridazina (**Producto intermedio 10**), excepto que la reacción se llevó a cabo en metanol. El producto en bruto resultante se recristalizó en una mezcla de etanol y heptano proporcionando 6-[2-(3-fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona como cristales de color crema (rendimiento = 63 %).

RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,67 (s.a., 1 H), 10,71 (s.a., 1 H), 7,25 - 7,38 (s, 1 H), 6,95 - 7,15 (m, 3 H), 6,61 (s, 1 H), 2,88 - 2,95 (m, 2 H) y 2,73 - 2,81 (m, 2 H).

EM-ES $^+$: 235.

50

Ejemplo 7: 6-[2-(2-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona



55

60

Se preparó como se describe para 4-hidroxi-6-(2-fenil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[[2-fluorofenil]etil]piridazina (**Producto intermedio 11**).

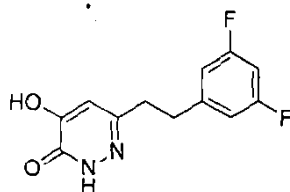
RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,69 (s.a., 1 H), 10,77 (s.a., 1 H), 7,21-7,35 (m, 2 H), 7,08-7,21 (m, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 2,85 - 2,95 (m, 2 H) y 2,72-2,79 (m, 2H)

EM-ES $^+$: 235.

65

Ejemplo 8: 6-[2-(3,5-Difluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona

5



10

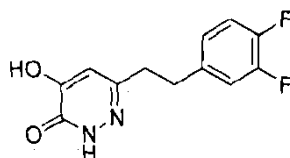
Se preparó como se describe para 4-hidroxi-6-(2-fenil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(3,5-difluorofenil)etil]piridazina (**Producto intermedio 12**). El material en bruto se purificó por un cartucho de cromatografía en columna de fase inversa (10 g de C18) eluyendo con 0-100 % de metanol y agua con modificador ácido proporcionando un sólido de aceite naranja pálido. Éste se recrystalizó en una mezcla de etanol y heptano dando un sólido de color melocotón (rendimiento = 29 %).

15

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,69 (s.a., 1 H), 10,74 (s.a., 1 H), 6,95 - 7,05 (m, 3 H), 6,60 (s, 1 H), 2,88 - 2,95 (m, 2 H) y 2,74 - 2,81 (m, 2 H).
EM-ES $^+$: 253.

Ejemplo 9: 6-[2-(3,4-Difluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona

20



25

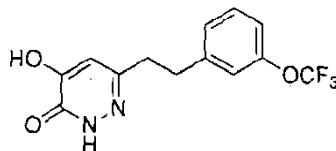
Se preparó como se describe para 4-hidroxi-6-(2-fenil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[2-(3,4-difluorofenil)etil]piridazina (**Producto intermedio 13**). El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo en agua con un modificador de ácido fórmico al 0,05 % en el agua.

30

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,6 (s, a, 1 H), 10,8 (s, a, 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 2 H), 7,02 - 7,09 (m, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 2,84 - 2,92 (m, 2 H) y 2,72 - 2,81 (m, 2 H).
EM-ES $^+$: 253.

Ejemplo 10: 4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona

35



40

Se preparó como se describe para 4-hidroxi-6-(2-fenil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}piridazina (**Producto intermedio 14**). El residuo se purificó por un cartucho de cromatografía en columna de fase inversa (30 g de C18) eluyendo con 0-100 % de metanol en agua con modificador ácido y las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron. El producto en bruto se recrystalizó en acetato de etilo / heptano dando un sólido blanco (rendimiento = 23 %).

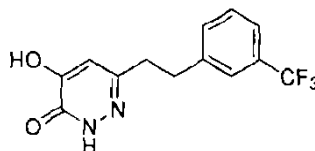
45

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,67 (s.a., 1 H), 10,71 (s.a., 1 H), 7,35 - 7,45 (m, 1 H), 7,15 - 7,30 (m, 3 H), 6,51 (s, 1 H), 2,92 - 2,98 (m, 2 H) y 2,74 - 2,84 (m, 2 H).
EM-ES $^+$: 301.

50

Ejemplo 11: 4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona

55

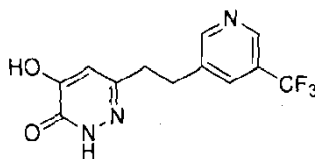


60

Se preparó como se describe para 4-hidroxi-6-(2-fenil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}piridazina (**Producto intermedio 15**), excepto que la reacción se llevó a cabo en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (2:1). El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con 5-80 % de acetonitrilo / agua con un modificador de ácido fórmico al 0,05 % en el agua. El producto en bruto se recrystalizó en etanol / heptano dando un sólido blanco (rendimiento = 27 %).

65

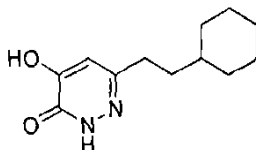
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,7 (s, a, 1 H), 10,7 (s, a, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,49 - 7,53 (m, 3 H), 6,61 (s, 1 H), 2,95 - 3,01 (m, 2 H) y 2,77 - 2,81 (m, 2 H).
EM-ES $^+$: 285.

Ejemplo 12: 4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-ona

A una disolución de 3,4-bis(benciloxi)-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazina (**Producto intermedio 16**, 1,5 g) en metanol (10 ml) se añadió 10 % de paladio sobre carbono (0,04 g) lentamente bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas "Celite" (marca registrada) bajo atmósfera de nitrógeno y se lavó con metanol antes de concentrar el filtrado a vacío proporcionando 3,4-bis(benciloxi)-6-(2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)piridazina en bruto (0,4 g, 0,86 mmoles). Ésta se recogió en metanol (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió lentamente 10 % de paladio sobre carbono (0,04 g) bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se agitó bajo hidrógeno (200 psi) a temperatura ambiente durante la noche antes de filtrarse a través de un lecho de tierra de diatomeas "Celite" bajo nitrógeno y se lavó con metanol. La fase orgánica se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto (0,2 g) que se purificó por la HPLC preparativa proporcionando 4-hidroxi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-ona homogénea (0,03 g, rendimiento del 81,6 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,72 (s, a, 1 H), 10,81 (s, a, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 3,00 - 3,34 (m, 2 H) y 2,81 - 2,85 (m, 2 H).

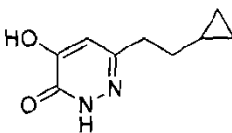
EM-ES⁺: 286.

Ejemplo 13: 6-(2-Ciclohexiletíl)-4-hidroxi-3(2H)-ona

Se preparó como se describe para 4-hidroxi-6-(2-fenil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-(ciclohexiletinil)piridazina (**Producto intermedio 17**), excepto que la reacción se llevó a cabo en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (1:1). El producto en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas. El sólido obtenido se recristalizó en metil *terc*-butil éter y acetato de etilo proporcionando 6-(2-ciclohexiletíl)-4-hidroxi-3(2H)-ona como un sólido de color crema (rendimiento del 11 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,62 (s.a., 1 H), 10,68 (s.a., 1 H), 6,52 (s, 1 H), 2,39 - 2,48 (m, 2 H), 1,56 - 1,76 (m, 5 H), 1,38 - 1,49 (m, 2 H), 1,05 - 1,27 (m, 4 H), 0,80 - 0,97 (m, 2 H)

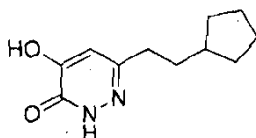
EM-ES⁺: 223.

Ejemplo 14: 6-(2-Ciclopropiletíl)-4-hidroxi-3(2H)-ona

Se preparó como se describe para 4-hidroxi-6-(2-fenil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-(ciclopropiletinil)piridazina (**Producto intermedio 18**), excepto que la reacción se llevó a cabo en etanol. El producto en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas proporcionando 6-(2-ciclopropiletíl)-4-hidroxi-3(2H)-ona como un sólido de color crema (rendimiento del 14 %).

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₆) δ 6,55 (s, 1 H), 2,55 - 2,63 (m, 2 H), 1,45 - 1,54 (m, 2 H), 0,67 - 0,75 (m, 1 H), 0,38 - 0,42 (m, 2 H) y - 0,04 - 0,06 (m, 2 H)

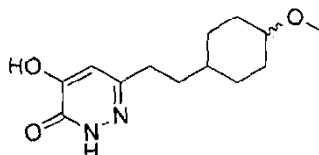
EM-ES⁺: 181.

Ejemplo 15: 6-(2-Ciclopentiletíl)-4-hidroxi-3(2H)-ona

Se preparó como se describe para 4-hidroxi-6-(2-fenil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-(ciclopentiletil)piridazina (**Producto intermedio 19**), excepto que la reacción se llevó a cabo en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (1:1). El producto en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas proporcionando 6-(2-ciclopentiletil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona después de la recristalización en etanol y heptano como un sólido blanco (rendimiento del 51 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,63 (s.a., 1 H), 10,67 (s.a., 1 H), 6,54 (s, 1 H), 2,41 - 2,48 (m, 2 H), 1,67 - 1,79 (m, 3 H), 1,41 - 1,63 (m, 6 H), 1,00-1,15 (m, 2 H).
EM-ES⁺: 209.

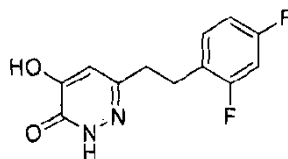
10 **Ejemplo 16:** 4-Hidroxi-6-[2-(4-metoxiciclohexil)etil]piridazin-3(2H)-ona



Se preparó como se describe para 4-hidroxi-6-(2-fenil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(4-metoxiciclohex-1-en-1-il)etil]piridazina (**Producto intermedio 20**), excepto que la reacción se llevó a cabo en metanol. El producto en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas proporcionando 4-hidroxi-6-[2-(4-metoxiciclohexil)etil]piridazin-3(2H)-ona (mezcla de isómeros) como un sólido blanco (rendimiento del 26 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,62 (s, 1 H), 10,66 (s.a., 1 H), 6,52-6,55 (m, 1 H), 3,21 y 3,18 (2 singletes, total 3 H), 2,97 - 3,08 (m, 1 H), 2,40 - 2,47 (m, 2 H), 1,91 - 2,01 (m, 1 H), 1,70 - 1,80 (m, 2 H), 0,84 - 1,51 (m, 8 H)
EM-ES⁺: 253.

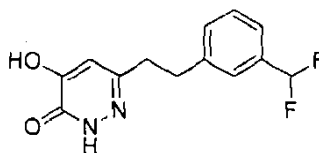
15 **Ejemplo 17:** 6-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona



Se preparó como se describe para 4-hidroxi-6-(2-fenil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(2,4-difluorofenil)etil]piridazina (**Producto intermedio 21**), excepto que la reacción se llevó a cabo en una mezcla de etanol y tetrahidrofurano (1:1). El material en bruto se purificó por un cartucho de cromatografía de fase inversa (25 g de C18) eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo / agua con modificador ácido y las fracciones apropiadas se combinaron dando un sólido amarillo. Éste se recristalizó en etanol dando un sólido blanco (rendimiento = 26 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,69 (s, 1 H), 10,78 (s.a., 1 H), 7,24 - 7,40 (m, 1 H), 7,09 - 7,26 (m, 1 H), 6,93 - 7,07 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 2,82 - 2,97 (m, 2 H), 2,63 - 2,80 (m, 2 H).
EM-ES⁺: 253.

20 **Ejemplo 18:** 6-{2-[3-(Difluorometil)fenil]etil}-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona

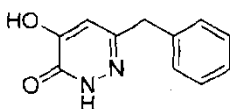


Se preparó como se describe para 4-hidroxi-6-(2-fenil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(3-(difluorometil)fenil)etil]piridazina (**Producto intermedio 22**), excepto que la reacción se llevó a cabo en una mezcla de etanol y tetrahidrofurano (1:1). El material en bruto se purificó por un cartucho de cromatografía de fase inversa (25 g de C18) eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo / agua con modificador ácido y las fracciones apropiadas se combinaron dando un sólido naranja pálido (rendimiento = 32 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,69 (s, 1 H), 10,77 (s.a., 1 H), 7,33 - 7,47 (m, 5 H), 6,79 - 7,18 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H), 2,71 - 2,83 (m, 2 H).
EM-ES⁺: 267.

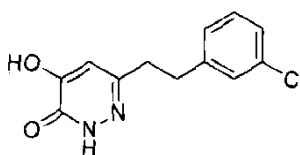
25 **Ejemplo 19:** 6-Bencil-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona

65



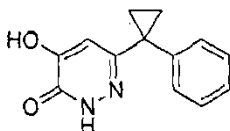
5 A una disolución desgasificada de 6-bencil-3,4-bis(benciloxi)piridazina (**Producto intermedio 23**: 0,16 g, 0,418 mmoles) en metanol (4,18 ml) se añadió 10 % de paladio sobre carbono (0,045 g, 0,042 mmoles). La mezcla se desgasificó, se evacuó y se llenó con hidrógeno de un globo. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se desgasificó y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas "Celite", lavando con metanol, y se concentró dando un aceite amarillo. El aceite en bruto se purificó por un cartucho de cromatografía de fase inversa (25 g de C18) eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo / agua con modificador ácido y las fracciones apropiadas se combinaron dando un sólido de color crema (rendimiento = 77 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,72 (s.a., 1 H), 10,78 (s.a., 1 H), 7,15 - 7,40 (m, 5 H), 6,46 (s, 1 H), 3,79 (s, 2 H).
 EM-ES⁺: 203.

15 **Ejemplo 20: 6-[2-(3-Clorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona**



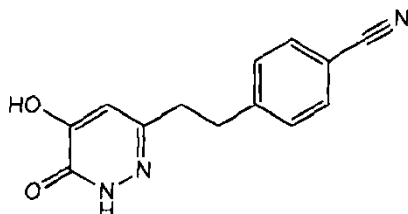
20 Se preparó como se describe para 4-hidroxi-6-(2-fenil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(3-clorometil)fenil]etil]piridazina (**Producto intermedio 24**), excepto que la reacción se llevó a cabo en acetato de etilo. El material en bruto se purificó por un cartucho de cromatografía de fase inversa (50 g de C18) eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo / agua con modificador ácido y las fracciones apropiadas se combinaron dando un sólido naranja. Éste se recristalizó en acetato de etilo dando un sólido blanco (rendimiento = 32 %).
 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,67 (s, 1 H), 10,72 (s.a., 1 H), 7,10 - 7,40 (m, 4 H), 6,60 (s, 1 H), 2,82 - 3,05 (m, 2 H), 2,71 - 2,82 (m, 2 H).
 30 EM-ES⁺: 251.

35 **Ejemplo 21: 4-Hidroxi-6-(1-fenilciclopropil)piridazin-3(2H)-ona**



40 Se preparó como se describe para 4-hidroxi-6-(2-fenil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-(1-fenilciclopropil)piridazina (**Producto intermedio 26**), excepto que la reacción se llevó a cabo en acetato de etilo. El material en bruto se recristalizó en acetato de etilo dando un sólido rosa (rendimiento = 27 %).
 45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,69 (s, 1 H), 10,74 (s.a., 1 H), 7,13 - 7,39 (m, 5 H), 6,32 (s, 1 H), 1,27 - 1,39 (m, 2 H), 1,10 - 1,24 (m, 2 H).
 EM-ES⁺: 229.

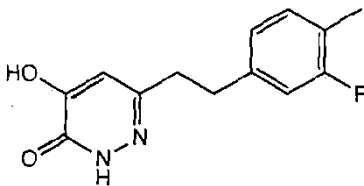
50 **Ejemplo 22: 4-[2-(5-Hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil]benzonitrilo**



55 Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-fenil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 4-[2-[5,6-bis(benciloxi)piridazin-3-il]etil]benzonitrilo (**Producto intermedio 27**), excepto que la mezcla de disolventes usada para la hidrogenación estuvo constituida por tetrahydrofurano y metanol (1:1) y el compuesto final se recristalizó en tetrahydrofurano.
 60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,59 (s.a., 1 H), 10,66 (s.a., 1 H), 7,56 - 7,78 (m, 2 H), 7,27 - 7,44 (m, 2 H), 6,52 (s, 1 H), 2,82 - 3,01 (m, 2 H) y 2,56 - 2,82 (m, 2 H).
 65 EM-ES⁺: 242.

Ejemplo 23: 6-[2-(3-Fluoro-4-metilfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona

5



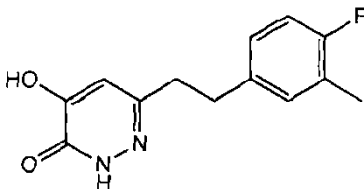
10 Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[2-(3-fluoro-4-metilfenil)etil]piridazina (**Producto intermedio 28**), excepto que la mezcla de disolventes usada para la hidrogenación fue acetato de etilo y metanol (1:1) y el producto final se recristalizó en acetato de etilo.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,67 (s, 1 H), 10,71 (s.a., 1 H), 7,09 - 7,24 (m, 1 H), 6,85 - 7,07 (m, 2 H), 6,59 (s, 1 H), 2,80 - 2,93 (m, 2 H), 2,68 - 2,77 (m, 2 H) y 2,18 (s, 3 H).

EM-ES⁺: 249.

Ejemplo 24: 6-[2-(4-Fluoro-3-metilfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona

20



25

30 Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)etil]piridazina (**Producto intermedio 29**), excepto que la mezcla de disolventes usada para la hidrogenación estuvo constituida por acetato de etilo y metanol (1:1) y el material final se recristalizó en acetato de etilo.

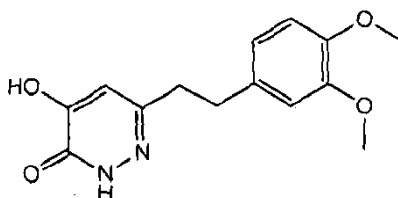
35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,67 (s, 1 H), 10,70 (s.a., 1 H), 6,90 - 7,20 (m, 3 H), 6,58 (s, 1 H), 2,61 - 2,91 (m, 4 H) y 2,20 (s, 3 H).

EM-ES⁺: 249.

35

Ejemplo 25: 6-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona

40



45

50 Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]piridazina (**Producto intermedio 30**), excepto que la mezcla de disolventes usada para la hidrogenación fue etanol y tetrahidrofurano (1:1) y el material final se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y heptano.

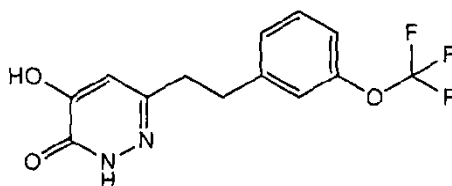
55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,66 (s.a., 1 H), 10,69 (s.a., 1 H), 6,76 - 6,94 (m, 2 H), 6,63 - 6,77 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 3,59 - 3,82 (m, 6 H) y 2,60 - 2,91 (m, 4 H).

EM-ES⁺: 277.

55

Ejemplo 26: 4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona

60

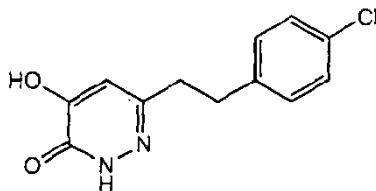


65 Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-((3(trifluorometoxi)fenil)etil)piridazina (**Producto intermedio 39**), excepto que el disolvente usado para la hidrogenación fue etanol y el compuesto final se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y heptano.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,67 (s, 1 H), 10,71 (s.a., 1 H), 7,36 - 7,45 (m, 1 H), 7,13 - 7,30 (m, 3 H), 6,60 (s, 1

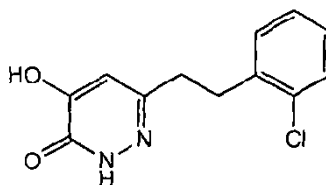
H), 2,88 - 2,99 (m, 2 H) y 2,73 - 2,82 (m, 2 H).
EM-ES⁺: 301.

Ejemplo 27: 6-[2-(4-Clorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona



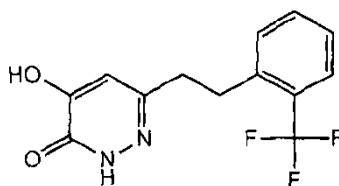
Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-((4-clorofenil)etíl)piridazina (**Producto intermedio 34**), excepto que el disolvente usado para la hidrogenación fue tetrahidrofurano y el compuesto final se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y heptano.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,66 (s, 1 H), 10,72 (s.a., 1 H), 7,14 - 7,44 (m, 4 H), 6,58 (s, 1 H), 2,83 - 2,92 (m, 2 H) y 2,69 - 2,79 (m, 2 H).
EM-ES⁺: 251, 253.

Ejemplo 28: 6-[2-(2-Clorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona



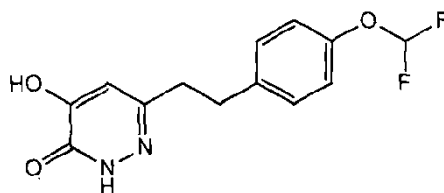
Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-((2-clorofenil)etíl)piridazina (**Producto intermedio 35**), excepto que el disolvente usado para la hidrogenación fue acetato de etilo y el material final se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y heptano.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,67 (s, 1 H), 10,73 (s.a., 1 H), 7,14 - 7,46 (m, 4 H), 6,58 (s, 1 H), 2,91 - 3,05 (m, 2 H) y 2,70 - 2,81 (m, 2 H).
EM-ES⁺: 251,253.

Ejemplo 29: 4-Hidroxi-6-{2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona



Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-((2-trifluorometilfenil)etíl)piridazina (**Producto intermedio 40**), excepto que el producto final se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y heptano.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,66 (s.a., 1 H), 10,79 (s.a., 1 H), 7,35 - 7,74 (m, 4 H), 6,56 (s, 1 H), 2,97 - 3,11 (m, 2 H) y 2,71 - 2,82 (m, 2 H).
EM-ES⁺: 285.

Ejemplo 30: 6-(4-(Difluorometoxi)fenil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona



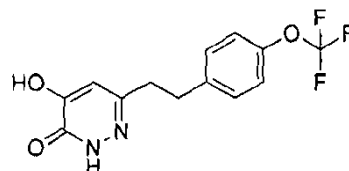
Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-((4-(difluorometoxi)fenil)etíl)piridazina (**Producto intermedio 36**), excepto que la mezcla de

disolventes usada para la hidrogenación estuvo constituida por tetrahidrofurano y metanol y el material final se recrystalizó en 2-propanol y heptanos.

RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,17 - 7,24 (m, 2 H), 7,00 - 7,11 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 6,31 - 6,74 (m, 1 H), 2,91 - 3,00 (m, 2 H) y 2,81 - 2,91 (m, 2 H).

EM-ES $^+$ 283.

Ejemplo 31: 6-(4-(Trifluorometoxi)fenetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona

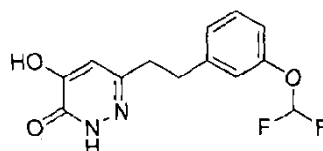


Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-((4-(trifluorometoxi)fenil)etín)piridazina (**Producto intermedio 37**), excepto que la mezcla de disolventes usada para la hidrogenación estuvo constituida por tetrahidrofurano y metanol y el compuesto final se recrystalizó en MTBE y heptano.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (s, 1 H), 10,75 (s.a., 1 H), 7,21 - 7,41 (m, 4 H), 6,61 (s, 1 H) y 2,67 - 2,99 (m, 4 H).

EM-ES $^+$ 301.

Ejemplo 32: 6-(3-(Difluorometoxi)fenetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona

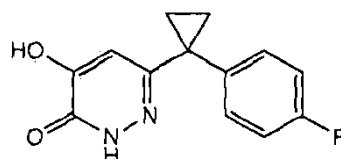


Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-((3-(difluorometoxi)fenil)etín)piridazina (**Producto intermedio 38**), excepto que la mezcla de mezcla de disolventes usada para la hidrogenación estuvo constituida por tetrahidrofurano y metanol y el compuesto final se recrystalizó en una mezcla de etanol y heptano.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,65 (s.a., 1 H), 6,92 - 7,43 (m, 6 H), 6,58 (s, 1 H), 2,83 - 2,97 (m, 2 H) y 2,70 - 2,84 (m, 2 H).

EM-ES $^+$ 283.

Ejemplo 33: 6-[1-(4-Fluorofenil)ciclopropil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona

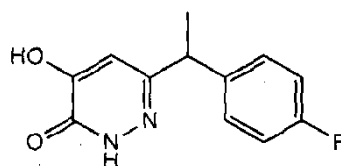


Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]piridazina (**Producto intermedio 42**), excepto que el disolvente usado para la hidrogenación fue acetato de etilo y el producto se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo y MTBE.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,69 (s, 1 H), 10,77 (s.a., 1 H), 7,26 - 7,42 (m, 2 H), 7,01 - 7,26 (m, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 1,28 - 1,39 (m, 2 H) y 1,09 - 1,22 (m, 2 H).

EM-ES $^+$: 247.

Ejemplo 34: 6-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona



Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-(1-feniletín)piridazina (**Producto intermedio 41**), excepto que la mezcla de disolventes usada para la hidrogenación consistió en acetato de etilo y tetrahidrofurano y el producto se recrystalizó en una mezcla de

heptano y MTBE.

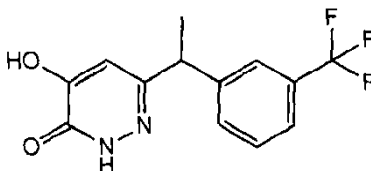
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,75 (s, 1 H), 10,74 (s.a., 1 H), 7,24 - 7,35 (m, 2 H), 7,00 - 7,19 (m, 2 H), 6,43 (s, 1 H), 3,85 - 4,13 (m, 1 H) y 1,38 - 1,55 (m, 3 H).

EM-ES⁺: 235.

5

Ejemplo 35: 4-Hidroxi-6-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona

10



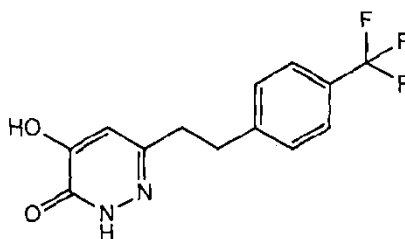
15 Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-(3-metilbut-1-inil)piridazina (**Producto intermedio 43**), excepto que la mezcla de disolventes usada para la hidrogenación estuvo constituida por acetato de etilo y tetrahidrofurano y el producto se recristalizó en heptano y MTBE.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,79 (s, 1H), 10,80 (s.a., 1H), 7,47 - 7,66 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 4,02 - 4,25 (m, 1H), 1,41 - 1,60 (m, 3H)

EM-ES⁺: 285

Ejemplo 36: 4-Hidroxi-6-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona

25



30

35 Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de (E)-3,4-bis(benciloxi)-6-(4-(trifluorometil)estiril)piridazina (**Producto intermedio 44**), excepto que el producto se recristalizó en una mezcla de heptano y acetato de etilo.

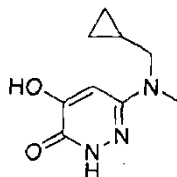
40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,67 (s, 1 H), 10,73 (s.a., 1 H), 7,58 - 7,68 (m, 2 H), 7,40 - 7,49 (m, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 2,92 - 3,03 (m, 2 H) y 2,72 - 2,85 (m, 2 H)

EM-ES⁺: 285.

40

Ejemplo 37: 6-((Ciclopropilmetil)(metil)amino)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona

45



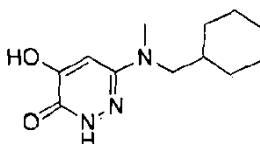
50 Una suspensión de 5,6-bis(benciloxi)-N-(ciclopropilmetil)-N-metilpiridazin-3-amina (**Producto intermedio 46**; 2,44 mmoles) y paladio sobre carbono (carga de 10 % en peso, base seca; 0,259 g, 0,244 mmoles) en acetato de etilo (10 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de tierra de diatomeas comercialmente vendido bajo la marca registrada 'Celite', eluyendo con acetato de etilo, tetrahidrofurano y metanol. El filtrado se concentró a vacío proporcionando un sólido marrón, que se trituró en acetato de etilo dando el compuesto del título como un sólido marrón pálido (27,9 mg, 38 %).

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 - 11,98 (m, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 3,12 (d, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 0,84 - 1,01 (m, 1 H), 0,36 - 0,51 (m, 2 H) y 0,09 - 0,26 (m, 2H).

EM-ES⁺ 196.

Ejemplo 38: 6-((Ciclohexilmetil)(metil)amino)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona

65

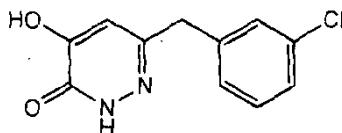


Se preparó según el procedimiento para 6-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 37**) usando 5,6-bis(benciloxi)-N-(ciclohexilmetil)-N-metilpiridazin-3-amina (**Producto intermedio 47**), pero se purificó por cromatografía en C18 de fase inversa, eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo / agua con un modificador de amoniaco al 0,1 % en tanto agua como acetonitrilo dando el compuesto del título como un sólido de color crema pálido (45 mg, 26 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,88 (s.a., 1 H), 6,44 (s, 1 H), 2,98 - 3,13 (m, 2 H), 2,82 (s, 3 H), 1,52 - 1,74 (m, 6 H), 1,04 - 1,26 (m, 3 H) y 0,82 - 0,99 (m, 2 H).

EM-ES⁺: 238.

Ejemplo 39: 6-(3-Clorobencil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona

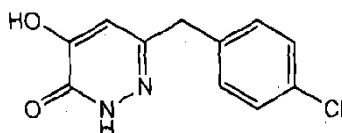


Se preparó de la misma forma que la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(3-clorofenil)metil]piridazina (**Producto intermedio 48**), excepto que el disolvente usado para la hidrogenación fue acetato de etilo y el producto se recrystalizó en acetato de etilo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,75 (s, 1 H), 10,83 (s.a., 1 H), 7,15 - 7,40 (m, 4 H), 6,52 (s, 1 H) y 3,81 (s, 2 H).

EM-ES⁺: 237 y 239.

Ejemplo 40: 6-(4-Clorobencil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona

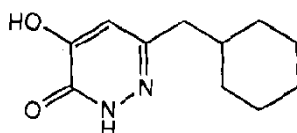


Se preparó de la misma forma que la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(4-clorofenil)metil]piridazina (**Producto intermedio 49**), excepto que el disolvente usado para la hidrogenación fue acetato de etilo y tetrahidrofurano y el producto se recrystalizó en acetato de etilo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,74 (s, 1 H), 10,81 (s.a., 1 H), 7,32 - 7,45 (m, 2 H), 7,16 - 7,32 (m, 2 H), 6,48 (s, 1 H) y 3,79 (s, 2 H).

EM-ES⁺: 237 y 239.

Ejemplo 41: 6-(Ciclohexilmetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona

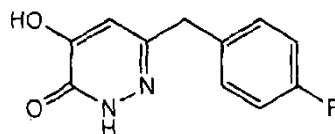


Se preparó de la misma forma que la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-(ciclohexilmetil)piridazina (**Producto intermedio 50**), excepto que el disolvente usado para la hidrogenación fue acetato de etilo y el producto se recrystalizó en una mezcla de MTBE y heptanos.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,64 (s, 1 H), 10,64 (s.a., 1 H), 6,51 (s, 1 H), 2,21 - 2,39 (m, 2 H), 1,44 - 1,72 (m, 6 H), 1,03 - 1,25 (m, 3 H) y 0,75 - 1,05 (m, 2 H).

EM-ES⁺: 209.

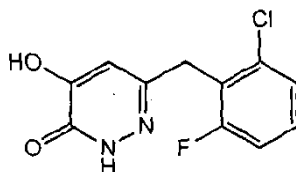
Ejemplo 42: 6-(4-Fluorobencil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona



Se preparó de la misma forma que la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(4-fluorofenil)metil]piridazina (**Producto intermedio 51**), excepto que el disolvente usado para la hidrogenación fue acetato de etilo y el producto se recrystalizó en una mezcla de MTBE y heptanos.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,73 (s, 1 H), 10,79 (s.a., 1 H), 7,22 - 7,33 (m, 2 H), 6,96 - 7,18 (m, 2 H), 6,47 (s, 1 H) y 3,79 (s, 2 H).

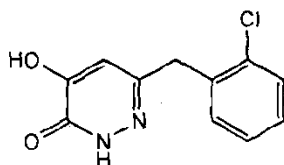
EM-ES⁺: 221.

Ejemplo 43: 6-(2-Cloro-6-fluorobencil)-4-hidroxi-3(2H)-piridazin-ona

Se preparó de la misma forma que la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]piridazina (**Producto intermedio 52**), excepto que el disolvente usado para la hidrogenación fue tetrahidrofurano y el producto se recrystalizó en una mezcla de MTBE y heptanos.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,66 (s, 1 H), 10,90 (s.a., 1 H), 7,31 - 7,48 (m, 2), 7,05 - 7,32 (m, 1 H), 6,55 (s, 1) y 4,00 (s, 2 H).

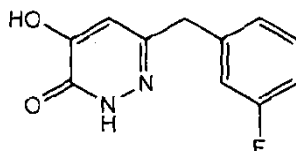
EM-ES⁺: 255, 257.

Ejemplo 44: 6-(2-Clorobencil)-4-hidroxi-3(2H)-piridazin-ona

Se preparó de la misma forma que la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(2-clorofenil)metil]piridazina (**Producto intermedio 53**), excepto que el disolvente usado para la hidrogenación fue tetrahidrofurano y el producto se recrystalizó en una mezcla de MTBE y heptanos.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,72 (s, 1 H), 10,80 (s.a., 1 H), 7,40 - 7,57 (m, 1 H), 7,20 - 7,42 (m, 3 H), 6,48 (s, 1 H) y 3,95 (s, 2 H).

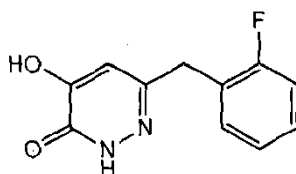
EM-ES⁺: 237, 239.

Ejemplo 45: 6-(3-Fluorobencil)-4-hidroxi-3(2H)-piridazin-ona

Se preparó de la misma forma que la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(3-fluorofenil)metil]piridazina (**Producto intermedio 54**), excepto que el disolvente usado para la hidrogenación fue etanol y el producto se recrystalizó en una mezcla de MTBE y heptanos.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,75 (s, 1 H), 10,82 (s.a., 1 H), 7,25 - 7,44 (m, 1 H), 6,99 - 7,14 (m, 3 H), 6,41 - 6,58 (m, 1 H) y 3,68 - 3,89 (m, 2 H).

EM-ES⁺: 221.

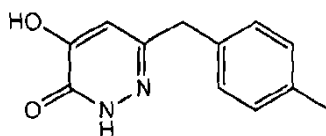
Ejemplo 46: 6-(2-Fluorobencil)-4-hidroxi-3(2H)-piridazin-ona

Se preparó de la misma forma que la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(2-fluorofenil)metil]piridazina (**Producto intermedio 55**), excepto que el producto se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo y heptanos.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,71 (s.a., 1 H), 10,85 (s.a., 1 H), 7,26 - 7,37 (m, 2 H), 7,12 - 7,22 (m, 2 H), 6,48 (s, 1 H) y 3,85 (s, 2 H).

EM-ES⁺: 221.

Ejemplo 47: 6-(4-Metilbencil)-4-hidroxi-3(2H)-piridazin-ona

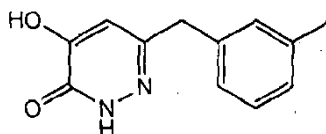


5 Se preparó de la misma forma que la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(4-metilfenil)metil]piridazina (**Producto intermedio 56**), excepto que la mezcla de disolventes usada para la hidrogenación estuvo constituida por tetrahidrofurano y acetato de etilo y el producto se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y heptanos.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,70 (s.a., 1 H), 10,75 (s.a., 1 H), 7,12 (s, 4 H), 6,42 (s, 1 H), 3,64 - 3,82 (s, 2 H) y 2,26 (s, 3 H).

EM-ES⁺: 217.

15 **Ejemplo 48: 6-(3-Metilbencil)-4-hidroxi-3(2H)-ona**

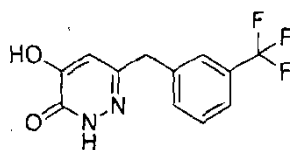


20 Se preparó de la misma forma que la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(3-metilfenil)metil]piridazina (**Producto intermedio 57**), excepto que la mezcla de disolventes usada para la hidrogenación estuvo constituida por tetrahidrofurano y acetato de etilo y el producto se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y heptano.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,71 (s.a., 1 H), 10,78 (s.a., 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 1 H), 6,96 - 7,10 (m, 3 H), 6,44 (s, 1 H), 3,74 (s, 2 H) y 2,17 - 2,35 (m, 3 H).

EM-ES⁺: 217.

30 **Ejemplo 49: 4-Hidroxi-6-(3-(trifluorometil)bencil)piridazin-3(2H)-ona**

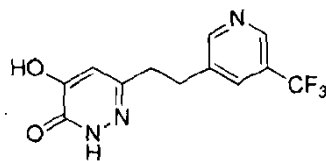


35 Se preparó de la misma forma que la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-(3-(trifluorometil)bencil)piridazina (**Producto intermedio 58**), excepto que el disolvente usado para la hidrogenación fue acetato de etilo y el producto se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y heptanos.

40 RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 10,68 (s.a., 1 H), 7,40 - 7,70 (m, 4 H), 6,56 (s, 1 H) y 3,99 (s, 2 H).

EM-ES⁺ 271.

45 **Ejemplo 50: 4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-ona**



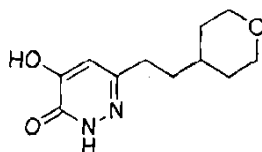
50 Se disolvió 3,4-bis(benciloxi)-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazina (**Producto intermedio 31**; 1,5 g, 3,25 mmoles) en metanol (10 ml) y se añadió 10 % de paladio sobre carbono (0,04 g) antes de purgar la mezcla y someterla a gas hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. A continuación, la masa de reacción se filtró a través de un lecho de Celite bajo atmósfera de nitrógeno y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a vacío antes de redisolver el bruto en metanol (10 ml) y se añadió 10 % de paladio sobre carbono (0,04 g) antes de purgar la mezcla y someterla a una presión de gas hidrógeno (200 psi), agitación a temperatura ambiente durante la noche. Tras completarse, la mezcla resultante se filtró a través de Celite bajo nitrógeno y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a vacío proporcionando el compuesto en bruto (0,2 g), que a continuación se purificó por HPLC preparativa dando 4-hidroxi-6-(2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)piridazin-3(2H)-ona (0,03 g, rendimiento del 82 %).

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,72 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H), 8,75-8,80 (d, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 3,30-3,04 (t, 2 H) y 2,81-2,85 (t, 2 H).

60 CL-EM-ES⁺: 286.

65 **Ejemplo 51: 4-Hidroxi-6-[2-(oxan-4-il)etil]piridazin-3(2H)-ona**

5



10

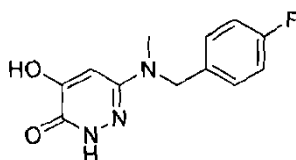
Se preparó de la misma forma que la 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)etil]piridazina (**Producto intermedio 60**), excepto que la presión del gas hidrógeno fue 200 psi a temperatura ambiente durante la noche y el disolvente usado para la hidrogenación fue metanol y el producto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0 - 5 % de metanol en diclorometano proporcionando el compuesto del título (0,1 g, rendimiento del 16 %).

15

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,67 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 3,802-3,84 (q, 2 H), 3,22-3,34 (q, 2 H), 1,57-1,60 (d, 2 H), 1,43-1,52 (m, 4 H) y 1,19-1,24 (m, 3 H).
CL-EM-ES $^+$: 225.

Ejemplo 52: 6-[[4-Fluorofenil]metil](metil)amino)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona

20



25

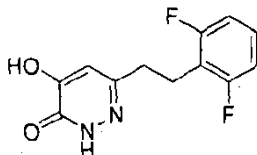
Se preparó de la misma forma que la 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 5,6-bis(benciloxi)-N-[(4-fluorofenil)metil]-N-metilpiridazin-3-amina (**Producto intermedio 61**), excepto que el disolvente usado para la hidrogenación fue metanol y el producto se purificó triturando en n-pentano (0,15 g, rendimiento del 52 %).

30

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,07 (s, 1 H), 10,6 (s, 1 H), 7,2-7,34 (m, 2 H), 7,12-7,18 (m, 2H), 4,49 (s, 2 H) y 2,84 (s, 3 H).
CL-EM-ES $^+$: 250.

Ejemplo 53: 6-[2-(2,6-Difluorofenil)etil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona

35



40

Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[2-(2,6-difluorofenil)etil]piridazina (**Producto intermedio 33**), excepto que la mezcla de disolventes usada para la hidrogenación fue metanol y el material final se purificó por HPLC preparativa (0,035 g, rendimiento del 24,8 %).

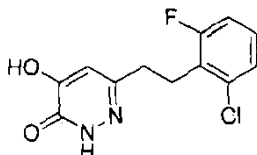
45

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,68 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 7,27-7,35 (m, 1 H), 7,03-7,07 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 2,90-2,94 (t, 2 H) y 2,69-2,73 (t, 2 H).
CL-EM-ES $^+$: 253.

50

Ejemplo 54: 6-[2-(2-Cloro-6-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona

55

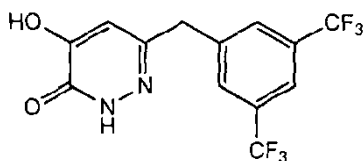


60

Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)etil]piridazina (**Producto intermedio 32**), excepto que el catalizador usado para la hidrogenación fue óxido de platino y el disolvente fue metanol y el material final se purificó por HPLC preparativa (0,035 g, rendimiento del 24,8 %).

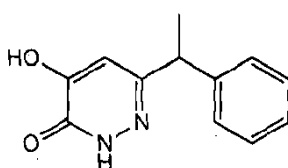
65

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,68 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 7,27-7,35 (m, 1 H), 7,03-7,07 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 2,90-2,94 (t, 2 H) y 2,69-2,73 (t, 2 H).
CL-EM-ES $^+$: 253.

Ejemplo 55: 6-([3,5-bis(Trifluorometil)fenil]metil)-4-hidroxi-3(2H)-ona

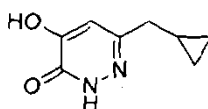
Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-([3,5-bis(trifluorometil)fenil]-metil}piridazina (**Producto intermedio 58a**), excepto que el disolvente usado para la hidrogenación fue tetrahidrofurano y el compuesto final se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y heptanos (rendimiento del 27 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,80 (s.a., 1 H), 10,95 (s.a., 1 H), 7,93 - 8,02 (m, 3 H), 6,60 (s, 1 H) y 4,05 (s, 2 H).
EM-ES⁺: 339.

Ejemplo 56: 6-(1-Feniletíl)-4-hidroxi-3(2H)-ona

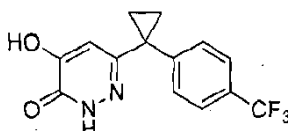
Se preparó por el mismo método que para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-(1-feniletíl)piridazina (**Producto intermedio 25**), excepto que tras completarse la reacción la mezcla resultante se filtró a través de Celite lavando con etanol y a continuación se concentró a vacío proporcionando un sólido naranja. Éste se purificó inicialmente eluyendo en una columna de cromatografía C18 de fase inversa (0-60 % de metanol en agua con un modificador ácido) y tras combinar y concentrar las fracciones apropiadas el producto en bruto se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y heptanos proporcionando un sólido blanco y el compuesto final se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y heptanos (rendimiento del 32 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,90 (s.a., 1 H), 10,80 (s.a., 1 H), 7,13 - 7,35 (m, 6 H), 3,99 (q, 1 H) y 1,47 (d, 3 H).
EM-ES⁺:217.

Ejemplo 57: 6-(Ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona

Se preparó del mismo modo que la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-(ciclopropilidenoetil)piridazina (**Producto intermedio 65**), excepto que se usó metanol como disolvente de reacción. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa dando 6-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-3(2H)-ona (rendimiento del 46 %)

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 12,69 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 2,09-2,34 (d, 2 H), 0,89-0,99 (m, 1 H), 0,43-0,49 (m, 2 H) y 0,16-0,17 (m, 2 H).
CL-EM-ES⁺: 167.

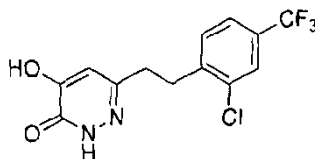
Ejemplo 58: 4-Hidroxi-6-{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-2,3-dihidropiridazin-3-ona

Se preparó del mismo modo que la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-ciclopropil}-piridazina (**Producto intermedio 68**) con un rendimiento del 20 %.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,76 (s, 1 H), 10,87 (s.a., 1 H) 7,67 (m, 2 H), 7,47 (m, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 1,38 - 1,42 (m, 2 H) y 1,23 - 1,28 (m, 2 H).
EM: ES⁺: 297.

Ejemplo 59: 6-{2-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona

5



10

Se preparó como se describe para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-{2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-etnil}piridazina (**Producto intermedio 69**) con un rendimiento del 11 %.

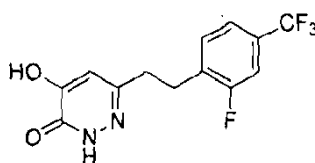
RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,68 (s, 1 H), 10,78 (s.a., 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,64 - 7,68 (m, 1 H), 7,55 - 7,59 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 3,05 - 3,11 (m, 2 H) y 2,80 (m, 2 H).

EM: ES⁺: 319.

15

Ejemplo 60: 6-{2-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona

20



25

Se preparó como se describe para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-{2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-etnil}piridazina (**Producto intermedio 70**), excepto que se usó THF como disolvente. La reacción se filtró a través de tierra de diatomeas lavando con tetrahidrofurano adicional y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cartucho de sílice C18; eluyendo con 0-65 % de acetonitrilo en agua con modificador ácido). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para eliminar el acetonitrilo antes de extraer la porción acuosa con acetato de etilo (x2), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El sólido resultante se recrystalizó en una mezcla de metil terc-butil éter y heptano proporcionando 6-{2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona como un sólido de color crema (rendimiento del 29 %).

30

35

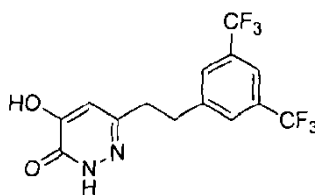
RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,67 (s, 1 H), 10,76 (s.a., 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,48 - 7,57 (m, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 2,95 - 3,04 (m, 2 H) y 2,75 - 2,83 (m, 2 H)

EM: ES⁺: 303.

40

Ejemplo 61: 6-{2-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona

45



Se preparó como se describe para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(E)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-etenil]piridazina (**Producto intermedio 71**) con un rendimiento del 49 %.

50

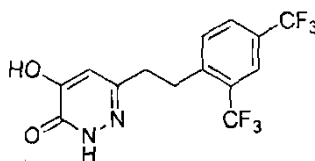
RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,69 (s, 1 H), 10,75 (s.a., 1 H), 7,96 (s, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 3,06 - 3,14 (m, 2 H) y 2,84 (m, 2 H)

EM: ES⁺: 353.

55

Ejemplo 62: 6-{2-[2,4-bis(Trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidro-piridazin-3-ona

60

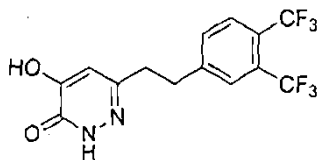


Se preparó como se describe para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(E)-2-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-etenil]piridazina (**Producto intermedio 72**) con un rendimiento del 31 %.

65

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,71 (s, 1 H), 10,80 (s.a., 1 H), 8,03 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,79 (m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 3,14 (m, 2 H), 2,77 - 2,86 (m, 2 H)
EM: ES $^+$: 353.

5 **Ejemplo 63: 6-{2-[3,4-bis(Trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona**

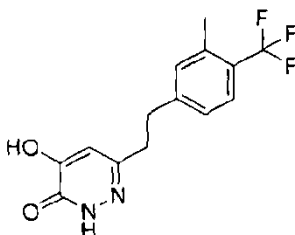


15 A una disolución de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(E)-2-[3,4-bis(trifluorometil)fenil]-etenil]piridazina (**Producto intermedio 73**, 227 mg, 0,428 mmoles) en THF (4279 μl) se añadió paladio sobre carbono (45,5 mg, 0,043 mmoles) y el recipiente de reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno (x 3). La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas y la mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla corta de tierra de diatomeas y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía (cartucho de sílice C18 eluyendo con 0-50 % de acetonitrilo en agua con modificador básico). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para eliminar los extractos orgánicos y las fracciones acuosas se acidificaron con ácido clorhídrico (2 N) y se extrajeron con acetato de etilo (x 2), se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío dando 6-{2-[3,4-bis(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona como un sólido de color crema (39 mg, 26 %)

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,69 (s, 1 H), 10,76 (s.a., 1 H), 7,95 (m, 1 H), 7,88 - 7,93 (m, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 3,04 - 3,12 (m, 2 H) y 2,83 (m, 2 H).

25 EM: ES $^+$: 353

30 **Ejemplo 64: 4-Hidroxi-6-(3-metil-4-(trifluorometil)fenil)piridazin-3(2H)-ona**

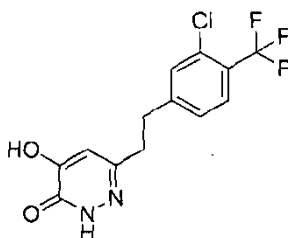


40 Se preparó como se describe para la 4-hidroxi-6-(2-fenilet)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-((3-metil-4-(trifluorometil)fenil)-etinil)piridazina (**Producto intermedio 74**), excepto que se usó THF como disolvente. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de tierra de diatomeas, eluyendo con THF adicional y metanol. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo acuoso con modificador ácido). Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron dando un sólido amarillo pálido, que se recristalizó en metil *terc*-butil éter dando un sólido blanco. El filtrado se concentró a presión reducida, y el filtrado y los cristales se purificaron por separado por HPLC preparativa. Se combinaron los dos lotes y se recristalaron en una mezcla de metil *terc*-butil éter y acetato de etilo proporcionando 4-hidroxi-6-(3-metil-4-(trifluorometil)-fenil)piridazin-3(2H)-ona como un sólido blanco (31 mg, 4 %).

45 RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,51 (d, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 2,94 - 3,02 (m, 2 H), 2,81 - 2,90 (m, 2 H) y 2,44 (s, 3 H). EM-ES $^+$: 299

50 M.p. = 174-175 $^\circ\text{C}$.

55 **Ejemplo 65: 3,4-bis(Benciloxi)-6-((3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-piridazina**



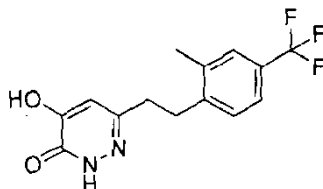
65 Se preparó como se describe para la 4-hidroxi-6-(2-fenilet)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-([3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-etinil)piridazina (**Producto intermedio 75**), excepto que se usó THF como disolvente. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo en agua con modificador ácido) dando un sólido amarillo pálido. El sólido se recristalizó en una mezcla de metil *terc*-butil éter y acetato de etilo proporcionando 3,4-bis(benciloxi)-6-((3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-

piridazina como un sólido blanco (0,182 g, 17 %).

RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,67 (d, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 3,00 - 3,09 (m, 2 H) y 2,85 - 2,93 (m, 2 H). EM-ES $^+$: 319.

M.p. = 169-170 °C.

Ejemplo 66: 4-Hidroxi-6-{2-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etil}-2,3-dihidropiridazin-3-ona



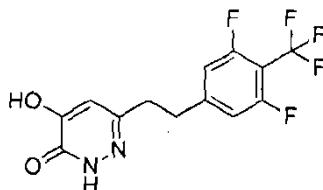
Se preparó como se describe para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(E)-2-2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etenil]piridazina (**Producto intermedio 76**), excepto que se usó THF como disolvente. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo con modificador ácido) y a continuación se recristalizó en una mezcla de metil *tert*-butil éter y acetato de etilo proporcionando 4-hidroxi-6-{2-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etil}-2,3-dihidropiridazin-3-ona como un polvo blanco (0,23 g, 36 %).

RMN ^1H (CD_2Cl_2) δ , 7,42 (s, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 2,96 - 3,08 (m, 2 H), 2,77 - 2,90 (m, 2 H), y 2,38 (s, 3 H).

EM-ES $^+$: 299.

P.f. = 170-172 °C

Ejemplo 67: 6-{2-[3,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona



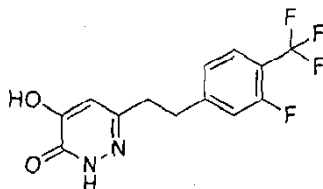
Se preparó como se describe para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(E)-2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etenil]piridazina (**Producto intermedio 77**), excepto que se usó THF como disolvente. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (sílice, eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo en agua con modificador ácido) proporcionando un sólido blanco, que se recristalizó en una mezcla de metil *tert*-butil éter y acetato de etilo proporcionando 6-{2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona como un sólido blanco (0,079 g, 10 %).

RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,09 (d, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 3,00 - 3,10 (m, 2 H) y 2,82 - 2,96 (m, 2 H).

EM-ES $^+$: 321.

P.f. = 211-212 °C.

Ejemplo 68: 6-{2-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona



Se preparó como se describe para la 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona (**Ejemplo 1**) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-[(E)-2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etenil]piridazina (**Producto intermedio 79**) con un rendimiento del 60 %. El sólido se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo en agua con modificador ácido dando 6-{2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona con un rendimiento del 60 %.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,68 (s, 1 H), 10,76 (s.a., 1 H), 7,68 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 2,93 - 3,04 (m, 2 H) y 2,73 - 2,87 (m, 2 H).

EM-ES $^+$: 303.

3. Eficacia biológica de los compuestos de la invención

Ensayo de la enzima DAAO *in vitro*

Se determinó la actividad funcional de los compuestos que inhiben la enzima DAAO utilizando el co-producto de la catálisis de la D-Serina, H₂O₂, que puede medirse cuantitativamente utilizando la detección con rojo (Invitrogen) 'Amplex' (marca registrada). El reactivo rojo 'Amplex' es un sustrato incoloro que reacciona con peróxido de hidrógeno (H₂O₂) con una estequiometría 1:1 en presencia de peróxido de hidrógeno para producir resorufina altamente fluorescente (excitación/emisión máxima=570/585 nm). Se monitorizaron los cambios en la fluorescencia mediante un lector de placa de fluorescencia, Envision (Perkin Elmer) y los aumentos en la actividad de la DAAO fueron fácilmente detectados tras la adición de D-Serina y la supresión de esta respuesta observada con la aplicación de los compuestos de prueba.

La enzima humana DAAO fue suministrada por la empresa farmacéutica Takeda (Osaka) y cada lote se probó y usó a concentraciones que dieron niveles de actividad comparables. Se midió la K_m de la D-Serina para cada lote de la enzima para mantener la consistencia; esta K_m se usó en ensayos posteriores.

El día del ensayo, los compuestos se diluyeron sucesivamente en DMSO antes de ser diluidos 1:20 con tampón de ensayo (20 mM, Tris, pH 7,4). Se añadió una porción de 5 µl de tampón de ensayo a los pocillos de una placa de paredes negras de base transparente de 384 (Corning), entonces se añadieron 5 µl de compuesto diluido mediante placa automatizada para la transferencia de placa usando el manipulador de líquidos Bravo (Agilent Technologies), seguido de 5 µl de la enzima DAAO humana y a continuación se añadieron 5 µl de D-serina 50 mM a todos los pocillos, excepto los pocillos de control negativo (concentración final de 10 mM). Finalmente se añadieron 5 µl del reactivo rojo 'Amplex' (Invitrogen) a todos los pocillos según el protocolo del fabricante. La placa se incubó durante 60 minutos en la oscuridad a 25 °C y la fluorescencia en cada pocillo se midió en el lector de placas Envision.

Los valores de CI₅₀ para los compuestos se determinaron a partir de los estudios de respuesta a dosis de la escala semilogarítmica de diez puntos y representan la concentración de compuesto requerida para prevenir el 50 % de inhibición de la actividad de DAAO en presencia de D-serina 10 mM. Se generaron curvas de respuesta a la concentración usando el promedio de pocillos duplicados para cada punto de datos y se analizaron usando regresión no lineal y ajuste de la curva de cuatro parámetros.

Resultados

Ejemplo N°.	CI ₅₀ media (nM)	Ejemplo N°.	CI ₅₀ media (nM)
1	10	2	10
3	21	4	3,7
5	30	6	9,7
7	13	8	11
9	10	10	22
11	16	12	23
13	31	14	41
15	16	16	52
17	13	18	14
19	12	20	8,4
21	21	22	13
23	14	24	6
25	45	26	22
27	13	28	20
29	45	30	18
31	20	32	16
33	23	34	26
35	41	36	19
37	220	38	20
39	13	40	12
41	99	42	15
43	26	44	22
45	18	46	15
47	26	48	12
49	23	50	23
51	30	52	130
53	19	54	14
55	760	56	32
57	380	58	61

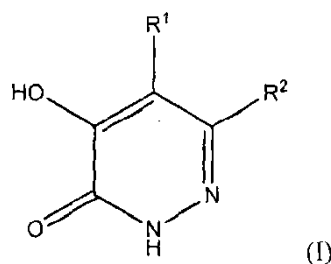
Ejemplo N°.	CI ₅₀ media (nM)	Ejemplo N°.	CI ₅₀ media (nM)
59	19	60	15
61	57	62	29
63	15	64	13
65	13	66	12
67	10	68	19

Estos resultados indican que los compuestos de la invención tienen potente actividad inhibitoria contra la enzima DAAO. Los compuestos probados anteriormente presentan valores de CI₅₀ significativamente inferiores a 5 µM, mostrando los compuestos más potentes una actividad en la enzima DAAO con valores de CI₅₀ < 250 nM. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la invención tengan utilidad en la prevención o tratamiento de afecciones, tales como aquellas tratadas anteriormente, en las que participa la actividad de la enzima DAAO.

Además, los compuestos de la presente invención poseen perfiles farmacológicos y/o toxicológicos con diversas ventajas, cuando se prueban en una variedad de pruebas estándar para tales parámetros. Por ejemplo, los compuestos de la invención presentan una o más propiedades posiblemente útiles para el uso *in vivo*, cuando se caracterizan por pruebas farmacológicas y/o toxicológicas que incluyen: interacción de hERG (que es una indicación de la posible cardiotoxicidad, y mide los efectos de los compuestos sobre el gen relacionado con eter-a-go-go humano, usando, por ejemplo, la plataforma PatchXpress 7000A); interacciones CypP₄₅₀ (que pueden medirse según las normas del borrador de la FDA para los estudios de interacción de fármacos (diseño del estudio, análisis de datos e implicaciones para la dosificación y etiquetado) (Sep. 2006), véase www.fda.gov); fototoxicidad (por ejemplo, usando el protocolo según los detalles del ensayo brevemente expuesto en las normas de OECD para probar productos químicos 432: Prueba de fototoxicidad de la captación de rojo neutro 3T3 *in vitro*, abril de 2004); determinación de parámetros farmacocinéticos (por ejemplo, tras la dosificación *in vivo* mediante múltiples vías, siendo las concentraciones plasmáticas de compuestos determinadas a partir de muestras de sangre venosa usando un protocolo de CL-EM/EM); y ocupación de receptores *in vivo* (determinada, por ejemplo, usando protocolos basados en Medhurst et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2007, 321, 1032). Estas pruebas estándar para la caracterización de moléculas de fármaco son muy conocidas para el experto.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)

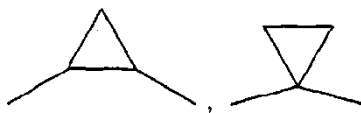


en la que

R^1 representa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo trifluorometilo;

R representa un grupo $-X-Y-R^3$;

X e Y representan cada uno independientemente un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo $-C(O)$, $-S(O)_n$, $-C(O)NR^4$, $-S(O)_2NR^4$, $-NR^4$,



o $-CR^4R^5$, a condición de que X e Y no puedan representar ambos simultáneamente un enlace y a condición de que si X e Y son ambos distintos de un enlace, entonces al menos uno de X e Y representa $-CR^4R^5$;

n es 0, 1 o 2;

cada R^4 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 o grupo haloalquilo C_1-C_6 ;

cada R^5 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo C_1-C_6 o grupo haloalquilo C_1-C_6 o $=CH-$;

R^3 representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros, estando el propio sistema de anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -sulfinilo, alquil C_1-C_6 -sulfonilo, alquil C_1-C_6 -carbonilo, alquil C_1-C_6 -carbonilo, alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, amino ($-NH_2$), $-CON(R^6)_2$, alquil C_1-C_6 -amino, di-(alquil C_1-C_6)amino, cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquil C_3-C_6 -metilo, $-[O]_p-(CH_2)_q-O-R^7$ y un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 6 miembros (opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de C_1-C_4 alquil y alcoxi C_1-C_4);

cada R^6 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

p es 0 o 1;

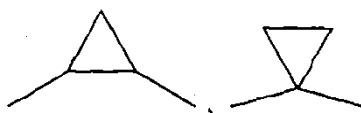
q es 1, 2, 3 o 4; y

R^7 representa un grupo alquilo C_1-C_6 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 representa un átomo de hidrógeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que X representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo $-C(O)$, $-S(O)_n$, $-C(O)NR^4$, $-S(O)_2NR^4$, $-NR^4$,



o $-CR^4R^5$, e Y representa un enlace o $-CR^4R^5$.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que X representa un grupo $-S(O)_n$, $-NR^4$, $-CHR^4$ o



5 e Y representa un enlace o un grupo $-\text{CHR}^4$.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que cada R^4 representa independientemente un átomo de hidrógeno o grupo metilo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que, en R^3 , el sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros está seleccionado de fenilo, piridinilo, oxazolilo, pirazinilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirano, 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolilo, tiazolilo y piperidinilo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^3 representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a de 6 miembros opcionalmente sustituido.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R^3 representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico insaturado de 5 o 6 miembros, comprendiendo el sistema de anillo heterocíclico uno o dos heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en el que el sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, oxo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -sulfonilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -carbonilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -carboniloxi, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ -carbonilo, amino, carboxamido, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -amino, di-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)amino, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_6$ -metilo, $-\text{[O]}_p\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-O-R}^7$ y un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con metilo o metoxi.

9. Un compuesto según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que los sustituyentes opcionales están seleccionados de ciano, flúor, cloro, difluorometilo, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo y metoxi.

10. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

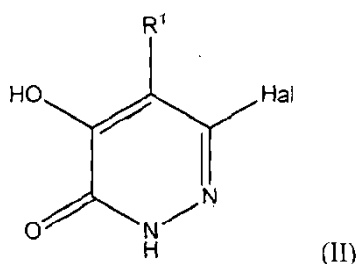
4-Hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(4-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 6-[(4-Clorobencil)sulfanil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(3-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(2-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(3,5-Difluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(3,4-Difluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 6-(2-Ciclohexiletíl)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(2-Ciclopropiletíl)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(2-Ciclopentiletíl)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-[2-(4-metoxiciclohexil)etil]piridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-[3-(Difluorometil)fenil]etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-Bencil-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(3-Clorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-(1-fenilciclopropil)piridazin-3(2H)-ona,
 4-[2-(5-Hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil]benzonitrilo,
 6-[2-(3-Fluoro-4-metilfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(4-Fluoro-3-metilfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(4-Clorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(2-Clorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 6-(4-(Difluorometoxi)fenetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(4-(Trifluorometoxi)fenetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-(3-(Difluorometoxi)fenetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,
 6-[1-(4-Fluorofenil)ciclopropil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona,

6-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 6-((Ciclopropilmetil)(metil)amino)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 5 6-((Ciclohexilmetil)(metil)amino)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 6-(3-Clorobencil)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 6-(4-Clorobencil)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 6-(Ciclohexilmetil)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 6-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 10 6-(2-Cloro-6-fluorobencil)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 6-(2-Clorobencil)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 6-(3-Fluorobencil)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 6-(2-Fluorobencil)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 15 6-(4-Metilbencil)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 6-(3-Metilbencil)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-(3-(trifluorometil)bencil)piridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-[2-(oxan-4-il)etil]piridazin-3(2H)-ona,
 20 6-[[4-(4-Fluorofenil)metil](metil)amino}-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(2,6-Difluorofenil)etil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 6-[2-(2-Cloro-6-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 6-[[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 6-(1-Feniletal)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona,
 25 6-(Ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 4-Hidroxi-6-{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 6-{2-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 6-{2-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 6-{2-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 6-{2-[2,4-bis(Trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 30 6-{2-[3,4-bis(Trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 4-Hidroxi-6-(3-metil-4-(trifluorometil)fenil)piridazin-3(2H)-ona,
 3,4-bis(Benciloxi)-6-((3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-piridazina,
 4-Hidroxi-6-{2-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etil}-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 6-{2-[3,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 35 6-{2-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona,

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

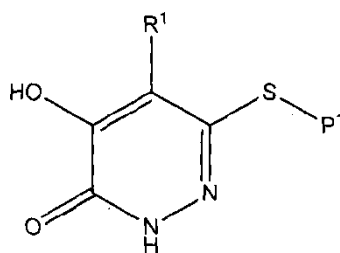
11. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1 que comprende

(i) cuando X representa un átomo de azufre o cuando X es un enlace e Y representa un átomo de azufre, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que Hal representa un átomo de halógeno y R¹ es como se define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III), HS-[Y]_t-R³, en la que t es 0 o 1 e Y y R³ son como se definen en la fórmula (I); o

(ii) cuando X representa SO o cuando X es un enlace e Y representa SO, oxidar un compuesto de fórmula (IV)



en la que P^1 representa un grupo protector y R^1 es como se define en la fórmula (I), con un agente oxidante adecuado, seguido de reacción con un compuesto de fórmula (V),

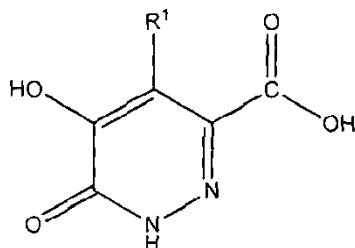
$L-[Y]_w-R^3$, en la que w es 0 o 1, L^1 representa un grupo saliente e Y y R son como se definen en la fórmula (I); o

(iii) cuando X representa SO_2 o cuando X es un enlace e Y representa SO_2 , oxidar un compuesto de fórmula (IV) como se define en (ii) anteriormente con un agente oxidante adecuado, seguido de reacción con un compuesto de fórmula (V) como se define en (ii) anteriormente; o

(iv) cuando X representa un átomo de oxígeno o cuando X es un enlace e Y representa un átomo de oxígeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se define en (i) anteriormente, con un compuesto de fórmula (VI), $HO-[Y]_z-R^3$, en la que z es 0 o 1 e Y y R^3 son como se definen en la fórmula (I); o

(v) cuando X representa $C(O)$ o cuando X es un enlace e Y representa $C(O)$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se define en (i) anteriormente con dióxido de carbono, seguido por la adición de un agente de activación y reacción con un compuesto de fórmula (Va), $M-[Y]_w-R^3$, en la que M es Li o MgR^{20} , R^{20} representa un átomo de halógeno y w , Y y R^3 son como se definen en la fórmula (V) en (ii) anteriormente; o

(vi) cuando X representa $-C(O)NR^4$ o cuando X es un enlace e Y representa $-C(O)NR^4$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

en la que R^1 es como se define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (VIII), $R^4HN-[Y]_g-R^3$, en la que g es 0 o 1 e Y , R^3 y R^4 son como se definen en la fórmula (I); o

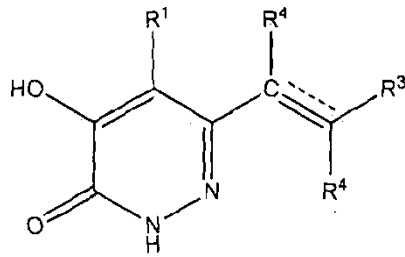
(vii) cuando X representa $-S(O)_2NR^4$ o cuando X es un enlace e Y representa $-S(O)_2NR^4$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se define en (i) anteriormente con dióxido de azufre, seguido por la adición de un agente oxidante-de cloración y entonces reacción con un compuesto de fórmula (VIII) como se define en (vi) anteriormente; o

(viii) cuando X representa $-NR^4$ o cuando X es un enlace e Y representa $-NR^4$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se define en (i) anteriormente, con un compuesto de fórmula (VIII) como se define en (vi) anteriormente; o

(ix) cuando X representa $-CR^4R^5-$ o cuando X es un enlace e Y representa $-CR^4R^5-$ y R^4 y R^5 representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 , hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se define en (i) anteriormente con un compuesto de fórmula (IX), $L^2-CR^4R^5-[Y]_h-R^3$, en la que h es 0 o 1, L^2 representa un grupo saliente, R^4 y R^5 representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 e Y y R^3 son como se definen en la fórmula (I); o

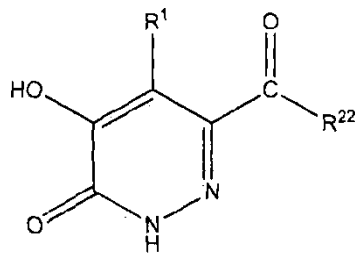
(x) cuando X representa $-CR^4R^5-$ o cuando X es un enlace e Y representa $-CR^4R^5-$ y R^4 y R^5 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 pero ambos no representan simultáneamente un grupo alquilo C_1-C_6 , hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se define en (i) anteriormente con un compuesto de fórmula (IXa), $R^4C(O)-[Y]_h-R^3$, en la que h , Y y R^3 son como se definen en la fórmula (IX) en (ix) anteriormente y R^4 es como se define en la fórmula (I) anteriormente, seguido de una reacción de hidrogenación; o

(xi) cuando X e Y representan cada uno $-CHR^4$, hidrogenar un compuesto de fórmula (X)



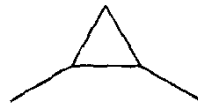
(X)

15 en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se definen en la fórmula (I); o
 (xii) cuando X representa $-CR^4R^5-$ o cuando X es un enlace e Y representa $-CR^4R^5-$ y R^5 es $=CH$, hacer
 reaccionar un compuesto de fórmula (XI)

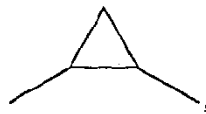


(XI)

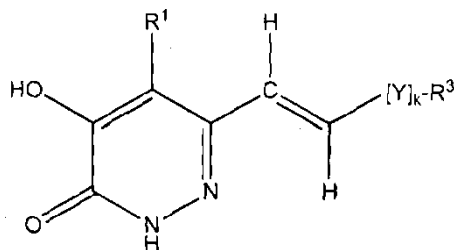
30 en la que R^{22} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 y R^1 es como se define en la fórmula
 (I), con un compuesto de fórmula (IXb), $R^{24}-CH(R^{26})-[Y]_h-R^3$, en la que R^{24} representa un resto fosfonato, R^{26}
 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 y h, Y y R^3 son como se definen en la fórmula (IX)
 en (ix) anteriormente; o
 (xiii) cuando X representa un grupo



o cuando X es un enlace e Y representa un grupo



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII)



(XII)

60 en la que k es 0 o 1 y Y, R^1 y R^3 son como se definen en la fórmula (I), con diyodometano y par de cinc-cobre;
 o
 (xiv) cuando X representa un grupo

65



5

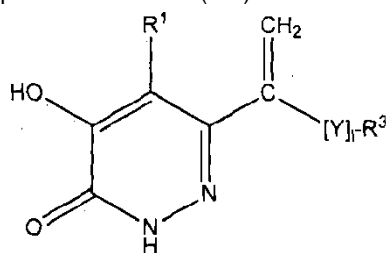
o cuando X es un enlace e Y representa un grupo



10

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII)

15



20

(XIII)

25

en la que 1 es 0 o 1 e Y, R¹ y R³ son como se definen en la fórmula (I), con diyodometano y par de cinc-cobre;

y opcionalmente después de llevar a cabo uno o más de los siguientes procedimientos:

30

- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- eliminar cualquier grupo protector
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

35

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40

13. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de una afección cuyo desarrollo o síntomas están asociados a la actividad de la enzima D-aminoácido oxidasa (DAAO).

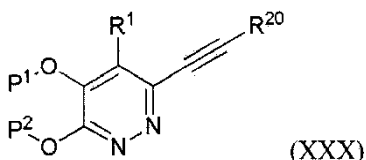
45

14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastornos cognitivos o dolor.

50

16. Un compuesto intermedio de fórmula (XXX)

55



(XXX)

60

en la que P¹ y P² representan cada uno independientemente un grupo protector de bencilo, R²⁰ representa un átomo de hidrógeno o un grupo saliente de trimetilsilano y R¹ es como se define en la fórmula (I) de la reivindicación 1.

65