

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 157**

51 Int. Cl.:

C07D 237/08 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2012 E 12784005 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2780330**

54 Título: **1-Piridazinil-hidroxiimino-3-fenil-propanos como agonistas de GPBAR1**

30 Prioridad:

14.11.2011 EP 11188959

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

11.03.2016

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

DEHMLow, HENRIETTA;
MARTIN, RAINER E.;
MATTEI, PATRIZIO;
OBST SANDER, ULRIKE y
RICHTER, HANS

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 563 157 T3

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

DESCRIPCIÓN

1-Piridazinil-hidroxiimino-3-fenil-propanos como agonistas de GPBAR1

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos 1-piridazinil-hidroxiimino-3-fenil-propanos que presentan actividad farmacéutica, a su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización potencial como medicamentos.

10 Los compuestos de la presente invención son moduladores o ligandos del receptor GPBAR1. Más particularmente, los compuestos son potentes agonistas de GPBAR1 y pueden resultar útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades metabólicas e inflamatorias, en particular la diabetes de tipo II.

15 La diabetes mellitus es una amenaza creciente para la salud humana. Por ejemplo, en los Estados Unidos las estimaciones actuales sostienen que aproximadamente 16 millones de personas sufren de diabetes mellitus. La diabetes de tipo II, también conocida como diabetes mellitus no insulino-dependiente, constituye aproximadamente 90% a 95% de los casos de diabetes, matando a aproximadamente 230.000 residentes estadounidenses cada año. La diabetes de tipo II es la séptima causa principal de muerte. En las sociedades occidentales, la diabetes de tipo II actualmente afecta a 6% de la población adulta, previéndose que la frecuencia mundial crezca en un 6% anual. Aunque existen determinados caracteres heredables que podrían predisponer a individuos particulares a desarrollar diabetes de tipo II, la fuerza motriz detrás del actual incremento de la incidencia de la enfermedad es el estilo de vida sedentario, la dieta y la obesidad, ahora prevalentes en los países desarrollados. Aproximadamente el 80% de los diabéticos con diabetes de tipo II presentan un sobrepeso significativo. Además, está desarrollando la enfermedad un número creciente de personas jóvenes. La diabetes de tipo II ahora se reconoce internacionalmente como una de las amenazas principales para la salud humana en el siglo 21.

La diabetes de tipo II se manifiesta como una capacidad para regular adecuadamente los niveles de glucosa en sangre y podría estar caracterizada por un defecto en la secreción de la insulina o por resistencia a la insulina. Es decir, aquellos que sufren de diabetes de tipo II presentan una cantidad excesivamente baja de insulina o no pueden utilizar la insulina eficazmente. La resistencia a la insulina se refiere a la incapacidad de los tejidos del cuerpo de responder correctamente a la insulina endógena. La resistencia a la insulina se desarrolla debido a múltiples factores, entre ellos la genética, la obesidad, la edad y presentar un nivel elevado de azúcar en sangre durante periodos de tiempo prolongados. La diabetes de tipo II, en ocasiones denominada de aparición en la edad adulta, puede desarrollarse a cualquier edad, aunque más comúnmente resulta evidente durante la adultez. Sin embargo, la incidencia de la diabetes de tipo II en niños está creciendo. En diabéticos, los niveles de la glucosa se incrementan en la sangre y en la orina, provocando una evacuación urinaria excesiva, sed, hambre y problemas con el metabolismo de las grasas y las proteínas. Si no se trata, la diabetes mellitus puede provocar complicaciones potencialmente letales, entre ellas ceguera, insuficiencia renal y enfermedades cardíacas.

40 La diabetes de tipo II actualmente se trata a varios niveles. Un primer nivel de terapia es mediante la dieta y/o el ejercicio, solo o en combinación con agentes terapéuticos. Entre dichos agentes pueden incluirse la insulina o fármacos que reducen los niveles de glucosa en sangre. Aproximadamente el 49% de los individuos con diabetes de tipo II requiere medicamentos orales; aproximadamente el 40% requiere inyecciones de insulina o una combinación de inyecciones de insulina y medicamentos orales, y el 10% utiliza la dieta y el ejercicio únicamente.

Entre las terapias actuales se incluyen los secretagogos, tales como las sulfonilureas, que incrementan la producción de insulina de las células β pancreáticas, efectores que reducen la glucosa, tales como metformina, que reduce la producción de glucosa por el hígado, activadores del receptor y activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ), tales como las tiazolidindionas, que incrementa la acción de la insulina, y los inhibidores de la α -glucosidasa, que interfieren con la producción intestinal de glucosa. Sin embargo, existen deficiencias asociadas a los tratamientos actualmente disponibles. Por ejemplo, las sulfonilureas y las inyecciones de insulina pueden asociarse a episodios hipoglucémicos y a ganancia de peso. Además, los pacientes con frecuencia pierden sensibilidad a las sulfonilureas con el tiempo. La metformina y los inhibidores de la α -glucosidasa con frecuencia conducen a problemas gastrointestinales y los agonistas de PPAR γ tienden a causar mayores ganancias de peso y edema.

60 Los ácidos biliares (AB) son moléculas anfipáticas que son sintetizadas en el hígado a partir del colesterol y se almacenan en la vejiga biliar hasta la secreción en el duodeno y el intestino, desempeñando una función importante en la solubilización y absorción de las grasas en la dieta y de las vitaminas liposolubles. Aprox. el 99% de los AB son absorbidos nuevamente mediante difusión pasiva y transporte activo en el íleo terminal y transportados de vuelta al hígado a través de la vena portal (circulación enterohepática). En el hígado, los AB reducen su propia biosíntesis a partir del colesterol mediante la activación del receptor alfa farnesoide X (FXR α) y la pareja del heterodímero pequeño (PHP), conduciendo a la represión transcripcional de la colesterol-7 α -hidroxilasa, la etapa limitadora de velocidad de la síntesis de los AB a partir de colesterol.

65

GPBAR1, también denominado en la literatura TGR5, M-BAR o BG37, fue identificado recientemente como un receptor acoplado a proteína G (RAPG) sensible a los AB (Kawamata et al., *J. Biol. Chem.* 278:9435-9440, 2003; Maruyama et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 298:714-719, 2002). GPBAR1 es un RAPG acoplado a G(alfa) y la estimulación por la unión de ligando provoca la activación de la adenilil-ciclase, que conduce a la elevación del AMPc intracelular y la posterior activación de rutas de señalización posteriores. El receptor humano comparte una identidad de aminoácidos de 86%, 90%, 82% y 83% respecto al receptor bovino, de conejo, de rata y de ratón, respectivamente. GPBAR1 se expresa abundantemente en el tracto intestinal, los monocitos y los macrófagos, pulmón, bazo y placenta (Kawamata et al., *J. Biol. Chem.* 278:9435-9440, 2003). Los AB indujeron la internalización de receptores, la producción intracelular de AMPc y la activación de quinasas reguladas por señales extracelulares en células HEK293 y CHO expresantes de GPBAR1.

Se encontró que GPBAR1 se expresaba abundantemente en monocitos/macrófagos de seres humanos y conejos (Kawamata et al., *J. Biol. Chem.* 278:9435-9440, 2003) y el tratamiento con AB suprimía la producción de citoquinas inducida por LPS en macrófagos alveolares de conejo y en células THP-1 humanas expresantes de GPBAR1. Estos datos sugieren que los ácidos biliares pueden suprimir la función de los macrófagos mediante la activación de GPBAR1. En el hígado se encontró GPBAR1 funcional en las membranas plasmáticas de las células de Kupffer, que mediaba en la inhibición de la expresión de citoquinas inducida por LPS (Keitel, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 372:78-84, 2008) y de las células endoteliales sinusoidales, en las que las sales biliares condujeron a un incremento del AMPc intracelular y a la activación y expresión incrementada de la óxido nítrico (ON) sintasa endotelial (Keitel, *Hepatology* 45:695-704, 2007). Además, se ha detectado GPBAR1 en los colangiocitos del hígado de rata (Keitel, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 372:78-84, 2008). Los ácidos biliares hidrofóbicos tales como el ácido taurolitocólico, incrementan el AMPc en los colangiocitos, sugiriendo que GPBAR1 podría modular la secreción ductal y el flujo biliar. En efecto, la tinción de GPBAR1 se colocó con el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (RTFQ) de los canales del cloro regulada por adenosín monofosfato cíclico y el transportador apical de incorporación de sales biliares dependiente del sodio (ABAT). Se ha demostrado el acoplamiento funcional de GPBAR1 y la secreción del cloro y el flujo biliar utilizando agonistas de GPBAR1 (Keitel et al., *Hepatology* 50:861-870, 2009; Pellicciari et al., *J. Med. Chem.* 52(24):7958-7961, 2009). En resumen, los agonistas de GPBAR1 pueden inducir un mecanismo protector además de medicinal en hígados colestáticos.

GPBAR1 se expresa en líneas celulares enteroendocrinas intestinales de origen humano (NCI-H716) y murino (STC-1, GLUTag) (Maruyama et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 298:714-719, 2002). La estimulación de GPBAR1 por los AB estimuló la producción de AMPc en células NCK-H716. Los incrementos intracelulares de AMPc sugieren que los AB podrían inducir la secreción del péptido 1 similar al glucagón (PSG-1). En efecto, la activación de GPBAR1 por los AB indujo la secreción de PSG-1 en células STC1 (Katsuma et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 329:386-390, 2005). Se ha demostrado la especificidad de receptor mediante experimentos de interferencia de ARN que han revelado que la expresión reducida de eGPBAR1 resulta en una secreción reducida de PSG-1. Existen pruebas convincentes de que la liberación de PSG-1 y PYY mediada por GPBAR1 a partir de las células L intestinales se aplica también in vivo. En el colon de rata aislado y perfundido vascularmente, se ha demostrado que los AB inducen la secreción de PSG-1 (Plaisancie et al., *J. Endocrin.* 145:521-526, 1995). Utilizando una combinación de estudios farmacológicos y genéticos in vivo de ganancia y pérdida de función, se ha demostrado que la señalización de GPBAR1 induce la liberación de PSG-1, conduciendo a funciones hepática y pancreática mejoradas y a una tolerancia a la glucosa mejorada en ratones obesos (Thomas et al., *Cell Metabolism* 10:167-177, 2009). En el ser humano, la administración intracolónica de desoxicolato mostró incrementos marcados de los niveles plasmáticos de PSG-1 y de PYY cosecretado (Adrian et al., *Gut* 34:1219-1124, 1993).

PSG-1 es un péptido secretado por las células L enteroendocrinas que se ha demostrado que estimula la liberación de la insulina de manera dependiente de la glucosa en el ser humano (Kreymann et al., *Lancet* 2:1300-1304, 1987) y los estudios en animales experimentales han demostrado que esta hormona incretina resulta necesaria para la homeostasis normal de la glucosa. Además, PSG-1 puede ejercer varios efectos beneficiosos en la diabetes y la obesidad, entre ellos: 1) una eliminación incrementada de la glucosa, 2) la supresión de la producción de glucosa, 3) un menor vaciado gástrico, 4) la reducción de la ingesta de alimentos, y 5) la pérdida de peso. Más recientemente, mucha investigación se ha centrado en la utilización de PSG-1 en el tratamiento de condiciones y trastornos tales como la diabetes mellitus, el estrés, la obesidad, el control del apetito y la saciedad, la enfermedad de Alzheimer, la inflamación y algunas enfermedades del sistema nervioso central (ver, por ejemplo, Bojanowska et al., *Med. Sci. Monit.* 8:RA271-8, 2005; Perry et al., *Current Alzheimer Res.* 3:377-385, 2005; y Meier et al., *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2:91-117, 2005). Sin embargo, la utilización de un péptido en el tratamiento clínico se encuentra limitada debido a la difícil administración y la estabilidad in vivo. Por lo tanto, una molécula pequeña que imite los efectos de PSG-1 directamente o incremente la secreción de PSG-1, podría resultar útil en el tratamiento de una diversidad de condiciones o trastornos indicados anteriormente, tales como la diabetes mellitus.

PYY es cosecretada con PSG-1 por las células L intestinales tras una comida. PYT[3-36] es un producto de corte de la dipeptidil-peptidasa IV (DPP4) (Eberlein et al., *Peptides* 10:797-803, 1989) (Grandt et al., *Regul. Pept.* 51:151-159, 1994). Dicho fragmento constituye aproximadamente 40% de la inmunorreactividad de PYY total en extractos intestinales humanos y caninos y aproximadamente 36% de la inmunorreactividad de PYY del plasma total en estado de ayuno, llegando a ligeramente más de 50% tras una comida. Se informa de que PYY[3-36] es un ligando selectivo en los receptores Y2 e Y5. La administración periférica de PYY se informa de que reduce la secreción de

ácidos gástricos, la motilidad gástrica, la secreción pancreática exocrina (Yoshinaga et al., Am. J. Physiol. 263:G695-701, 1992), la contracción de la vesícula biliar y la motilidad intestinal (Savage et al., Gut 28:166-170, 1987). Se ha demostrado que la inyección intraarcano (IC) o intraperitoneal (IP) de PYY3-36 redujo la alimentación en ratas y, como tratamiento crónica, redujo la ganancia de peso corporal. La infusión intravenosa (IV) (0,8 pmoles/kg/min) durante 90 min. de PYY3-36 redujo la ingesta de alimentos en sujetos humanos obesos y normales en un 33% durante 24 horas. Este resultado sugiere que el sistema de PYY podría ser una diana terapéutica para el tratamiento de la obesidad (Bloom et al., Nature 418:650-654, 2002).

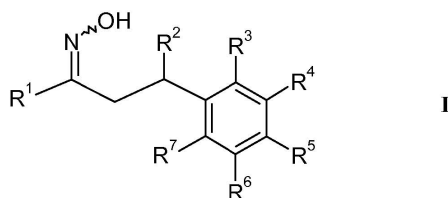
Además, la activación de GPBAR1 podría resultar beneficiosa para el tratamiento de la obesidad y el síndrome metabólico. Los ratones alimentados con una dieta rica en grasas (DRG) que contenía 0,5% de ácido cólico ganaron menos peso que los ratones de control alimentados con DRG solo, con independencia de la ingesta de alimento (Watanabe et al., Nature 439:484-489, 2006). Estos efectos fueron independientes de FXR-alfa y son similares a los resultados de unión de los AB a GPBAR1. El mecanismo propuesto mediado por GPBAR1 conduce a la posterior inducción del enzima de tipo 2 activador de la hormona tiroidea dependiente de AMPc (D2), que convierte la T3 inactiva en la T4 activa, resultando en la estimulación del receptor de la hormona tiroidea e induciendo el gasto energético. Los ratones que no presentaba gen D2 eran resistentes a la pérdida de peso inducida por ácido cólico. Tanto en roedores como en seres humanos, los tejidos más importantes termogénicamente (el adiposo marrón y el músculo esquelético) eran dianas específicas de dicho mecanismo debido a que coexpresan D2 y GPBAR1. Por lo tanto, la ruta de señalización de AB-GPBAR1-AMPc-D2 es un mecanismo crucial para la homeostasis energética de ajuste fino que puede ser la diana para la mejora del control metabólico.

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar agonistas selectivos de GPBAR1 de acción directa. Dichos agonistas resultan útiles como sustancias terapéuticamente activas, en particular en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se asocian a la activación de GPBAR1.

Los nuevos compuestos de la presente invención exceden los compuestos conocidos de la técnica, en la medida en que son moléculas pequeñas y se unen y activan selectivamente GPBAR1 muy eficientemente. Se espera que presenten un potencial terapéutico incrementado en comparación con los compuestos ya conocidos de la técnica y que puedan utilizarse para el tratamiento de la diabetes, la obesidad, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la dislipemia y un amplio abanico de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas.

Descripción resumida de la invención

La presente invención se refiere a 1-piridazinil-hidroxiimino-3-fenilpropanos de fórmula:



en la que:

- 40 R^1 es heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste de piridazín-4-ilo, 3-oxo-2,3-dihidropiridazín-4-ilo y 6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-ilo, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C_{1-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} ,
- 45 R^2 se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} y alquilsulfonilo C_{1-7} , y heteroarilo, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con alquilo C_{1-7} u oxo.
- 50 R^3 y R^7 se seleccionan, independientemente uno de otro, de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-7} , y
- 55 R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , ciano, ciano-alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} , alqueno C_{3-7} , alquino C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-7} , hidroxialqueno C_{3-7} , hidroxialquino C_{3-7} , hidroxialcoxi C_{1-7} , carboxilo, carboxilo-alquilo C_{1-7} , carboxilo-alqueno C_{3-7} , carboxilo-alquino C_{1-7} , carboxilo-alcoxi C_{1-7} , tetrazolilo, alcoxi C_{1-7} -carbonilo, alquilsulfonilo C_{1-7} , alquilsulfonilo C_{1-7} , alquilsulfonilamino, cicloalquil C_{3-7} -sulfonilamino, aminosulfonilo, (alquil C_{1-7})-aminosulfonilo, di-
- 60

5 (alquil C₁₋₇)-aminosulfonilo, heterociclosulfonilo, alquilamino C₁₋₇, di-(alquil C₁₋₇)-amino, alcoxi C₁₋₇-alquilamino C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquil C₁₋₇-alquilamino, alcoxi C₁₋₇-halógeno-alquilamino C₁₋₇, hidroxialquil C₁₋₇-alquilamino C₁₋₇, un aminoácido unido mediante el grupo amino del aminoácido, cicloalquilamino C₃₋₇, en el que cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇ o carboxilo, carboxilo-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carboxilo C₁₋₇-alquil-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo, alcoxicarbonil C₁₋₇-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-sulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, halógeno-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxialquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxialquil C₁₋₇-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, halógeno-hidroxialquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₇-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, cicloalquil C₃₋₇-aminocarbonilo, en el que cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇ o carboxilo, heterocicliil-aminocarbonilo, en el que heterocicliilo no está sustituido o está sustituido con alquilo C₁₋₇ u oxo, heterocicliil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, en el que heterocicliilo no está sustituido o está sustituido con alquilo C₁₋₇ u oxo, hidroxialquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquilo C₁₋₇, di-(alcoxi C₁₋₇-carbonil)-alquilo C₁₋₇, alquil C₁₋₇-carboniloamino-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-carboniloamino, carboxilo-alquil C₁₋₇-carboniloamino, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carboniloamino, cicloalquilo C₃₋₇, en el que cicloalquilo C₃₋₇ está no sustituido o sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇ o carboxilo, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, en el que cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇ o carboxilo, heterocicliilo, estando dicho heterocicliilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, oxo, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₇-carbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo o hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, heterocicliilcarbonilo, estando dicho heterocicliilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, oxo, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇ o alquil C₁₋₇-sulfonilo, heteroarilo, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidropirano, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇-carbonilo, fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno o carboxilo y fenilo, estando dicho fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxil-alquilo C₁₋₇, ciano, ciano-alquilo C₁₋₇, amino, alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, tetrazolilo, carboxil-alquil C₁₋₇-carbonilamino, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carbonilamino, alquil C₁₋₇-sulfonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C₁₋₇-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₇)-aminosulfonilo, heterocicliilsulfonilo, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carbonilamino-alquil C₁₋₇-sulfonilo, fenil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, tetrazolil-aminocarbonilo, tetrazolil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo y carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 La invención se refiere además a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I tal como se ha indicado anteriormente y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

45 Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula I para la utilización como sustancias activas terapéuticas, en particular para el tratamiento de enfermedades que están asociadas a la modulación de la actividad de GPBAR1. De esta manera, la invención se refiere además a un método para el tratamiento de una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de GPBAR1, tal como, por ejemplo, la diabetes, en particular la diabetes de tipo II o la diabetes gestacional.

50 Descripción detallada de la invención

A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria presentan los mismos significados entendidos comúnmente por el experto ordinario en la materia a la que se refiere la presente invención. Además, se proporcionan las definiciones siguientes para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos utilizados para describir la invención.

La nomenclatura utilizada en la presente solicitud se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos que se indique lo contrario.

60 Las expresiones "uno o más compuestos de esta invención" y "uno o más compuestos de la presente invención" se refieren a compuestos de fórmula I y a estereoisómeros, solvatos o sales (por ejemplo sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

65 El término "sustituyente" se refiere a un átomo o a un grupo de átomos que sustituyen un átomo de hidrógeno en la molécula parental.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, resultando de particular interés flúor, cloro y bromo. Más particularmente, halógeno se refiere a flúor y cloro.

5 El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada o lineal con uno a veinte átomos de carbono, particularmente uno a dieciséis átomos de carbono, más particularmente uno a diez átomos de carbono. El término "alquilo C₁₋₁₀" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada o lineal con uno a diez átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 1,1,3,3-tetrametil-butilo y similares. Más particularmente, el término "alquilo" comprende además grupos de alquilo inferior tal como se indica posteriormente.

15 La expresión "alquilo inferior" o "alquilo C₁₋₇", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 a 7 átomos de carbono, en particular un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, y más particularmente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo C₁₋₇ de cadena lineal o ramificada, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos y los heptilos isoméricos, en particular metilo y etilo.

20 La expresión "alqueno inferior" o "alqueno C₂₋₇" significa un residuo hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada que comprende un enlace olefínico y 2 a 7, en particular 3 a 6, más particularmente 3 a 4, átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alqueno, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo, en particular 2-propenilo (alilo).

25 La expresión "alquino inferior" o "alquino C₂₋₇" significa un residuo hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada que comprende un triple enlace y 2 a 7 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos de alquino inferior, etinilo y 1-propinilo ($\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2$).

30 El término "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃₋₇" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico saturado que contiene entre 3 y 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, más particularmente ciclopropilo. Además, el término "cicloalquilo" comprende además los grupos de hidrocarburo bicíclico que contienen 3 a 10 átomos de carbono. El término bicíclico se refiere a que consiste de dos carbociclos saturados que presentan uno o más átomos de carbono en común. Son ejemplos de cicloalquilo bicíclico, biciclo[2.2.1]heptanilo o biciclo[2.2.2]octanilo.

35 La expresión "cicloalquilalquilo inferior" o "cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se han definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior es sustituido por un grupo cicloalquilo. Entre los grupos de cicloalquilalquilo inferior de particular interés se encuentra ciclopropilmetilo.

40 La expresión "alcoxi inferior" o "alcoxi C₁₋₇" se refiere al grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y la expresión "alquilo inferior" presenta el significado proporcionado anteriormente. Son ejemplos de grupos de alcoxi inferior, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi, en particular metoxi.

45 La expresión "alcoxialquilo inferior" o "alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se han definido anteriormente en las que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior es sustituido por un grupo de alcoxi inferior. Entre los grupos de alcoxialquilo inferior de interés particular se encuentran metoximetilo y 2-metoxietilo.

50 La expresión "alcoxialcoxialquilo inferior" o "alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se han definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior es sustituido por un grupo de alcoxi inferior que a su vez también está sustituido con un grupo de alcoxi inferior adicional. Entre los grupos de alcoxialcoxialquilo inferior de interés particular se encuentra $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_3$.

55 El término hidroxilo se refiere al grupo -OH.

60 La expresión "hidroxialquilo inferior" o "hidroxialquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se han definido anteriormente en las que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior es sustituido por un grupo hidroxilo. Entre los grupos de hidroxialquilo inferior particularmente interesantes se encuentran hidroximetilo o hidroxietilo.

65 La expresión "hidroxialqueno inferior" o "hidroxialqueno C₁₋₇" se refiere a grupos de alqueno inferior tal como se han definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alqueno inferior es sustituido por un grupo hidroxilo. Entre los grupos de hidroxialqueno inferior particularmente interesantes se encuentra 3-hidroxipropenilo.

La expresión "hidroxialquinilo inferior" o "hidroxialquinilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquinilo inferior tal como se han definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo inferior es sustituido por un grupo hidroxilo. Entre los grupos de hidroxialquinilo inferior particularmente interesantes se encuentra 3-hidroxi-propinilo.

5 La expresión "halogeno-alquilo inferior" o "halógeno-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se han definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior es sustituido por un átomo de halógeno, particularmente flúor o cloro, más particularmente flúor. Entre los grupos de halogenoalquilo inferior de particular interés se encuentran trifluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, fluorometilo y clorometilo, siendo trifluorometilo o difluorometilo de interés más particular.

10 La expresión "halogenoalcoxi inferior" o "halógeno-alcoxi C₁₋₇" se refiere a grupos de alcoxi inferior tal como se han definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior es sustituido por un átomo de halógeno, particularmente flúor o cloro, más particularmente flúor. Entre los grupos de halogenoalcoxi inferior de interés particular se encuentran trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorometoxi, más particularmente trifluorometoxi.

15 El término "carboxilo" se refiere al grupo -COOH.

20 La expresión "carboxialquilo inferior" o "carboxil-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se han definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior es sustituido por un grupo carboxilo. Entre los grupos de carboxialquilo inferior de interés particular se encuentran carboxilmetilo (-CH₂-COOH) y carboxiletilo (-CH₂-CH₂-COOH).

25 La expresión "carboxialqueno inferior" o "carboxil-alqueno C₁₋₇" se refiere a grupos de alqueno inferior tal como se han definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alqueno inferior es sustituido por un grupo carboxilo. Entre los grupos de carboxialqueno inferior particularmente interesantes se encuentra 3-carboxyl-propenyl (-CH=CH-CH₂-COOH).

30 La expresión "carboxialquinilo inferior" o "carboxil-alquinilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquinilo inferior tal como se han definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo inferior es sustituido por un grupo carboxilo. Entre los grupos de carboxialquinilo inferior particularmente interesantes se encuentra 3-carboxilo-propinilo.

35 La expresión "carboxialcoxi inferior" o "carboxil-alcoxi C₁₋₇" se refiere a grupos de alcoxi inferior tal como se han definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior es sustituido por un grupo carboxilo. Un grupo de carboxialcoxi inferior de interés particular es carboxilmetoxi (O-CH₂-COOH).

40 La expresión "carboxialquilaminocarbonilo" o "carboxil-alquilaminocarbonilo C₁₋₇" se refiere a grupos de aminocarbonilo tal como se han definido anteriormente en los que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino es sustituido por un grupo carboxil-alquilo C₁₋₇. El grupo carboxialquilaminocarbonilo inferior preferente es -CO-NH-CH₂-COOH.

45 La expresión "alcoxicarbonilo inferior" o "alcoxicarbonilo C₁₋₇" se refiere al grupo -COOR, en el que R es alquilo inferior y la expresión "alquilo inferior" presenta el significado proporcionado anteriormente. Los grupos de alcoxicarbonilo inferior de interés particular son metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

50 La expresión "alcoxicarbonilalquilo inferior" o "alcoxicarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se han definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior es sustituido por un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₇. Un grupo alcoxicarbonilalquilo inferior particular es -CH₂-COOCH₃.

55 La expresión "di-(alcoxicarbonil inferior)-alquilo" o "di-(alcoxicarbonil C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se han definido anteriormente en los que dos de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior es sustituido por un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₇. Un grupo di(alcoxicarbonilo inferior)-alquilo es -CH-(COOCH₃)₂.

60 La expresión "alcoxicarbonilalcoxi inferior" o "alcoxicarbonil C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇" se refiere a grupos de alcoxi inferior tal como se han definido anteriormente en los que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior es sustituido por un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₇. Un grupo alcoxicarbonilalcoxi inferior particular es -O-CH₂-COOCH₃.

65 La expresión "alcoxicarbonilalquilaminocarbonilo" o "alcoxicarbonil C₁₋₇-alquilaminocarbonilo C₁₋₇" se refiere a aminocarbonilo tal como se han definido anteriormente en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino es sustituido por un grupo alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquilo C₁₋₇. El grupo alcoxicarbonilalquilaminocarbonilo inferior preferente es -CO-NH-CH₂-COOCH₃.

La expresión "alquilsulfonilo inferior" o "alquilsulfonilo C₁₋₇" se refiere al grupo -S(O)₂-R, en el que R es un grupo

alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente. Un grupo de alquilsulfonilo inferior de interés particular es metilsulfonilo.

5 La expresión "alquilcarbonilo inferior" o "alquilcarbonilo C₁₋₇" se refiere al grupo -C(O)-R, en el que R es un grupo alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente. Un grupo de alquilcarbonilo inferior de interés particular es metilcarbonilo o acetilo.

10 La expresión "alquilsulfonilo C₁₋₇" se refiere al grupo -O-S(O)₂-R, en el que R es un grupo alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente.

10 El término "aminosulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂-NH₂.

15 La expresión "alquilaminosulfonilo inferior" o "alquil C₁₋₇-aminosulfonilo" define el grupo -S(O)₂-NH-R, en el que R es alquilo inferior y la expresión "alquilo inferior" presenta el significado proporcionado anteriormente. Un ejemplo de un grupo de alquilaminosulfonilo inferior es metilaminosulfonilo.

20 La expresión "di-alquilaminosulfonilo inferior" o "di(alquil C₁₋₇)-aminosulfonilo" define el grupo -S(O)₂-NRR', en el que R y R' es un grupo alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente. Un ejemplo de un grupo de di-alquilo inferior-aminosulfonilo es dimetilaminosulfonilo.

20 El término "heterociclilsulfonilo" define un grupo -S(O)₂-Het, en el que Het es un grupo heterociclilo tal como se define posteriormente en la presente memoria.

25 El término "amino" se refiere al grupo -NH₂. La expresión "alquilamino C₁₋₇" se refiere al grupo -NHR, en el que R es alquilo inferior y la expresión "alquilo inferior" presenta el significado proporcionado anteriormente. El término "di(alquil C₁₋₇)-amino se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' son grupos de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente.

30 La expresión "alcoxi C₁₋₇-alquil C₁₋₇-alquilamino C₁₋₇" se refiere a un grupo -NRR", en el que R es un grupo de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente y R" es un grupo de alcoxialquilo inferior tal como se define en la presente memoria.

35 La expresión "hidroxialquil C₁₋₇-alquilamino C₁₋₇" se refiere a un grupo -NRR'", en el que R es un grupo de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente y R'" es un grupo de hidroxialquilo inferior tal como se define en la presente memoria.

40 La expresión "alcoxi C₁₋₇-halógeno-alquilamino C₁₋₇" se refiere a un grupo -NR^xR^y, en el que R^x es un grupo de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente y R^y es un grupo de halogenoalquilo inferior tal como se define en la presente memoria.

40 La expresión "cicloalquilamino" o "cicloalquilamino C₃₋₇" se refiere al grupo -NH-R^c, en el que R^c es un grupo cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente.

45 La expresión "carboxialquil-alquilamino" o "carboxil C₁₋₇-alquilamino C₁₋₇" define el grupo -NR-R^B, en el que R es alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente y R^B es carboxialquilo inferior y presenta el significado proporcionado anteriormente.

50 La expresión "alquilsulfonilamino inferior" o "alquilsulfonilamino C₁₋₇" define el grupo -NH-S(O)₂-R, en el que R es alquilo inferior y la expresión "alquilo inferior" presenta el significado proporcionado anteriormente.

50 La expresión "cicloalquilsulfonilamino" o "cicloalquilsulfonilamino C₃₋₇" define el grupo -NH-S(O)₂-R^C, en el que R^C es cicloalquilo y presenta el significado proporcionado anteriormente. Un ejemplo es ciclopropilsulfonilamino.

55 La expresión "alquilcarbonilamino inferior" o "alquilcarbonilamino C₁₋₇" define el grupo -NH-CO-R, en el que R es alquilo inferior y la expresión "alquilo inferior" presenta el significado proporcionado anteriormente.

55 La expresión "carboxialquilcarbonilamino inferior" o "carboxil-alquilcarbonilamino C₁₋₇" define el grupo -NH-CO-R^B, en el que R^B es carboxialquilo inferior y presenta el significado proporcionado anteriormente.

60 La expresión "alcoxicarbonil inferior-carbonilamino" o "alcoxicarbonil C₁₋₇-carbonilamino" define el grupo NH-CO-R^E, en el que R^E es alcoxicarbonilo inferior y presenta el significado proporcionado anteriormente.

65 La expresión "alcoxicarbonil inferior-alquilcarbonilamino" o "alcoxicarbonil C₁₋₇-alquilcarbonilamino C₁₋₇" se refiere al grupo -NH-CO-R^E, en el que R es un grupo de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente y por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo de alquilo inferior se sustituye por un grupo de alcoxicarbonilo inferior R^E tal como se ha definido anteriormente.

- 5 La expresión "alcoxicarbonil inferior-alquilcarbonilamino-alquilsulfonilo" o "alcoxicarbonil C₁₋₇-alquil C₁₋₇-carbonilamino-alquilsulfonilo C₁₋₇" se refiere al grupo -S(O)₂-R-NH-CO-R'-R^E, en el que R y R' son grupos de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente y por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo de alquilo inferior R' se sustituye por un grupo de alcoxicarbonilo inferior R^E tal como se ha definido anteriormente.
- 10 La expresión "un aminoácido unido mediante el grupo amino del aminoácido" se refiere a que el sustituyente -NR-CHR^A-COOH, en el que R es hidrógeno o alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente y R^A es la cadena lateral de un aminoácido, en particular la cadena lateral de un aminoácido natural, aunque R^A se refiere además a otros sustituyentes orgánicos, tales como clorometilo.
- 15 El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -CO-NH₂.
- La expresión "alquilaminocarbonilo inferior" o "alquil C₁₋₇-aminocarbonilo" se refiere al grupo -CONH-R, en el que R es un grupo alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente.
- 20 El término "dialquilaminocarbonilo inferior" o "di(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo" se refiere al grupo -CONRR', en el que R y R' son grupos de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente.
- La expresión "alquilsulfonilo inferior-alquilaminocarbonilo inferior" o "alquil C₁₋₇-sulfonilalquil C₁₋₇-aminocarbonilo" se refiere a un grupo -CONR-R^S, en el que R es un grupo de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente y R^S es un grupo de alquilsulfonilo inferior tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria.
- El término "hidroxisulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂-OH.
- 25 La expresión "hidroxisulfonilalquilo inferior-aminocarbonilo" o "hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo" se refiere a un grupo -CONH-R^W, en el que R^W es un grupo de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente y en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo de alquilo inferior se ha sustituido por -S(O)₂-OH. Un ejemplo es -CONH-CH₂-CH₂-S(O)₂-OH.
- 30 La expresión "aminocarbonilalquilo inferior" o "aminocarbonil-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se han definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior es sustituido por aminocarbonilo. Un grupo de aminocarbonilalquilo inferior de interés particular es -CH₂-CONH₂.
- 35 La expresión "halogenalquilo inferior-aminocarbonilo" o "halógeno-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo" se refiere al grupo -CONH-R^Y, en el que R^Y es un grupo halogenalquilo inferior tal como se ha definido anteriormente.
- La expresión "hidroxialquilo inferior-aminocarbonilo" o "hidroxialquilo C₁₋₇-aminocarbonilo" se refiere al grupo -CONH-R^W, en el que R^W es un grupo de hidroxialquilo inferior tal como se ha definido anteriormente.
- 40 La expresión "hidroxialquilo inferior-aminocarbonilalquilo" o "hidroxialquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquilo C₁₋₇" se refiere a un grupo de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente, en la que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior es sustituido por el grupo -CONH-R^W, en el que R^W es hidroxialquilo inferior tal como se ha definido anteriormente.
- 45 La expresión "halógeno-hidroxialquilo inferior-aminocarbonilo" o "halógeno-hidroxi-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo" se refiere a un grupo -CONH-R^N, en el que R^N es un grupo de hidroxialquilo inferior tal como se ha definido anteriormente y en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo de hidroxialquilo inferior se ha sustituido por un átomo de halógeno, en particular flúor o cloro.
- 50 La expresión "(hidroxialquilo inferior)-alquilo inferior-aminocarbonilo" o "hidroxi-alquil C₁₋₇-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo" se refiere a un grupo -CONR-R^M, en el que R es un grupo de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente, en particular metilo, y R es un grupo de hidroxialquilo inferior tal como se define en la presente memoria.
- 55 La expresión "alcoxialquilo inferior-aminocarbonilo" o "(alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇)-aminocarbonilo" se refiere al grupo -CONH-R^Z, en el que R^Z es un grupo de alcoxialquilo inferior tal como se ha definido anteriormente.
- La expresión "cicloalquil-aminocarbonilo" o "cicloalquil C₃₋₇-aminocarbonilo" se refiere al grupo -CONH-R^C, en el que R^C es un grupo cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente.
- 60 La expresión "carboxialquilo inferior-aminocarbonilo" o "carboxilo-alquilo C₁₋₇-aminocarbonilo" se refiere al grupo -CONHR^D, en el que R^D es un grupo de carboxialquilo inferior tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, -CONH-CH₂-COOH.
- 65 La expresión "alcoxicarbonilo inferior-alquil-aminocarbonilo" o "alcoxicarbonilo C₁₋₇-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo" se refiere al grupo -CO-NH-R-R^E, en el que R es un grupo de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente y por

lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo de alquilo inferior se sustituye por un grupo de alcoxicarbonilo inferior tal como se ha definido anteriormente.

5 El término "heterociclil-aminocarbonilo" se refiere a un grupo -CONH-Het, en el que Het es un grupo heterociclilo tal como se define posteriormente en la presente memoria.

10 La expresión "heterociclilalquilo inferior-aminocarbonilo" o "heterociclil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo" se refiere a un grupo -CONH-R^H, en el que R^H es un grupo de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente y en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo de alquilo inferior se ha sustituido por un grupo heterociclilo, tal como se define posteriormente en la presente memoria.

15 La expresión "alquilcarbonilamino inferior-alquilaminocarbonilo" o "alquil C₁₋₇-carbonilamino-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo" se refiere a aminocarbonilo tal como se han definido anteriormente en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino es sustituido por un grupo alquil C₁₋₇-carbonilamino-alquilo C₁₋₇. Un ejemplo de un grupo alquilcarbonilamino inferior-alquilaminocarbonilo es -CO-NH-CH₂-CH₂-NH-CO-CH₃.

El término "feniloxi" se refiere al grupo -O-Ph, en el que Ph es fenilo.

20 La expresión "fenilalquilo inferior" o "aminocarbonil-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se han definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior es sustituido por un grupo fenilo sustituido opcionalmente.

25 La expresión "fenilalquilo inferior-aminocarbonilo" o "(fenilalquilo C₁₋₇)-aminocarbonilo" se refiere al grupo -CONH-R^V, en el que R^V es un grupo de fenilalquilo inferior tal como se ha definido anteriormente.

30 El término "heterociclilo" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene entre 3 y 10 átomos anulares que puede comprender uno, dos o tres átomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. El término bíclico se refiere a que consiste de dos ciclos que presentan dos átomos anulares en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace sencillo o una cadena con uno o dos átomos anulares. Entre los ejemplos de anillos heterociclilo monocíclicos que contienen en particular entre 3 y 7 átomos anulares se incluyen azirino, azetidino, oxetano, piperidino, piperazino, azepino, diazepano, pirrolidino, pirazolidino, imidazolino, imidazolidino, piridino, piridazino, pirimidino, oxazolidino, isoxazolidino, morfolino, tiazolidino, isotiazolidino, tiadiazolidino, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1,1-dioxo-hexahidro-1,6-tiopirano, tiomorfolino y 1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolino. Son ejemplos de anillos de heterociclilo bicíclico, 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidino, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo o 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo. Son ejemplos de heterociclilo parcialmente insaturado, dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiridino o dihidropirano.

40 La expresión "heterociclilalquilo inferior" o "heterociclil-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se han definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior es sustituido por un grupo heterociclilo tal como se ha definido anteriormente.

45 El término "heterociclilcarbonilo" se refiere al grupo -CO-Het, en el que Het es un grupo heterociclilo tal como se ha definido anteriormente.

50 El término "heteroarilo" en general se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 elementos que comprende uno, dos, tres o cuatro átomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, tales como piridilo, pirazino, pirimidino, 2,4-dioxo-1H-pirimidino, piridazino, 2-oxo-1,2-dihidropiridino, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, furano, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, azepino y diazepino. El término "heteroarilo" se refiere además a grupos aromáticos bicíclicos que comprenden entre 5 y 12 átomos anulares, en los que uno o ambos anillos pueden contener uno, dos o tres átomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, tales como quinolino, isoquinolino, cinolino, quinazolino, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinoxalino, benzofurano, benzotieno, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo e indazolilo.

55 La expresión "heteroarilalquilo inferior" o "heterociclil-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se han definido anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior es sustituido por un grupo heteroarilo tal como se ha definido anteriormente. Un ejemplo específico de un grupo de heteroarilalquilo inferior es tetrazolil-alquilo C₁₋₇.

60 El término "heteroaril-aminocarbonilo" se refiere a un grupo -CONH-R^U, en el que R^U es un grupo heteroarilo tal como se define anteriormente. Un ejemplo específico de un grupo heteroaril-aminocarbonilo es tetrazolil-aminocarbonilo.

65 El término "oxo" se refiere a que un átomo de C del anillo heterociclilo o heteroarilo puede sustituirse con =O, refiriéndose de esta manera a que el anillo heterociclilo o heteroarilo puede contener uno o más grupos carbonilo (-CO-).

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un atributo de un material que resulta útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y que no resulta deseable biológicamente o de otro modo y que resulta aceptable para el uso farmacéutico veterinario así como humano.

5 Los compuestos de fórmula I pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo no deseables. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de adición tanto de ácido como de base. Las sales son, por ejemplo, sales de adición de ácido de compuestos de fórmula I con ácidos minerales fisiológicamente compatibles, 10 tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido succínico o ácido salicílico. Además, pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Entre las sales derivadas de una base inorgánica se incluyen, aunque sin limitación, las sales de sodio, 15 potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, cinc, cobre, manganeso y aluminio, y similares. Entre las sales derivadas de bases orgánicas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trietilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, piperazina, N-etilpiperidina, piperidina y resinas de poliamina. El compuesto de fórmula I también puede encontrarse presente en forma de zwitteriones. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I de interés particular son las sales sódicas o las sales con aminas terciarias.

25 Los compuestos de fórmula I también pueden encontrarse solvatados, por ejemplo hidratados. La solvatación puede llevarse a cabo durante el curso del procedimiento de fabricación o puede tener lugar, por ejemplo, como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula I (hidratación). La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye además los solvatos fisiológicamente aceptables.

30 Los "isómeros" son compuestos que presentan fórmulas moleculares idénticas pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomo en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan "diastereoisómeros". Los diastereómeros presentan dos o más centros quirales y se caracterizan por diferentes propiedades físicas, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros" o, en ocasiones, isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral".

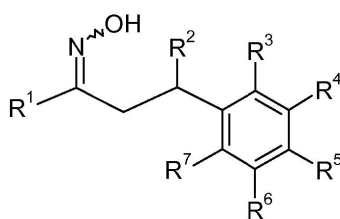
40 El término "modulador" se refiere a una molécula que interactúa con una diana. Entre las interacciones se incluyen, por ejemplo, la actividad agonista, antagonista o agonista inversa.

45 El término "agonista" se refiere a un compuesto que incrementa la actividad de otro compuesto o sitio de receptor tal como se define en, por ejemplo, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 7a ed., de Goodman y Gilman, página 35, Macmillan Publ. Company, Canadá, 1985. Un "agonista completo" induce una respuesta completa, mientras que un "agonista parcial" induce una activación inferior a completa incluso al ocupar la población completa de receptores. Un "agonista inverso" produce un efecto contrario al de un agonista, aunque uniéndose al mismo sitio de unión de receptor.

50 La expresión "concentración eficaz semimáxima" (EC₅₀) se refiere a la concentración plasmática de un compuesto particular necesaria para obtener 50% del máximo de un efecto particular in vivo.

55 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que, administrada en un sujeto, (i) trata o previene la enfermedad, condición o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular, o (iii) evita o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular indicado en la presente memoria. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del compuesto, estado de enfermedad bajo tratamiento, la severidad o la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el criterio del médico o profesional veterinario responsable, y otros factores.

60 En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula:



I

en la que:

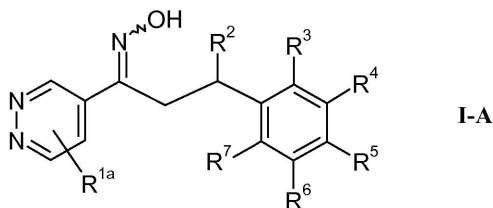
- 5 R^1 es heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste de piridazín-4-ilo, 3-oxo-2,3-dihidropiridazín-4-ilo y 6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-ilo, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C_{1-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} ,
- 10 R^2 se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C_{1-7} , halógeno, halógenoalquilo C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} y alquilsulfonilo C_{1-7} , y heteroarilo, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con alquilo C_{1-7} u oxo,
- 15 R^3 y R^7 se seleccionan, independientemente uno de otro, de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-7} , y
- 20 R^4 , R^5 y R^6 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , ciano, cianoalquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} , alqueno C_{3-7} , alquino C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-7} , hidroxialqueno C_{3-7} , hidroxialquino C_{3-7} , hidroxialcoxi C_{1-7} , carboxilo, carboxilo-alquilo C_{1-7} , carboxilo-alqueno C_{3-7} , alqueno, carboxil-alquino C_{1-7} , carboxil-alcoxi C_{1-7} , tetrazolio, alcoxi C_{1-7} -carbonilo, alquil C_{1-7} -sulfonilo, alquil C_{1-7} -sulfonilo, alquil C_{1-7} -sulfonilamino, cicloalquil C_{3-7} -sulfonilamino, aminosulfonilo, (alquil C_{1-7})-aminosulfonilo, di-(alquil C_{1-7})-aminosulfonilo, heterocicilsulfonilo, alquil C_{1-7} -amino, di-(alquil C_{1-7})-amino, alcoxi C_{1-7} -alquil C_{1-7} -amino, alcoxi C_{1-7} -alquil C_{1-7} -alquil C_{1-7} -amino, alcoxi C_{1-7} -halógeno-alquil C_{1-7} -amino, hidroxil-alquil C_{1-7} -alquil C_{1-7} -amino, un aminoácido unido mediante el grupo amino del aminoácido, cicloalquil C_{3-7} -amino, en el que el cicloalquilo C_{3-7} está no sustituido o sustituido con hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-7} o carboxilo, carboxil-alquil C_{1-7} -aminocarbonilo, carboxil-alquil C_{1-7} -(alquil C_{1-7})-aminocarbonilo, alcoxi C_{1-7} -carbonilo-alquil C_{1-7} -aminocarbonilo, alquil C_{1-7} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-7})-aminocarbonilo, alquil C_{1-7} -sulfonil-alquil C_{1-7} -aminocarbonilo, halógeno-alquil C_{1-7} -aminocarbonilo, hidroxil-alquil C_{1-7} -aminocarbonilo, hidroxil-alquil C_{1-7} -alquil C_{1-7} -aminocarbonilo, halógeno-hidroxil-alquil C_{1-7} -aminocarbonilo, alcoxi C_{1-7} -alquil C_{1-7} -aminocarbonilo, cicloalquil C_{3-7} -aminocarbonilo, en el que cicloalquilo C_{3-7} se encuentra no sustituido o sustituido con hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-7} o carboxilo, heterocicil-aminocarbonilo, en el que heterocicilo se encuentra no sustituido o sustituido con alquilo C_{1-7} u oxo, heterocicil-alquil C_{1-7} -aminocarbonilo, en el que heterocicilo se encuentra no sustituido o sustituido con alquilo C_{1-7} u oxo, hidroxil-alquil C_{1-7} -aminocarbonilo-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -carbonil-alquilo C_{1-7} , di-(alcoxi C_{1-7} -carbonil)-alquilo C_{1-7} , alquil C_{1-7} -carbonilamino-alquil C_{1-7} -aminocarbonilo, alquil C_{1-7} -carbonilamino, carboxil-alquil C_{1-7} -carbonilamino, alcoxi C_{1-7} -carbonil-alquil C_{1-7} -aminocarbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , en el que cicloalquilo C_{3-7} se encuentra no sustituido o sustituido con hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-7} o carboxilo, cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-7} , en el que cicloalquilo C_{3-7} se encuentra no sustituido o sustituido con hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-7} o carboxilo, heterocicilo, encontrándose dicho heterocicilo no sustituido o sustituido con alquilo C_{1-7} , halógeno, hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , oxo, carboxilo, carboxil-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-7} -sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-7} -carbonilo, carboxil-alquil C_{1-7} -aminocarbonilo o hidroxil-sulfonil-alquil C_{1-7} -aminocarbonilo, heterocicilcarbonilo, encontrándose dicho heterocicilo no sustituido o sustituido con alquilo C_{1-7} , halógeno, hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , oxo, carboxilo, carboxil-alquilo C_{1-7} o alquil C_{1-7} -sulfonilo, heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , tetrahidropiridilo, carboxilo, carboxil-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} -carbonilo, fenilo, en el que fenilo se encuentra no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno o carboxilo, y fenilo, encontrándose dicho fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo C_{1-7} , hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-7} , ciano, ciano-alquilo C_{1-7} , amino, alcoxi C_{1-7} , carboxilo, carboxil-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -carbonilo, tetrazolio, carboxil-alquil C_{1-7} -carbonilamino, alcoxi C_{1-7} -carbonil-alquil C_{1-7} -carbonilamino, alquil C_{1-7} -sulfonilo, alquil C_{1-7} -sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C_{1-7} -aminosulfonilo, di-(alquil C_{1-7})-aminosulfonilo, heterocicilsulfonilo, alcoxi C_{1-7} -carbonil-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -carbonil-alquil C_{1-7} -aminocarbonilo, carboxil-alquil C_{1-7} -aminocarbonilo, alcoxi C_{1-7} -

carbonil-alquilo C₁₋₇-carbonilamino-alquilo C₁₋₇-sulfonilo, fenil-alquilo C₁₋₇-aminocarbonilo, tetrazolil-aminocarbonilo, tetrazolil-alquilo C₁₋₇-aminocarbonilo y carboxil-alquilo C₁₋₇-aminocarbonilo,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I según la invención, en la que R¹ es piridazín-4-ilo, encontrándose dicho piridazín-4-ilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇.

10 A continuación se proporcionan compuestos de fórmula I que presentan la fórmula siguiente:

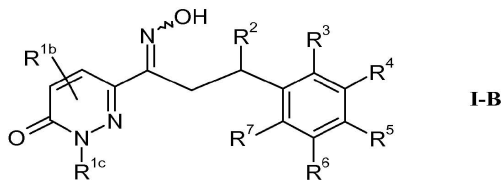


15 en la que R^{1a} se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇ y R² a R⁷ son tal como se ha definido anteriormente.

Más particularmente, los compuestos de fórmula I son aquellos en los que R¹ es piridazín-4-ilo o 3-metoxi-piridazín-4-ilo.

20 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R¹ es 6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-ilo, encontrándose dicho 6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-ilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇.

25 Dichos compuestos son compuestos de fórmula I que presentan la fórmula a continuación:

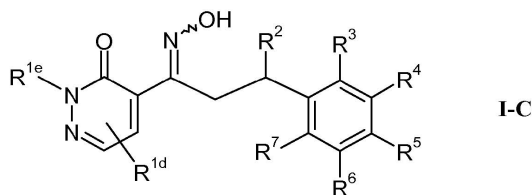


30 en la que R^{1b} se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, R^{1c} es hidrógeno o alquilo C₁₋₇ y R² a R⁷ son tal como se ha definido anteriormente.

Más particularmente, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R¹ es 6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-ilo o 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-ilo.

35 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R¹ es 3-oxo-2,3-dihidropiridazín-4-ilo, encontrándose dicho 3-oxo-2,3-dihidropiridazín-4-ilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇.

40 Dichos compuestos son compuestos de fórmula I que presenta una fórmula en la que R^{1d} se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, R^{1e} es hidrógeno o alquilo C₁₋₇ y R² a R⁷ son tal como se ha definido anteriormente.



45 Más particularmente, los compuestos de fórmula I de la presente invención son aquellos en los que R¹ es 3-oxo-2,3-

dihidropiridazín-4-ilo o 2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazín-4-ilo.

De esta manera, los compuestos de fórmula I son particularmente aquellos en los que R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste de piridazín-4-ilo, 3-metoxi-piridazín-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-ilo, 3-oxo-2,3-dihidropiridazín-4-ilo y 2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazín-4-ilo.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula en la que R² es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y alquil C₁₋₇-sulfonilo. En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R² es 2-metilfenilo.

Además, los compuestos de fórmula I según la invención son en particular aquellos en los que R³ y R⁷ son hidrógenos.

Los compuestos de fórmula I según la presente invención son además en R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste de halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, ciano, ciano-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₃₋₇, alquinilo C₁₋₇, alcoxi, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquenilo C₃₋₇, hidroxil-alquinilo C₃₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxilo-alquilo C₁₋₇, carboxil-alquenilo C₃₋₇, carboxilalquinilo, carboxil-alcoxi C₁₋₇, tetrazolilo, alcoxycarbonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilamino, cicloalquil C₃₋₇-sulfonilamino, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₇)-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₇)-aminosulfonilo, heterocicliisulfonilo, alquil C₁₋₇-amino, di-(alquil C₁₋₇)-amino, alcoxi C₁₋₇-alquil C₁₋₇-amino, alcoxi C₁₋₇-alquil C₁₋₇-alquil C₁₋₇-amino, alcoxi C₁₋₇-halógeno-alquil C₁₋₇-amino hidroxil-alquil C₁₋₇-alquil C₁₋₇-amino, un aminoácido unido mediante el grupo amino del aminoácido, cicloalquil C₃₋₇-amino, en el que cicloalquilo C₃₋₇ se encuentra no sustituido o sustituido con hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₇ o carboxilo, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carboxilalquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇-alquilo)-aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-sulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, halógeno-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxil-alquil C₁₋₇-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, halógeno-hidroxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₇-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, cicloalquil C₃₋₇-aminocarbonilo, en el que el cicloalquilo C₃₋₇ se encuentra no sustituido o sustituido con hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₇ o carboxilo, heterocicliil-aminocarbonilo, en el que heterocicilo se encuentra no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇ u oxo, heterocicliil-alquilo C₁₋₇-aminocarbonilo, en el que el heterocicilo se encuentra no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇ u oxo, hidroxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquilo C₁₋₇, alcoxycarbonil-alquilo C₁₋₇, di-(alcoxi C₁₋₇-carbonil)-alquilo C₁₋₇, alquil C₁₋₇-carbonilamino-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-carbonilamino, carboxil-alquil C₁₋₇-carbonilamino, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carbonilamino, cicloalquilo C₃₋₇, en el que cicloalquilo C₃₋₇ se encuentra no sustituido o sustituido con hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₇ o carboxilo, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, en el que cicloalquilo C₃₋₇ se encuentra no sustituido o sustituido con hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₇ o carboxilo, heterocicilo, encontrándose dicho heterocicilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxil, hidroxil-C₁₋₇-alquilo, C₁₋₇-alcoxi, oxo, carboxilo, carboxilo-C₁₋₇-alquilo, C₁₋₇-alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₇-carbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo o hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, heterocicliilcarbonilo, encontrándose dicho heterocicilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, oxo, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇ o alquil C₁₋₇-sulfonilo, heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidropiraniilo, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇-carbonilo, fenilo, en el que el fenilo se encuentra no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno o carboxilo y fenilo, encontrándose dicho fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₇, ciano, ciano-alquilo C₁₋₇, amino, alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, tetrazolilo, carboxil-alquil C₁₋₇-carboniloamino, alcoxi C₁₋₇-carbonilalquil C₁₋₇-carbonilamino, alquil C₁₋₇-sulfonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C₁₋₇-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₇)-aminosulfonilo, heterocicliisulfonilo, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonilalquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carboniloamino-alquil C₁₋₇-sulfonilo, fenil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, tetrazolil-aminocarbonilo, tetrazolil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo y carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, y R⁴ y R⁶ son hidrógenos.

En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste de halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, ciano, ciano-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₃₋₇, alquinilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquenilo C₃₋₇, hidroxil-alquinilo C₃₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alquenilo C₃₋₇, carboxil-alquinilo C₃₋₇, alquil C₁₋₇-sulfonilo, heterocicliilo, encontrándose dicho heterocicilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, oxo, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₇-carbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo o hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo y fenilo, encontrándose dicho fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₇, ciano, ciano-alquilo C₁₋₇, amino, alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, tetrazolilo, carboxil-alquil C₁₋₇-carbonilamino, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carbonilamino, alquil C₁₋₇-sulfonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C₁₋₇-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₇)-aminosulfonilo, heterocicliisulfonilo, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carbonilamino-alquil C₁₋₇-sulfonilo, fenil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, tetrazolil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo y carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, y R⁴ y R⁶ son hidrógenos.

Más particularmente, los compuestos de fórmula I según la invención en los que R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste de halógeno, halógeno-alquilo, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alqueno C₁₋₇, carboxil-alquino C₁₋₇, alquil C₁₋₇-sulfonilo, heterociclilo, encontrándose dicho heterociclilo no sustituido o sustituido con carboxilo o alquilsulfonilo C₁₋₇, y fenilo, encontrándose dicho fenilo no sustituido o sustituido con carboxilo, y R⁴ y R⁶ son hidrógenos.

Todavía más particularmente, R⁵ es alquil C₁₋₇-sulfonilo o heterociclilo, encontrándose dicho heterociclilo no sustituido o sustituido con carboxilo o alquil C₁₋₇-sulfonilo, y R⁴ y R⁶ son hidrógenos.

La invención se refiere además a compuestos de fórmula I, en la que R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógenos.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula I según la presente invención, en la que R⁶ se selecciona de entre el grupo que consiste de halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, ciano, ciano-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, alqueno C₃₋₇, alquino C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁₋₇, hidroxi-alqueno C₃₋₇, hidroxi-alquino C₃₋₇, hidroxi-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alqueno C₃₋₇, carboxil-alquino C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, tetrazolilo, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilo, sulfonilamino, cicloalquil C₃₋₇-sulfonilamino, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₇)-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₇)-aminosulfonilo, heterocicilsulfonilo, alquil C₁₋₇-amino, di-(alquil C₁₋₇)-amino, alcoxi C₁₋₇-alquil C₁₋₇-amino, alcoxi C₁₋₇-alquil C₁₋₇-alquil C₁₋₇-amino, alcoxi C₁₋₇-halógeno-alquil C₁₋₇-amino hidroxi-alquil C₁₋₇-alquil C₁₋₇-amino, un aminoácido unido mediante el grupo amino del aminoácido, cicloalquil C₃₋₇-amino, en el que cicloalquilo C₃₋₇ se encuentra no sustituido o sustituido con hidroxi, hidroxi-alquilo C₁₋₇ o carboxilo, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-sulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, halógeno-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxi-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxi-alquil C₁₋₇-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, halógeno-hidroxi-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₇-alquil-aminocarbonilo, cicloalquil C₃₋₇-aminocarbonilo, en el que el cicloalquilo C₃₋₇ se encuentra no sustituido o sustituido con hidroxi, hidroxi-alquilo C₁₋₇ o carboxilo, heterocicil-aminocarbonilo, en el que el heterociclilo se encuentra no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇ u oxo, heterocicil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, en el que el heterociclilo se encuentra no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇ u oxo, hidroxialquil C₁₋₇-aminocarbonilo-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquilo C₁₋₇, di-(alcoxi C₁₋₇-carbonil)-alquilo C₁₋₇, alquil C₁₋₇-carbonilamino-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-carbonilamino, carboxil-alquil C₁₋₇-carbonilamino, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carbonilamino, cicloalquilo C₁₋₇, en el que el cicloalquilo C₁₋₇ se encuentra no sustituido o sustituido con hidroxi, hidroxi-alquilo C₁₋₇ o carboxilo, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, en el que el cicloalquilo C₃₋₇ se encuentra no sustituido o sustituido con hidroxi, hidroxi-alquilo C₁₋₇ o carboxilo, heterociclilo, encontrándose dicho heterociclilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, oxo, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₇-carbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo o hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, heterocicilcarbonilo, encontrándose dicho heterociclilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, oxo, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇ o alquil C₁₋₇-sulfonilo, heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidropirano, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇-carbonilo, fenilo, en el que fenilo se encuentra no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno o carboxilo, y fenilo, encontrándose dicho fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁₋₇, ciano, ciano-alquilo C₁₋₇, amino, alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, tetrazolilo, carboxil-alquil C₁₋₇-carboniloamino, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carbonilamino, alquil C₁₋₇-sulfonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C₁₋₇-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₇)-aminosulfonilo, heterocicilsulfonilo, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carbonilamino-alquil C₁₋₇-sulfonilo, fenil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, tetrazolil-aminocarbonilo, tetrazolil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo y carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, y R⁴ y R⁵ son hidrógenos.

Son compuestos particulares de fórmula I los siguientes:

oxima de (R,E)-3-(4-bromofenil)-1-(piridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona,
 ácido (E)-4'-(3-(hidroxiimino)-3-(piridazín-4-il)-1-o-tolilpropil)bifenil-4-carboxílico,
 oxima de (E)-3-(4-(1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-1-(piridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona ,
 oxima(S,E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-metoxipiridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona ,
 (S,E)-4-(3-(4-bromofenil)-1-(hidroxiimino)-3-o-tolilpropil)piridazín-3(2H)-ona,
 (S,E)-4-(3-(4-bromofenil)-1-(hidroxiimino)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona,
 (R,E)-6-(3-(4-bromofenil)-1-(hidroxiimino)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona,
 (R,E)-6-(1-(hidroxiimino)-3-(4-(1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona,
 ácido (R,E)-4'-(3-(hidroxiimino)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-il)-1-o-tolilpropil)bifenil-4-carboxílico,
 (R,E)-6-(1-(hidroxiimino)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona,
 oxima de (R,E)-1-(3-metoxipiridazín-4-il)-3-(4-(1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropán-1-ona ,
 (R,E)-4-(1-(hidroxiimino)-3-(4-(1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropil)piridazín-3(2H)-ona,
 (R,E)-4-(1-(hidroxiimino)-3-(4-(1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-

3(2H)-ona,
(S,E)-6-(3-(4-bromofenil)-1-(hidroxiimino)-3-o-tolilpropil)piridazín-3(2H)-ona,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Más particularmente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I seleccionado de entre:
(R,E)-6-(1-(hidroxiimino)-3-(4-(1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona,
(R,E)-6-(1-(hidroxiimino)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona,
oxima de (R,E)-1-(3-metoxipiridazín-4-il)-3-(4-(1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropán-1-ona,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

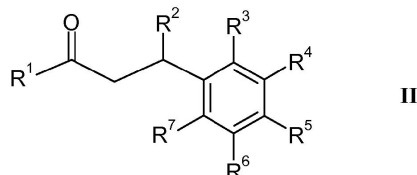
Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I constituyen individualmente además compuestos de la presente invención de interés particular.

Los compuestos de fórmula I pueden presentar uno o más átomos de carbono asimétrico y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse, por ejemplo, mediante resolución de los racematos, mediante síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente o eluyente quiral). La invención comprende la totalidad de dichas formas.

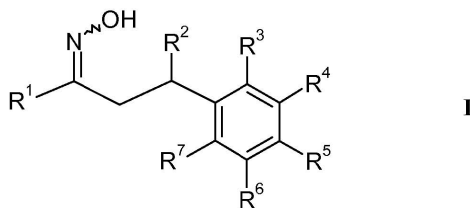
En particular, los compuestos de fórmula I de la presente invención son oximas y, de esta manera, pueden existir en dos formas isoméricas en el doble enlace de C=N-OH: el isómero E (o anti) y el isómero Z (o sin).

Se apreciará que los compuestos de fórmula general I en la presente invención pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que sean capaces de convertirse nuevamente en el compuesto parental *in vivo*. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, los cuales son capaces de producir los compuestos parentales de fórmula general I *in vivo* también se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

Un aspecto adicional de la presente invención es el procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I tal como se ha definido anteriormente, comprendiendo el procedimiento la reacción de una cetona de fórmula II:



en la que R¹ a R⁷ son tal como se ha definido anteriormente, con hidrocloreto de hidroxilamina en presencia de una base con el fin de obtener un compuesto de fórmula I:



en la que R¹ a R⁷ son tal como se ha definido anteriormente y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable.

Las bases apropiadas son, por ejemplo, hidróxido sódico, hidrogenocarbonato sódico o acetato sódico. La reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, metanol, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas de entre la temperatura ambiente y 150°C, opcionalmente bajo irradiación de microondas.

Opcionalmente, la proporción de isómeros E y Z del compuesto de la fórmula I puede modificarse mediante el tratamiento del compuesto obtenido de fórmula I con ácidos tales como el ácido clorhídrico en solventes tales como etanol, 1,2-dimetoxietano y dioxano o en mezclas de los mismos a temperaturas de entre la temperatura ambiente y la de reflujo del solvente. Los isómeros E y Z pueden separarse mediante cromatografía de columna o mediante HPLC.

Asimismo, la invención se refiere a compuestos de fórmula I tal como se ha definido anteriormente obtenibles mediante un procedimiento tal como se ha definido anteriormente.

En detalle, los compuestos de fórmula II pueden prepararse tal como se indica posteriormente, en los esquemas 1 a 5, o análogamente a los métodos indicados posteriormente utilizando métodos conocidos de la técnica. Todos los materiales de partida se encuentran disponibles comercialmente, se han descrito en la literatura o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos de la técnica o mediante métodos análogos a los indicados posteriormente.

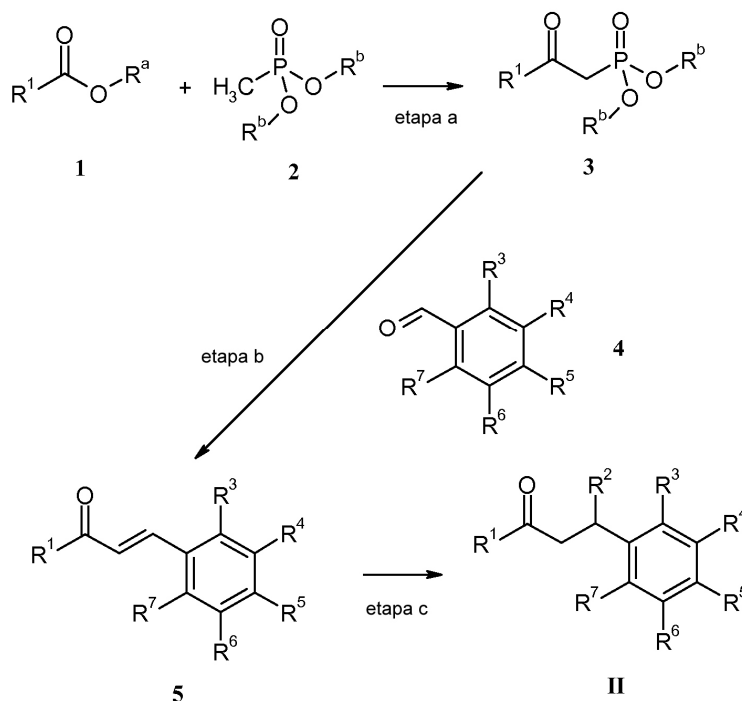
Los compuestos de fórmula general II pueden producirse tal como se describe de manera general en el esquema 1. R^a es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo; R^b es alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo o isopropilo.

En la etapa a, esquema 1, el éster 1 se hace reaccionar con fosfonato de dialquil-metilo 2 en presencia de 2,1 equivalentes de una base adecuada, conduciendo a β -cetofosfonato 3. La reacción se lleva a cabo tal como se indica en la literatura (J. Org. Chem. 74:7574, 2009) en un solvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, a temperatura de aproximadamente 0°C. En particular, la base es diisopropilamida de litio.

En la etapa b, esquema 1, el β -cetofosfonato 3 se somete a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con aldehído 4, conduciendo a enona 5, utilizando condiciones y reactivos descritos en la técnica. En particular, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico, trietilamina o 1,8-diazabicycloundec-7-eno, en un solvente tal como tetrahidrofurano o etanol, a temperaturas de entre -20°C y el punto de ebullición del solvente.

En la etapa c, esquema 1, se obtiene cetona II a partir de enona 5 mediante una 1,4-adición con un reactivo adecuado, tal como se describe en la literatura. Por ejemplo, se hace reaccionar enona 5 con un reactivo de Grignard, R^2 -Mg-X (X=Cl, Br, I), opcionalmente en presencia de cantidades catalíticas de yoduro de cobre (I), en un solvente tal como tetrahidrofurano, a temperaturas de entre -78°C y +20°C. Alternativamente, en el caso en que R^2 es arilo o heteroarilo, la enona 5 puede hacerse reaccionar con un ácido borónico, R^2 B(OH)₂, en presencia de un sistema catalítico de paladio, por ejemplo acetato de paladio (II)/trifenilfosfina, y una base, por ejemplo carbonato de cesio, en tolueno/cloroformo, a temperaturas de entre 60°C y 110°C.

Esquema 1

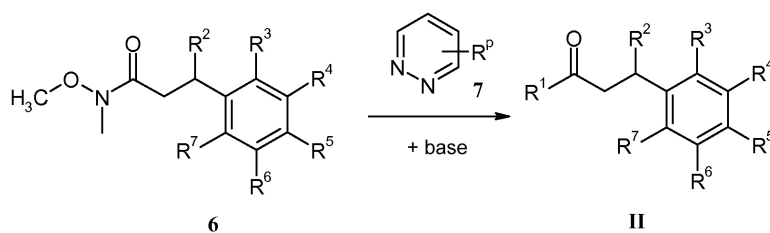


En el esquema 1, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son tal como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula II también pueden producirse tal como se indica de manera general en el esquema 2. De esta manera, se hace reaccionar N-metoxi-N-metilamida 6 con el anión de la piridazina 7 a temperaturas de entre -100°C y 0°C, en un solvente tal como tolueno, tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano. Las especies de piridazina desprotonadas necesarias se producen utilizando métodos descritos en la técnica, y el sitio de desprotonación depende del sustituyente o sustituyentes R^p del anillo piridazina y de la naturaleza de la base (Chem. Soc. Rev.

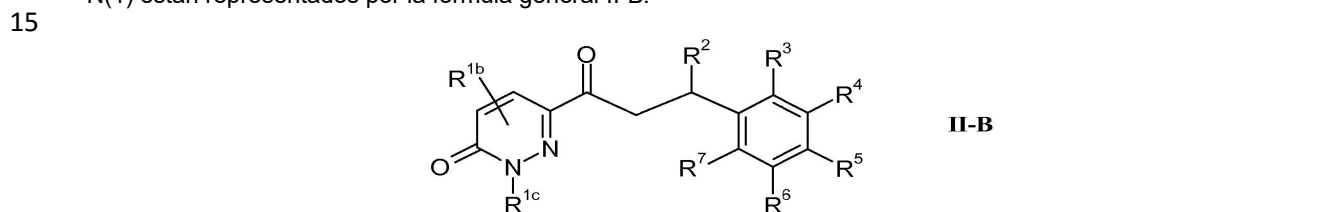
37:595, 2008). Por ejemplo, en el caso de que R_p sea H, la desprotonación en C(3) puede llevarse a cabo utilizando 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio en tetrahydrofurano a -75°C (Synthesis 3051, 2007), mientras que la desprotonación en C(4) se produce utilizando bases no metálicas tales como base *tert*-Bu-P4 (triamida *N*'-(1,1-dimetiletil)-*N,N',N''*-tris[tris(dimetilamino)fosforanilidén]-fosforimidica, CAS n° RN [111324-04-0]) y la reacción con 6 se lleva a cabo en presencia de yoduro de cinc (J. Am. Chem. Soc. 125:8082, 2003). En el caso en que R_p es un sustituyente orto-director, tal como 3-metoxi o 3-cloro, la reacción de la piridazina 7 con 2,2,6,6-tetrametil-piperidina de litio conduce a la desprotonación en C(4).

Esquema 2



10 En el esquema 2, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son tal como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula II en la que R^1 es 6-oxo-1,6-dihidro-piridazín-3-ilo con un sustituyente opcional R^{1c} en N(1) están representados por la fórmula general II-B.



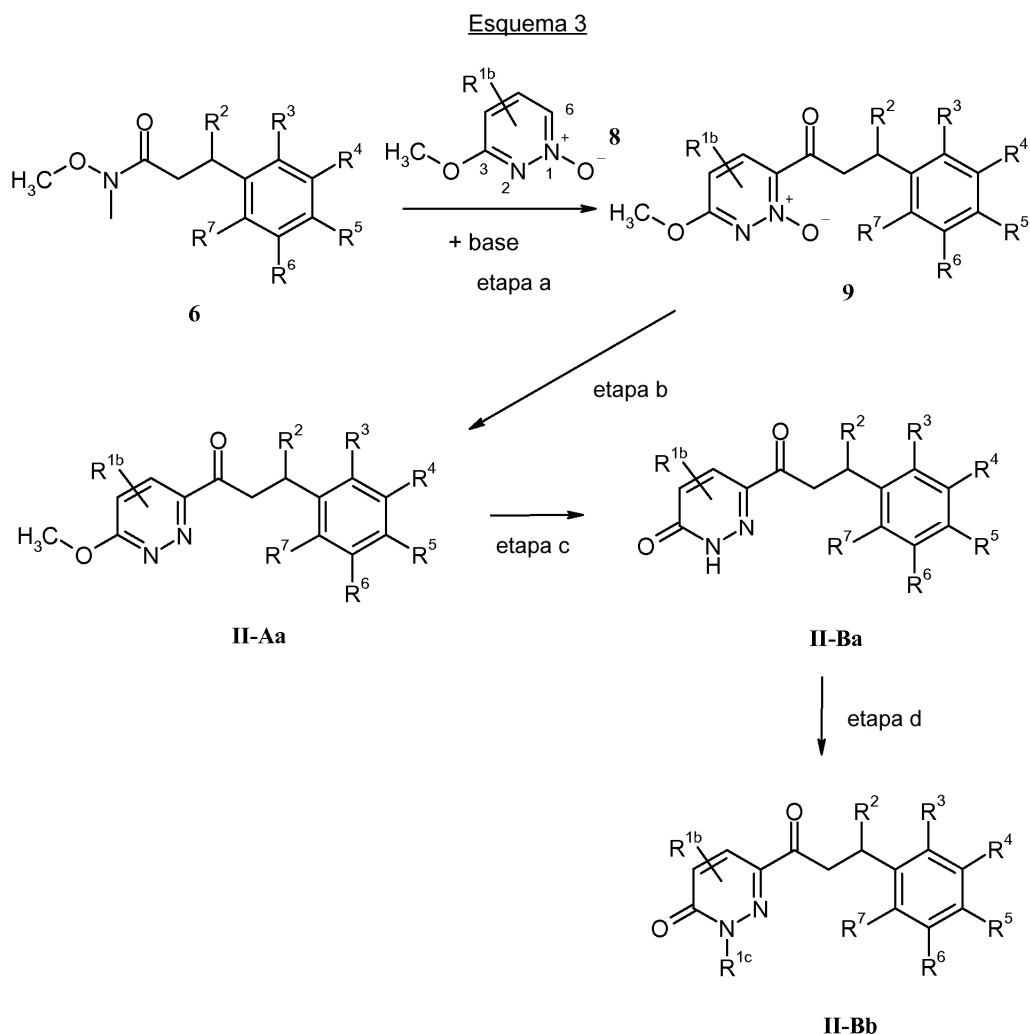
20 En la fórmula II-B, R^{1b} se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , R^{1c} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} y R^2 a R^7 son tal como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula II-B también pueden producirse tal como se indica de manera general en el esquema 3. En el esquema 3, R^{1c} es alquilo C_{1-7} .

25 En la etapa a, esquema 3, se hace reaccionar N-metoxi-N-metilamida 6 con la forma desprotonada de 3-metoxipiridazín-1-óxido 8, conduciendo a la cetona 9. Esta reacción se lleva a cabo a temperaturas de entre -80°C y -60°C , en un solvente tal como tetrahydrofurano o 2-metiltetrahydrofurano y requiere una base. Una base adecuada es 2,2,6,6-tetrametilpiperidín-litio, que desprotona selectivamente 8 en C(6), a temperaturas de entre -80°C y -60°C .

30 En la etapa b, esquema 3, el derivado 3-metoxipiridazín-N-óxido 9 se reduce en la 3-metoxipiridazina II-Aa correspondiente. Dicha desoxigenación se lleva a cabo utilizando métodos y reactivos conocidos de la técnica, por ejemplo cloruro de molibdeno (V) en presencia de cinc en polvo, en un solvente tal como tetrahydrofurano, a temperaturas de entre 40°C y 70°C . Alternativamente, dicha reacción puede llevarse a cabo mediante una reacción de hidrogenación utilizando gas hidrógeno a presiones de entre 1 y 100 bares en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo paladio sobre carbono activado, en un solvente tal como etanol o acetato de etilo, en un intervalo de temperaturas de entre 20°C y 100°C .

35



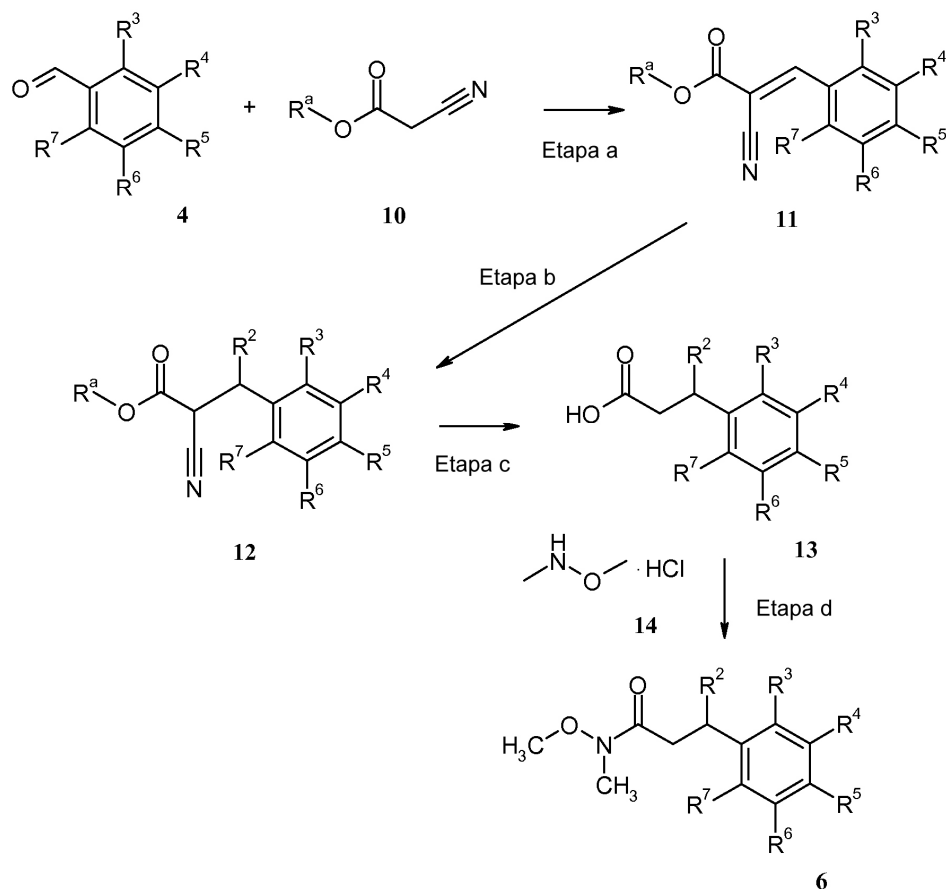
En el esquema 3, R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son tal como se ha definido anteriormente.

- 5 En la etapa c, esquema 3, se corta el grupo metilo de la subunidad 3-metoxipiridazina de II-Aa, conduciendo a piridazín-3-ona II-Ba (compuesto de fórmula II-B en la que R^{1c} es hidrógeno). Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, en solventes tales como agua, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos, a temperaturas de entre 20°C y 100°C. Alternativamente, puede producirse II-Ba en una etapa a partir de 3-metoxipiridazín-1-óxido 9 utilizando tribromuro de fósforo en acetato de etilo, a temperaturas de entre 50°C y el punto de ebullición del solvente.

15 En la etapa opcional d, esquema 3, el N(2) de la subunidad piridazín-3-ona de II-Ba se alquila, conduciendo al compuesto II-Bb. Dicha reacción se lleva a cabo utilizando métodos y reactivos conocidos de la técnica, por ejemplo utilizando haluro de alquilo $\text{R}^a\text{-X}$ ($\text{X}=\text{Cl}$, Br , I) en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, hidruro sódico o hidróxido sódico, en un solvente tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tetrahydrofurano o etanol.

20 Pueden producirse N-metoxi-N-metilamidas de fórmula general 6 tal como se indica de manera general en el esquema 4. R^a es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo.

Esquema 4



En el esquema 4, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son tal como se ha definido anteriormente.

5 En la etapa a, esquema 4, el aldehído 4 se condensa con cianoacetato de alquilo 10, conduciendo a 11. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, hidróxido de potasio, o piperidina, a temperaturas de entre 20°C y 120°C, en solventes tales como etanol, tolueno o ácido acético.

10 En la etapa b, esquema 4, el cianoéster α,β-insaturado 11 se somete a una reacción de 1,4-adición con un reactivo de haluro de organo-magnesio apropiado, R²-MgX (X=Cl, Br), conduciendo a 12. Esta reacción se lleva a cabo en un solvente, tal como tolueno o tetrahidrofurano, en un intervalo de temperaturas de entre 0°C y 110°C.

15 En la etapa c, esquema 4, el cianoéster 12 se somete a hidrólisis y descarboxilación, conduciendo al ácido carboxílico 13. Esta reacción se lleva a cabo utilizando métodos y reactivos conocidos de la técnica, por ejemplo utilizando ácidos tales como ácido acético, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o mezclas de los mismos, a temperaturas de entre 60°C y 120°C.

20 El intermediario ácido carboxílico 13 que contiene un átomo de carbono asimétrico puede separarse en sus enantiómeros utilizando métodos conocidos de la técnica, por ejemplo mediante cristalización fraccionada utilizando una base quiral ópticamente pura, por ejemplo 1-feniletilamina, o mediante cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral.

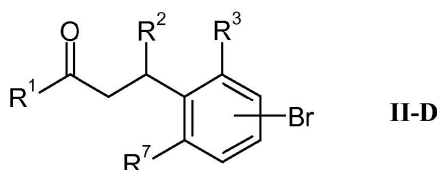
25 En la etapa d, esquema 4, se convierte el ácido carboxílico en N-metoxi-N-metilamida 6 utilizando métodos y reactivos conocidos de la técnica. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo utilizando hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (14) disponible comercialmente, en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diclohexilcarbodiimida, hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en solventes apróticos tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas de entre -40°C y 80°C en presencia o en ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina. Alternativamente, dicha reacción puede llevarse a cabo en dos etapas que implican en primer lugar la formación del derivado haluro de acilo de 13 y posteriormente la reacción de acoplamiento con 14 en presencia de una base. Son reactivos utilizados típicamente para la formación del cloruro de

acilo: cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo o cloruro cianúrico, y la reacción se lleva a cabo generalmente en ausencia de un solvente o en presencia de un solvente aprótico como diclorometano, tolueno o acetona. Puede añadirse opcionalmente una base, tal como, por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropiletalina o 4-metilmorfolina, y pueden utilizarse cantidades catalíticas de N,N-dimetilformamida. El cloruro de acilo obtenido

5 puede aislarse o hacerse reaccionar sin modificación con 14 en un solvente aprótico, tal como diclorometano, tetrahidrofurano o acetona, en presencia de una base. Son bases típicas, trietilamina, 4-metilmorfolina, piridina, diisopropiletalina o 4-(dimetilamino)piridina o mezclas de los mismos.

10 El derivado N-metoxi-N-metilamida 6 que contiene un carbono asimétrico puede separarse en su enantiómero utilizando métodos conocidos de la técnica, por ejemplo mediante cromatografía, utilizando una fase estacionaria quiral o un eluyente quiral.

Los compuestos de fórmula II en la que por lo menos uno de entre R⁴, R⁵ o R⁶ es Br se representan mediante la fórmula II-D general a continuación:

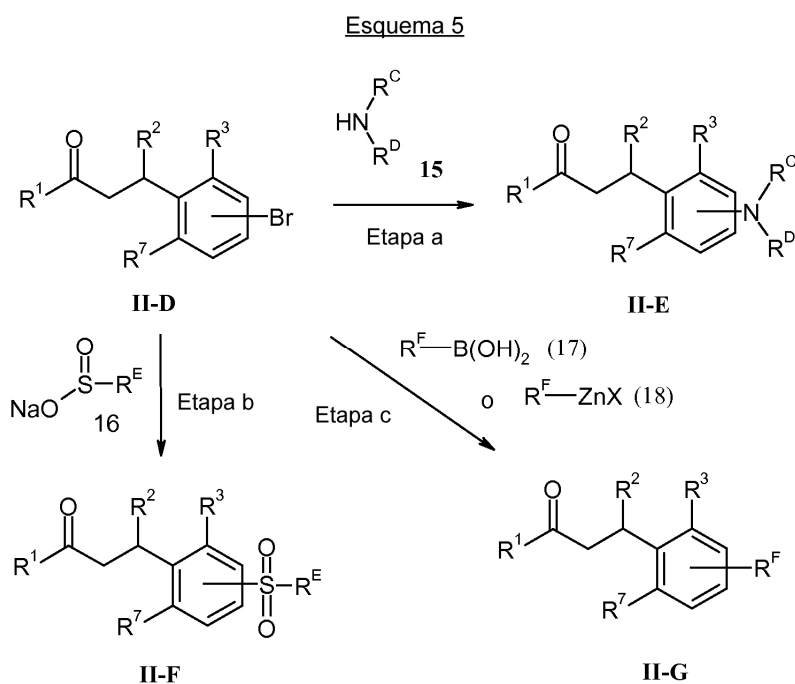


15

en la que R¹, R², R³ y R⁷ son tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

20

Los compuestos de la fórmula general II-D pueden elaborarse adicionalmente produciendo los intermediarios cetonas II-E, II-F, II-G o II-H utilizando métodos descritos en la literatura, por ejemplo tal como se indica de manera general en el esquema 5.



25 En el esquema 5, R¹, R², R³ y R⁷ son tal como se ha definido anteriormente.

Por ejemplo, para la introducción de una fracción amina, pueden utilizarse condiciones de Buchwald-Hartwig. Por lo tanto, la bromocetona II-D se hace reaccionar con una amina primaria o secundaria (15), conduciendo a arilamina II-E. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un sistema catalítico que contiene una fuente de paladio, tal como tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) y un ligando, tal como 2-(di-terc-butilfosfina)bifenilo o 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo en presencia de una base, tal como terc-butolato sódico, en un solvente tal como tolueno o 1,4-dioxano, a temperaturas de entre 20°C y 110°C (etapa a, esquema 5).

30

Tal como se muestra en la etapa b, esquema 5, la bromocetona II-D puede transformarse en la alquil-arilsulfona II-F correspondiente mediante la reacción con la sal alcanosulfonato sódico 16 (R^E=alquilo C₁₋₇). Dicha reacción se lleva a cabo utilizando métodos y reactivos conocidos de la técnica, por ejemplo en presencia de yoduro de cobre (I) y sal sódica de prolina, en un solvente tal como dimetilsulfóxido, a temperaturas de entre 100°C y 150°C.

35

La reacción de Suzuki de la bromocetona II-D con un ácido borónico convenientemente sustituido 17 (R^F =arilo, heteroarilo, alqueno o alquilo sustituido) o reactivo organoboro equivalente conduce al compuesto IIg (etapa c, esquema 5). Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador adecuado, preferentemente un catalizador de paladio, tal como el aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocén]paladio (II)-diclorometano o tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base, preferentemente carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, fluoruro de potasio, carbonato de potasio, o trietilamina, en solventes tales como dioxano, agua, tolueno, N,N-dimetilformamida o mezclas de los mismos.

De manera similar, los compuestos de fórmula II-D pueden someterse a acoplamiento cruzado cocatalizado por paladio/cobre, con haluro de organocinc (II) 18 (R^F =arilo, heteroarilo, alqueno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo sustituido; X=Cl, Br, I) tal como se indica en la técnica (por ejemplo J. Org. Chem. 69:5120, 2004), conduciendo de esta manera a los compuestos II-G (etapa c, esquema 5). Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un sistema catalítico adecuado, por ejemplo aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II)-diclorometano y yoduro de cobre (I), en un solvente tal como N,N-dimetilacetamida, a temperaturas de entre 60°C y 100°C. Pueden prepararse haluros de organocinc (II) a partir de los halogenilalcanos correspondientes tal como se indica en la sección experimental.

Pueden protegerse grupos funcionales que son incompatibles con las condiciones de reacción indicadas en los esquemas 1 a 6, utilizando métodos y reactivos conocidos de la técnica, por ejemplo tal como se indica en P.J. Kocienski, "Protecting groups", Georg Thieme Verlag, 3a ed., 2004.

Tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento de enfermedades que están asociadas a la modulación de la actividad de GPBAR1.

Como compuestos de fórmula I de la invención se encuentran los agonistas del receptor GPBAR1, resultando los compuestos útiles para reducir los niveles de glucosa y lípidos y la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos y en pacientes no diabéticos que presentan una tolerancia alterada a la glucosa o que se encuentran en una condición prediabética. Los compuestos de fórmula I resultan útiles además para mejorar la hiperinsulinemia, que se produce con frecuencia en pacientes diabéticos o prediabéticos, mediante la modulación de las fluctuaciones del nivel sérico de glucosa que con frecuencia se producen en estos pacientes. Los compuestos de fórmula I resultan útiles además para reducir los riesgos asociados al síndrome metabólico, para reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis o retrasar la aparición de la aterosclerosis, y reducir el riesgo de angina, claudicación, ataque cardiaco, ictus y enfermedad arterial coronaria. Al mantener la hiperglucemia bajo control, los compuestos resultan útiles para retrasar o para impedir la restenosis vascular y la retinopatía diabética.

Los compuestos de fórmula I de la presente invención resultan útiles para mejorar o restaurar la función de las células β , de manera que pueden resultar útiles para tratar la diabetes de tipo 1 o para retrasar o evitar que un paciente con diabetes de tipo 2 requiera la terapia de insulina. Los compuestos pueden resultar útiles para reducir el apetito y el peso corporal en sujetos obesos y, por lo tanto, pueden resultar útiles para reducir el riesgo de comorbilidades asociadas a la obesidad, tales como la hipertensión, la aterosclerosis, la diabetes y la dislipemia. Mediante la elevación de los niveles de PSG-1 activa in vivo, los compuestos resultan útiles para tratar trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple y la esquizofrenia.

De esta manera, la expresión "enfermedades que están asociadas a la modulación de la actividad de GPBAR1" se refiere a enfermedades tales como las enfermedades metabólicas, cardiovasculares e inflamatorias, por ejemplo la diabetes, en particular la diabetes de tipo 2, la diabetes gestacional, la glucosa en ayuno alterada, la tolerancia alterada a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la obesidad, el síndrome metabólico, la isquemia, el infarto de miocardio, la retinopatía, la restenosis vascular, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la dislipemia o la hiperlipemia, los trastornos de los lípidos, tales como un nivel bajo de HDL-colesterol o un nivel elevado de LDL-colesterol, la presión sanguínea elevada, la angina de pecho, las enfermedades arteriales coronarias, la aterosclerosis, la hipertrofia cardíaca, la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la soriasis, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, los trastornos asociados a la nutrición parenteral, especialmente durante el síndrome del intestino delgado, el síndrome del intestino irritable (SII), las enfermedades alérgicas, el hígado graso (por ejemplo la enfermedad del hígado graso no alcohólica, EHGNA), la fibrosis hepática (por ejemplo la esteatohepatitis no alcohólica, EHNA), la colangitis esclerosante primaria (CEP), la cirrosis hepática, la cirrosis biliar primaria (CBP), la colestasis hepática, la fibrosis renal, la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la esquizofrenia y las alteraciones cognitivas.

En un aspecto particular, la expresión "enfermedades que están asociadas con la modulación de la actividad de GPBAR1" se refiere a la diabetes, en particular la diabetes de tipo 2, la diabetes gestacional, las alteraciones de la glucosa en ayuno, la tolerancia alterada a la glucosa, la hiperglucemia, el síndrome metabólico, la obesidad, la hipercolesterolemia y la dislipemia.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal se ha definido

anteriormente y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Más concretamente, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que resultan útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas a la modulación de la actividad de GPBAR1.

5 Además, la invención se refiere a compuestos de fórmula I tal como se ha definido anteriormente para la utilización como sustancias terapéuticamente activas, particularmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento de enfermedades que están asociadas a la modulación de la actividad de GPBAR1. En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I para la utilización en la diabetes, en particular la diabetes de tipo 2, la diabetes gestacional, las alteraciones de la glucosa en ayuno, la tolerancia alterada a la glucosa, la hiperglucemia, el
10 síndrome metabólico, la obesidad, la hipercolesterolemia y la dislipemia, más particularmente para la utilización en la diabetes, preferentemente la diabetes de tipo 2, la diabetes gestacional o la hiperglucemia.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades que están asociadas a la modulación de la actividad de GPBAR1, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de fórmula I en un ser humano o animal. En particular, la invención se refiere a un método para el tratamiento de la diabetes, en particular la diabetes de tipo 2, la diabetes gestacional, las alteraciones de la glucosa en ayuno, la tolerancia alterada a la glucosa, la hiperglucemia, el síndrome metabólico, la obesidad, la hipercolesterolemia y la dislipemia, más particularmente para el tratamiento de la diabetes, preferentemente la diabetes de tipo 2, la diabetes gestacional o la hiperglucemia.
15

20 La invención se refiere además a la utilización de compuestos de fórmula I tal como se ha definido anteriormente para el tratamiento de enfermedades que están asociadas a la modulación de la actividad de GPBAR1.

Además, la invención se refiere a la utilización de compuestos de fórmula I tal como se ha definido anteriormente para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades que están asociadas a la modulación de la actividad de GPBAR1. En particular, la invención se refiere a la utilización de compuestos de fórmula I tal como se ha definido anteriormente para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de la diabetes, en particular la diabetes de tipo 2, la diabetes gestacional, las alteraciones de la glucosa en ayuno, la tolerancia alterada a la glucosa, la hiperglucemia, el síndrome metabólico, la obesidad, la hipercolesterolemia y la dislipemia, más particularmente para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de la diabetes, preferentemente la diabetes de tipo 2, la diabetes gestacional o la hiperglucemia.
25

También se encuentra contemplada en la presente memoria una terapia de combinación que utiliza uno o más compuestos de fórmula I o composiciones de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con otro u otros compuestos farmacéuticamente activos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de los siguientes:
35

(a) agonistas gamma de receptores activados por el proliferador humano de peroxisomas (PPAR) (por ejemplo tiazolidindionas y glitazonas, por ejemplo rosiglitazona, troglitazona, pioglitazona, englitazona, balaglitazona y netoglitazona).
40

(b) biguanidas, tales como metformina, hidrocloreto de metformina, buformina y fenformina,

(c) inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV (DPP-4), tales como sitagliptina, fosfato de sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, alogliptina, carmegliptina y linagliptina,

(d) incretinas, tales como agonistas de receptores del péptido 1 similar al glucagón (PSG-1), tales como exenatide (Byetta™), liraglutide (Victoza™), amida de PSG1(7-36) y análogos de la misma, PSG1(7-37) y análogos del mismo, AVE-0010 (ZP-10), R1583 (taspoglutide), GSK-716155 (albiglutide, GSK/Human Genome Sciences), BRX-0585 (Pfizer/Biorex) y CJC-1134-PC (Exendina-4:PC-DAC™) o péptido insulínico dependiente de glucosa (PIG),
45

(e) insulina o análogos de insulina, tales como insulina LysPro o formulaciones inhaladas que comprenden insulina,

(f) sulfonilureas, tales como tolazamida, clorpropamida, glipizida, glicemipirida, gliburida, glibenclamida, tolbutamida, acetohexamida o glipizida,
50

(g) inhibidores de α -glucosidasa, tales como miglitol, acarbosa, epalrestat o voglibosa,

(h) inhibidores de la biosíntesis del colesterol, tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, por ejemplo lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina, itavastatina, nivastatina y rivastatina, o inhibidores de la escualeno epoxidasa, por ejemplo terbinafina,
55

(i) agentes elevadores del HDL plasmático, tales como inhibidores de CETP, por ejemplo anacetrapib, torcetrapib y dalcetrapib, o agonistas de PPAR alfa, por ejemplo gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato,

(j) agonistas de PPAR dual alfa/gamma, tales como muraglitazar, naveglitazar, aleglitazar, tesaglitazar, peligitazar, farglitazar y JT-501,

(k) sequestradores de ácidos biliares, por ejemplo resinas de intercambio aniónico o aminas cuaternarias (por ejemplo colestiramina o colestipol) o inhibidores del transportador de ácidos biliares ileales (IBAT),
60

(l) alcohol nicotínico, ácido nicotínico, niacinamida o sales de los mismos,

(m) inhibidores de la absorción del colesterol, tales como ezetimiba o inhibidores de acil-coenzima A:colesterol O-acil-transferasa (ACAT), tales como avasimiba,

(n) moduladores selectivos de receptores de estrógenos, tales como raloxifeno o tamoxifeno, o agonistas, antagonistas o agonistas parciales de LXR alfa o beta (por ejemplo 22(R)-hidroxicolesterol, 24(S)-hidroxicolesterol,
65

T0901317 o GW3965),

(o) inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (PTM), antagonistas alfa2 e imidazolininas (por ejemplo midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxano, efaroxano y fluparoxan).

5 (p) secretagogos de insulina, tales como linoglririda, nateglinida, repaglinida, hidrato de mitiglinida calcio o meglitinida),

(q) inhibidores de SGLT-2 (por ejemplo dapagliflozina, sergliflozina y tofogliflozina),

(s) activadores de glucoquinasa, tales como los compuestos dados a conocer en, por ejemplo, el documento nº WO 00/58293 A1,

(t) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1b (PTP-1B),

10 (u) antagonistas de receptores del glucagón,

(v) agentes antiobesidad, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, sibutramina, orlistat, antagonistas del neuropéptido Y1 o Y5, agonistas del neuropéptido Y2, agonistas de MC4R (receptor de la melanocortina 4), antagonistas/agonistas inversos del receptor canabinoide 1 (CB-1) y agonistas del receptor adrenérgico β 3 (por ejemplo GW-320659), agonista del factor de crecimiento nervioso (por ejemplo axoquina), agonistas de la hormona del crecimiento (por ejemplo AOD-9604), inhibidores de la recaptación/transportador de 5-HT (serotonina) (por ejemplo Prozac), inhibidores de la recaptación de la DA (dopamina) (por ejemplo bupropion), 5-HT, bloqueantes de la recaptación de NA y DA, extractos vegetales esteroideos (por ejemplo P57), agonistas de CCK-A (colecistoquinina A), antagonistas/agonistas inversos de GHSR1a (receptor de secretagogo de la hormona del crecimiento), anticuerpo grelina, antagonistas de MCH1R (hormona concentrador de melanina 1R) (por ejemplo SNAP 7941),

15 agonistas/antagonistas de MCH2R (hormona concentradora de melanina 2R), agonistas inversos o antagonistas de H3 (receptor de histamina 3), agonistas de H1 (receptor de histamina 1), inhibidores de FAS (ácido graso sintasa), inhibidores de AAC-2 (acetil-CoA carboxilasa 1), inhibidores de DGAT-2 (diacilglicerol-aciltransferasa 2), inhibidores de DGAT-1 (diacilglicerol-aciltransferasa 1), agonistas de CRF (factor liberador de corticotropina), antagonistas de galanina, activadores de UCP-1 (proteína desacopladora 1), -2 o -3, leptina o derivados de leptina, antagonistas de

20 opioides, antagonistas de orexina, agonistas de BRS3, agonistas de IL-6, agonistas de α -MSH, antagonistas de AgRP, agonistas de BRS3 (receptor de bombesina subtipo 3), agonistas de 5-HT1B, antagonistas de POMC, CNTF (factor neurotrófico ciliar o derivado de CNTF), topiramato, antagonista de glucocorticoide, agonistas de 5-HT_{2C} (receptor 2C de serotonina) (por ejemplo lorcaserina), inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), inhibidores del transportador de ácidos grasos, inhibidores del transportador de dicarboxilato, inhibidores del transportador de

25 glucosa,

30 (w) agentes antiinflamatorios tales como los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (por ejemplo rofecoxib y celecoxib), glucocorticoides, azulfidina, inhibidores de la trombina (por ejemplo heparina, argatrobán, melagatrán, dabigatrán) e inhibidores de la agregación de plaquetas (por ejemplo antagonistas del receptor del fibrinógeno/glucoproteína IIb/IIIa o aspirina) y ácido ursodesoxicólico (UDCA) y ácido norursodesoxicólico (norUDCA)

35 y

(y) antihipertensores, tales como los beta-bloqueantes (por ejemplo los antagonistas de receptores de la angiotensina II, tales como losartán, eprosartán, irbesartán, tasosartán, telmisartán o valsartán; inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, tales como enalapril, captopril, cilazapril, ramapril, zofenopril, lisinopril y fosinopril; bloqueantes de los canales del calcio, tales como nifedipina y diltiazam y antagonistas de la endotelina.

40 Dichos otros compuestos farmacéuticamente activos pueden administrarse en una cantidad utilizada comúnmente,

por lo tanto simultánea o secuencialmente con un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En el tratamiento de los pacientes que presentan diabetes de tipo 2, resistencia a la insulina, obesidad, síndrome metabólico, trastornos neurológicos y comorbilidades que acompañan a dichas enfermedades,

45 comúnmente se administra más de un compuesto farmacéuticamente activo. Los compuestos de fórmula I de la presente invención de manera general pueden administrarse en un paciente que ya se está administrando otro u otros fármacos para dichas condiciones. En el caso de que se utilice un compuesto de fórmula I simultáneamente con otro u otros compuestos farmacéuticamente activos, resulta preferente una composición farmacéutica en una

50 forma de administración unitaria que contiene dichos otros compuestos farmacéuticamente activos y el compuesto de fórmula I. De esta manera, la invención se refiere además a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I en combinación con otro u otros compuestos farmacéuticamente activos tal como se ha definido anteriormente. En el caso de que se utilice en combinación con otro u otros ingredientes activos, el

55 compuesto de fórmula I de la presente invención y los otros compuestos farmacéuticamente activos pueden utilizarse en dosis más bajas que al utilizar individualmente cada uno. Estos tipos de composiciones farmacéuticas también se encuentran incluidas en la invención.

Sin embargo, la terapia de combinación incluye además terapias en las que el compuesto de fórmula I y otro u otros compuestos farmacéuticamente activos se administran en formas de administración diferentes, aunque con programas solapados. De esta manera, la invención se refiere además a un método para el tratamiento de

60 enfermedades que están asociadas a la modulación de la actividad de GPBAR1, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en combinación con otro u otros compuestos farmacéuticamente activos en un ser humano o animal.

65 Ensayo farmacológico

Se llevó a cabo el ensayo siguiente con el fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula I:

El ADNc del receptor GPBAR1 humano (GenBank: NM_170699 con la excepción de una mutación C:G silenciosa en la posición 339 desde el codón de inicio) se amplificó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de ADNc humano y se insertó en pCineo (Promega) mediante métodos estándares (Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, ed. Ausubel et al.). El clon final se verificó mediante el análisis de las secuencias de ADN. El plásmido se transfectó en células CHO deficientes en actividad de dihidrofolato reductasa (CHO-dhfr⁻) utilizando lipofectamina plus (Invitrogen). Se aislaron los clones bajo condiciones de dilución limitante y se identificaron a partir de las actividades en el ensayo de AMPc utilizando el ácido litocólico a modo de agonista. Se seleccionó una línea celular clonal que expresaba la actividad más elevada de AMPc y se identificó como proporcionando respuestas consistentemente buenas durante como mínimo 20 pases.

Ensayo de AMPc

Se sembraron células CHO-dhfr⁻ que expresaban receptores GPBAR1 humanos 17 a 24 horas antes del experimento, 50.000 células en cada pocillo de una placa negra de 96 pocillos con fondo plano transparente (Corning Costar n° 3904) en DMEM (Invitrogen n° 31331), complemento 1xHT con suero de feto bovino al 10%, y se incubaron con 5% de CO₂ y a 37°C en un incubador humidificado. Se intercambié el medio de crecimiento por tampón de bicarbonato de Krebs-Ringer con IBMX 1 mM y se incubaron a 30°C durante 30 min. Se añadieron compuestos hasta un volumen de ensayo final de 100 µl y se incubaron durante 30 min. a 30°C. Se detuvo el ensayo mediante la adición de 50 µl de reactivo de lisis (Tris, NaCl, Triton X100 al 1,5%, NP40 al 2,5%, NaN₃ al 10%) y 50 µl de soluciones de detección (mAb Alexa700 20 µM-AMPc 1:1 y rutenio-2-AHA 48 µM-AMPc) y se agitaron durante 2 h a temperatura ambiente. La transferencia de energía con resolución temporal se midió con un lector de TRF (Evotec Technologies GmbH, Hamburg, Alemania) dotado de un láser de ND:YAG como fuente de excitación. Se midió la placa dos veces con excitación a 355 nm y en la emisión con un retardo de 100 ns y una ventana de 100 ns, tiempo total de exposición: 10 s a 730 (anchura de banda: 30 nm) o 645 nm (anchura de banda: 75 nm), respectivamente. La señal medida a 730 nm requirió corrección para el fondo de rutenio, la excitación directa de Alexa y el control de tampón. Se calculó la señal de FRET de la manera siguiente: $FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645)$ con $P = Ru730-B730/Ru645-B645$, en donde T730 es el pocillo de ensayo medido a 730 nm, T645 es el pocillo de ensayo medido a 645 nm, B730 y B645 eran los controles de tampón a 730 nm y 645 nm, respectivamente. Se determinó el contenido de AMPc a partir de la función de una curva estándar de AMPc comprendida entre 10 µM y 0,13 nM.

Se determinaron los valores de EC₅₀ utilizando el análisis basado en la actividad (ID Business Solution, Limited). Los valores de EC₅₀ para un amplio abanico de ácidos biliares generados en este ensayo concordaban con los valores publicados en la literatura científica. Se sometió a ensayo la especificidad para GPBAR1 en células CHO no transfectadas en el ensayo indicado anteriormente.

Los compuestos según la fórmula I presentan una actividad en el ensayo anteriormente indicado (EC₅₀) preferentemente de entre 0,5 nM y 10 µM, más preferentemente de entre 0,5 nM y 1 µM, y todavía más preferentemente de entre 0,5 nM y 100 nM.

Por ejemplo, los compuestos siguientes mostraron los valores de EC₅₀ humanos siguientes en el ensayo de AMPc funcional indicado anteriormente:

Ejemplo	EC ₅₀ humano [µM]	Ejemplo	EC ₅₀ humano [µM]
1	0,080	8	0,033
2	1,56	9	0,061
3	0,956	10	0,060
4	0,031	11	0,052
5	0,148	12	0,527
6	0,090	13	0,179
7	0,006	14	0,648

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración entérica, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones de inyección o soluciones mediante infusión, o por vía tópica, por ejemplo en forma de pomadas, cremas o aceites. Resulta preferente la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de una manera que le resultará familiar a cualquier experto en la materia combinando los compuestos indicados de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una

forma de administración galénica conjuntamente con materiales portadores sólidos o líquidos terapéuticamente compatibles inertes no tóxicos adecuados y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

- 5 Son materiales portadores adecuados no sólo los materiales portadores inorgánicos, sino también materiales portadores orgánicos. De esta manera, puede utilizarse, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sales del mismo, a modo de portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son materiales portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, sin embargo, puede no requerirse ningún portador en el caso de las cápsulas de gelatina blanda).
- 10 Son materiales portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Son materiales portadores adecuados para soluciones para inyección, por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Son materiales portadores adecuados para los supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos. Son
- 15 materiales portadores adecuados para preparaciones tópicas, glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

20 Como adyuvantes farmacéuticos se consideran los habituales agentes estabilizadores, conservantes, humectantes y emulsionantes, agentes mejorantes de la consistencia, agentes mejorantes del sabor, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, solubilizadores, colorantes y agentes enmascaradores y antioxidantes.

25 La dosificación de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad que debe controlarse, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración y, evidentemente, se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se considera una dosis diaria de entre aproximadamente 1 y 1.000 mg, especialmente de entre aproximadamente 1 y 300 mg. Según la gravedad de la enfermedad y el perfil farmacocinético exacto, el compuesto podría administrarse con una o varias unidades de dosificación diarias, por ejemplo en 1 a 3 unidades de dosificación.

30 Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente entre aproximadamente 1 y 500 mg, preferentemente entre 1 y 100 mg, de un compuesto de fórmula I.

Los Ejemplos C1 a C5 a continuación ilustran composiciones típicas de la presente invención, aunque se proporcionan meramente a título representativo de la misma.

35 Ejemplo C1

Pueden prepararse tabletas recubiertas de película que contienen los ingredientes siguientes de una manera convencional:

Ingredientes	Por cada tableta	
Núcleo:		
Compuesto de fórmula I	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato sódico de almidón	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Capa de película:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol-6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

40 Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio y se comprime para formar núcleos de 120 o 350 mg, respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución/suspensión acuosa de la capa de película anteriormente indicada.

45 Ejemplo C2

Pueden prepararse cápsulas que contienen los ingredientes siguientes de una manera convencional:

Ingredientes	Por cada cápsula
Compuesto de fórmula I	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes y se mezclan y se utilizan para rellenar cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C3

5

Las soluciones para inyección pueden presentar la composición siguiente:

Compuesto de fórmula I	3,0 mg
Polietilenglicol-400	150,0 mg
Ácido acético	c.s. para pH 5,0
Agua para soluciones para inyección	a 1,0 ml

10

Se disolvió el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol-400 y agua para inyección (parte). Se ajustó el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajustó el volumen a 1,0 ml mediante la adición de la cantidad residual de agua. Se filtró la solución, se utilizó para rellenar viales utilizando una sobredosificación adecuada y se esterizaron.

Ejemplo C4

15

Pueden prepararse cápsulas de gelatina blanda que contienen los ingredientes siguientes de una manera convencional:

Contenido de las cápsulas	
Compuesto de fórmula I	5,0 mg
Cera amarilla	8,0 mg
Aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Aceite de soja	110,0 mg
Peso del contenido de las cápsulas	165,0 mg
Cápsulas de gelatina	
Gelatina	75,0 mg
Glicerol al 85%	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4 mg
Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

20

Se disolvió el ingrediente activo en una fusión caliente de los demás ingredientes y se utilizó la mezcla para rellenar cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se trataron siguiendo los procedimientos habituales.

Ejemplo C5

25

Pueden prepararse sobres que contienen los ingredientes siguientes de una manera convencional:

Compuesto de fórmula I	50,0 mg
Lactosa, polvos finos	1.015,0 mg
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1.400,0 mg
Carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K30	10,0 mg
Estearato de magnesio	10,0 mg
Aditivos saborizantes	1,0 mg

30

Se mezcló el ingrediente activo con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granuló con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcló el granulado con estearato de magnesio y los aditivos saborizantes y se utilizó para rellenar sobres.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la presente invención en mayor detalle. Sin embargo, no pretende limitar su alcance en modo alguno.

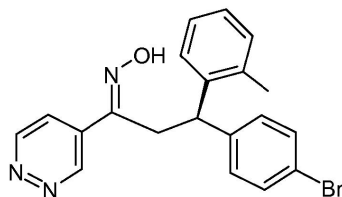
Ejemplos

Abreviaturas:

- 5 NR CAS = número de registro del Chemical Abstracts, IE = impacto electrónico, HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento, min = minutos, EM = espectro de masas, sat. = saturado, aq. = acuoso, THF = tetrahidrofurano.

Ejemplo 1

- 10 Oxima de (R,E)-3-(4-bromofenil)-1-(piridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona

Etapa 1: 3-(4-bromofenil)-2-cianoacrilato de (E)-etilo

- 15 A una solución de 4-bromobenzaldehído (106 g, 573 mmoles) en tolueno (1.000 ml) se añadió 2-cianoacetato de etilo (71,3 g, 630 mmoles) y piperidina (976 mg, 11,5 mmoles) y la solución marrón pálido clara se calentó bajo reflujo durante 5 h en un matraz de 4 cuellos dotado de una trampa de Dean-Stark, seguido de la agitación durante la noche a temperatura ambiente. Tras el enfriamiento, se evaporó la mezcla de reacción, se suspendió el residuo en heptano (500 ml), se homogeneizó en un baño de ultrasonidos durante 30 min., se agitó durante 20 min. a 50°C y después se recogió el precipitado mediante filtración. Lo anterior se disolvió en acetato de etilo (1.000 ml) y heptano (500 ml) y después se concentró lentamente a 50°C hasta un volumen de aproximadamente 300 ml de solvente. Dicha solución empezó a cristalizar al dejarse en reposo. Se recogió el precipitado (96 g) mediante filtración y se lavó con heptano/acetato de etilo 9:1 (300 ml). El licor madre se concentró a 50°C hasta iniciarse la cristalización. Se dejó que precipitase el producto durante 1 h a temperatura ambiente y después se recogió mediante filtración, produciendo una segunda cantidad de producto (44 g). Rendimiento total: 140 g (87%). Sólido amarillo pálido, EM: 299,1 [M+H]⁺.
- 20
- 25

Etapa 2: 3-(4-bromofenil)-2-ciano-3-o-tolilpropanoato de etilo

- 30 Una solución de 3-(4-bromofenil)-2-cianoacrilato de (E)-etilo (59,4 g, 212 mmoles) en tolueno (420 ml) se añadió durante 80 min. a una temperatura de entre 0°C y 5°C a una solución de cloruro de o-tolilmagnesio (1 M en tetrahidrofurano, 276 ml, 276 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 1½ h, después se vertió en agua helada y se dividió entre solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, produciendo el compuesto del título (84,6 g), que se utilizó directamente en la etapa siguiente. Aceite amarillo pálido, EM: 370,0 [M-H]⁻.
- 35

Etapa 3: ácido 3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoico

- 40 Se añadió ácido sulfúrico (940 g, 9,59 moles) durante 30 min. bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de 3-(4-bromofenil)-2-ciano-3-o-tolilpropanoato de etilo (200 g, 494 mmoles) en ácido acético (1,06 kg, 17,7 moles), manteniendo simultáneamente una temperatura interna inferior a 27°C, después se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 20 h. Tras enfriar a 40°C se añadió hielo (500 g) y acetato de etilo (1.500 ml), se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con agua, produciendo el compuesto del título (34,5 g). Se dividió el filtrado entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se almacenó el residuo en la nevera durante 1 h. A continuación, se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con ácido acético y heptano, proporcionando una segunda cantidad de producto (96,2 g). Rendimiento total: 130,7 g (83%). Sólido blanquecino, EM: 319,0 [M-H]⁻.
- 45

Etapa 4: 3-(4-bromo-fenil)-N-metoxi-N-metil-3-o-tolil-propionamida

- 50 A una suspensión de ácido 3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoico (125,5 g, 393 mmoles) en diclorometano (600 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (79,7 g, 491 mmoles) en partes durante 5 min. Tras cesar la producción de gas, se añadió hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (42,2 g, 432 mmoles) en partes durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 17 h a temperatura ambiente y después se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se cromatografió (SiO₂, heptano/acetato de etilo, 3:1) y el producto se trituró con heptano, produciendo el compuesto del título (127 g, 88%). Sólido blanco, EM: 362,1 [M+H]⁺.
- 55

60

Etapa 5: (R)-3-(4-bromo-fenil)-N-metoxi-N-metil-3-o-tolil-propionamida y (S)-3-(4-bromo-fenil)-N-metoxi-N-metil-3-o-tolil-propionamida

5 La separación de 3-(4-bromo-fenil)-N-metoxi-N-metil-3-o-tolil-propionamida (130 g) mediante HPLC quiral (Reprosil Chiral-NR, heptano/2-propanol, 80:20) rindió (R)-3-(4-bromo-fenil)-N-metoxi-N-metil-3-o-tolil-propionamida (60 g, 46%, aceite amarillo pálido, EM: 362,1 [M+H]⁺) y (S)-3-(4-bromo-fenil)-N-metoxi-N-metil-3-o-tolil-propionamida (57 g, 44%; aceite amarillo pálido, EM: 362,1 [M+H]⁺).

Etapa 6: (R)-3-(4-bromofenil)-1-(piridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona

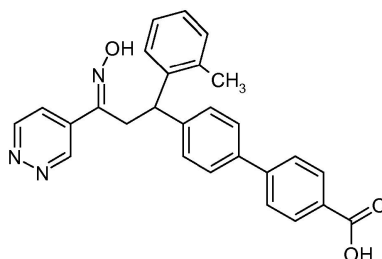
10 A una solución de piridazina (250 mg, 3,12 mmoles) y (R)-3-(4-bromofenil)-N-metoxi-N-metil-3-o-tolilpropanamida (1,81 g, 4,99 mmoles) en THF (10 ml) se añadió yoduro de cinc (996 mg, 3,12 mmoles). La suspensión se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C, después se añadió solución de triamida N''-(1,1-dimetiletil)-N,N;N''-tris[tris(dimetilamino)fosforanilidén]-fosforimídico ("base P4 de Schwesinger", 1 M en hexano, 4,68 ml, 4,68 mmoles). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente durante 16 h, después se dividió entre solución acuosa saturada de cloruro amónico y diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂; gradiente de heptano-acetato de etilo) produjo el compuesto del título (30 mg, 3%), mientras que se recuperó la mayor parte del material de partida (1,51 g, 83%). Goma amarillo pálido, EM: 381,1 [M+H]⁺.

Etapa 7: oxima de (R,E)-3-(4-bromofenil)-1-(piridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona

25 A un vial para microondas se añadió (R)-3-(4-bromofenil)-1-(piridazín-4-il)-3-O-tolilpropán-1-ona (30 mg, 79 mmoles), hidrogenocarbonato sódico (20 mg, 0,24 mmoles) e hidrocloreuro de hidroxilamina (16 mg, 0,24 mmoles) en etanol (1 ml) y agua (0,02 ml). El vial se tapó y se calentó a 120°C durante 10 min., después se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y se vertió en agua. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa al 25% de amonio, 95:5:0,25) proporcionó el compuesto del título (28 mg, 90%). Espuma blanca, EM: 396,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

Ácido (E)-4-(3-(hidroxiimino)-3-(piridazín-4-il)-1-o-tolilpropil)bifenil-4-carboxílico

Etapa 1: 2-oxo-2-(piridazín-4-il)etilfosfonato de dimetilo

40 A una solución de piridazín-4-carboxilato de metilo (1,00 g, 6,95 mmoles) y metilfosfonato de dimetilo (889 mg, 6,95 mmoles) en THF (20 ml) se añadió una solución 2 M de diisopropilamida de litio (2 M en THF/heptano/etilbenceno, 7,3 ml, 14,6 mmoles) entre -5°C y 0°C. A continuación, tras 5 min., la mezcla de reacción se desactivó cuidadosamente con solución acuosa 4 M de ácido clorhídrico para ajustar el pH a aproximadamente 6 y se diluyó con diclorometano. La capa acuosa se separó y se extrajo 2 veces con diclorometano. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía (SiO₂, gradiente de acetato de etilo a acetato de etilo/metanol, 9:1) proporcionó el compuesto del título (460 mg, 29%). Aceite rojo oscuro, EM: 231,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: (E)-3-(4-bromofenil)-1-(piridazín-4-il)prop-2-en-1-ona

50 A una solución de 2-oxo-2-(piridazín-4-il)etilfosfonato de dimetilo (1,83 g, 7,95 mmoles) en THF (18 ml) se añadió trietilamina (885 mg, 8,75 mmoles) y 4-bromobenzaldehído (1,49 g, 7,95 mmoles) a 0°C. Tras 6 h, la mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se recogió el compuesto del título mediante filtración (824 mg, 36%). La cromatografía del licor madre (SiO₂, acetato de etilo) produjo una segunda cantidad de producto (160 mg, 7%). Sólido amarillo pálido, EM: 288,9 [M+H]⁺.

Etapa 3: 3-(4-bromofenil)-1-(piridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona

A una suspensión de yoduro de cobre (I) (63,4 mg, 333 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió a 0°C solución de bromuro de o-tolilmagnesio (2 M en éter dietílico, 3,66 ml, 7,33 mmoles), proporcionando una suspensión marrón pálido. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 1½ h, después se añadió una solución de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(piridazín-4-il)prop-2-en-1-ona (963 mg, 3,3 mmoles) en THF (5,0 ml); a continuación, tras 1¾ h, la mezcla de reacción se dividió entre solución acuosa sat. de cloruro amónico y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂, gradiente de acetato de etilo/heptano, 1:1) proporcionó el compuesto del título (809 mg, 64%). Espuma amarillo pálido, EM: 381,1 [M+H]⁺.

10 Etapa 4: ácido 4'-(3-oxo-3-(piridazín-4-il)-1-o-tolilpropil)bifenil-4-carboxílico

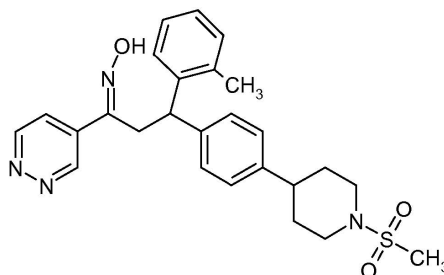
Se añadió agua (1 ml) y solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,39 ml, 0,78 mmoles) a temperatura ambiente a una solución desgasificada de 3-(4-bromofenil)-1-(piridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona (100 mg, 262 mmoles), ácido 4-boronobenzoico (53,8 mg, 315 mmoles) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (11 mg, 13 mmoles) en 1,4-dioxano (1,5 ml). Tras calentar a 80°C durante 4 h, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa sat. de cloruro amónico. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Tras la cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano/acetato de etilo 1:1 a acetato de etilo) se obtuvo el compuesto del título (33 mg, 30%). Sólido amarillo pálido, EM: 423,2 [M+H]⁺.

20 Etapa 5: ácido (E)-4'-(3-(hidroxiimino)-3-(piridazín-4-il)-1-o-tolilpropil)bifenil-4-carboxílico

Se produjo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1, etapa 7, a partir de ácido 4'-(3-oxo-3-(piridazín-4-il)-1-o-tolil-propil)bifenil-4-carboxílico. Goma marrón pálido, EM: 438,2 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 3**

Oxima de (E)-3-(4-(1-(metilsulfonyl)piperidín-4-il)fenil)-1-(piridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona



30 Etapa 1: 4-(4-(3-oxo-3-(piridazín-4-il)-1-o-tolilpropil)fenil)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución amarilla de 3-(4-bromofenil)-1-(piridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona (ejemplo 2, etapa 3; 180 mg, 472 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (4 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (9 mg, 47 mmoles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (17,3 mg, 23,6 mmoles) y solución de yoduro de (1-(terc-butoxicarbonil)piperidín-4-il)cinc (II) (0,5 M en N,N-dimetilacetamida, 1,9 ml, 0,95 mmoles; J. Org. Chem. 69:5120, 2004). La mezcla de reacción se calentó a 85°C; a continuación, tras 5 h, se añadió otra parte de yoduro de cobre (I) (9 mg, 47 mmoles), se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (17,3 mg, 23,6 mmoles); después, tras 1 h, la mezcla de reacción se dividió entre solución acuosa sat. de cloruro amónico y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se suspendió en acetato de etilo/heptano 1:1 y se separó el material insoluble mediante filtración. El filtrado se purificó mediante cromatografía (SiO₂, acetato de etilo/heptano, 1:1) proporcionando el compuesto del título (66 mg, 29%). Espuma naranja, EM: 486,4 [M+H]⁺.

45 Etapa 2: 3-(4-(1-(metilsulfonyl)piperidín-4-il)fenil)-1-(piridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona

A una solución de 4-(4-(3-oxo-3-(piridazín-4-il)-1-o-tolilpropil)fenil)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (66 mg, 136 mmoles) en etanol (1,5 ml) se añadió solución de ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 0,34 ml, 1,36 mmoles); después, tras 18 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, produciendo dihidrocloruro de 3-(4-(piperidín-4-il)fenil)-1-piridazín-4-il-3-o-tolil-propán-1-ona (63 mg, espuma marrón pálido, EM: 386,4 [M+H]⁺). Lo anterior se disolvió en diclorometano (2,5 ml); después, tras la adición de N,N-diisopropiletilamina (87,8 mg, 680 mmoles), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se trató con cloruro de metanosulfonylo (31,1 mg, 272 mmoles). Tras 30 min., la mezcla de reacción se dividió entre solución acuosa saturada de cloruro amónico y diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa al 25% de amonio, 95:5:0,25) proporcionó el compuesto del título (45 mg, 71%). Espuma amarillo pálido, EM: 464,2 [M+H]⁺.

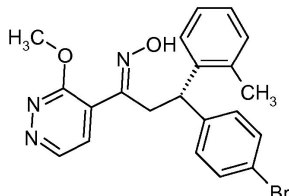
Etapa 4: oxima de (E)-3-(4-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)fenil)-1-(piridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona

Se produjo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1, etapa 7, a partir de 3-(4-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)fenil)-1-(piridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona. Espuma blanca, EM: 479,2 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 4

Oxima de (S,E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-metoxipiridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona



10

Etapa 1: (S)-3-(4-bromofenil)-1-(3-metoxipiridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona

A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,28 g, 9,09 mmoles) en THF (60 ml) se añadió n-butil-litio (1,6 M en hexano, 6,7 ml, 9,1 mmoles) a -30°C, después la solución se agitó a 0°C durante 45 min. Tras enfriar a -70°C, se añadió gota a gota una solución de 3-metoxipiridazina (1,00 g, 9,09 mmoles) en THF (6 ml), después se añadió una solución de (S)-3-(4-bromofenil)-N-metoxi-N-metil-3-o-tolilpropanamida (ejemplo 1, etapa 5; 823 mg, 2,27 mmoles) en THF (6 ml), manteniendo una temperatura tan próxima como resulte posible a -70°C. La mezcla se agitó durante 30 min. y se añadió solución acuosa sat. de cloruro amónico (30 ml). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (349 mg, 37%). Sólido rojo pálido, EM: 411,1 [M+H]⁺.

15

20

Etapa 2: oxima de (S,E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-metoxipiridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona

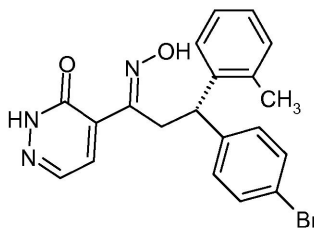
25

Se produjo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1, etapa 7, a partir de (S)-3-(4-bromofenil)piridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona. Sólido blanco, EM: 426,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

30

(S,E)-4-(3-(4-bromofenil)-1-(hidroxiimino)-3-o-tolilpropil)piridazín-3(2H)-ona



35

Etapa 1: (S)-4-(3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoil)piridazín-3(2H)-ona

A una solución de (S)-3-(4-bromofenil)-1-(3-metoxipiridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona (ejemplo 4, etapa 1; 312 mg, 759 mmoles) en 1,4-dioxano (9 ml) se añadió solución acuosa al 37% de ácido clorhídrico (1,27 ml, 15,2 mmoles) y la solución resultante se agitó en primer lugar a 60°C durante 3 h y después durante 2½ h a 80°C. Tras enfriar la mezcla de reacción, se vertió sobre agua helada y acetato de etilo, se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se ajustó el pH a 6,85 con solución acuosa 1 M de fosfato de potasio. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, produciendo el compuesto del título (327 mg, cuantitativo), que se utilizó directamente en la etapa siguiente. Espuma rojo pálido, EM: 397,1 [M+H]⁺.

40

Etapa 2: (S,E)-4-(3-(4-bromofenil)-1-(hidroxiimino)-3-o-tolilpropil)piridazín-3(2H)-ona

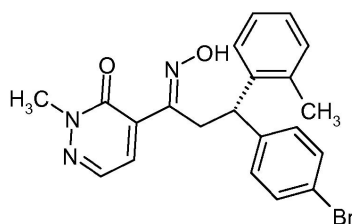
45

Se produjo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1, etapa 7, a partir de (S)-4-(3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoil)piridazín-3(2H)-ona. Sólido blanco, EM: 412,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

50

(S,E)-4-(3-(4-bromofenil)-1-(hidroxiimino)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona



Etapa 1: (S)-4-(3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona

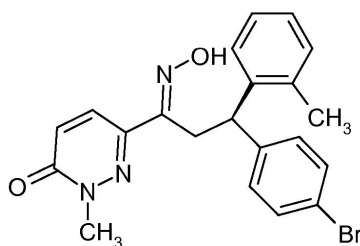
5 A una solución de (S)-4-(3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoil)piridazín-3(2H)-ona (293 mg, 679 μ moles) en N,N-dimetilacetamida (4 ml) se añadió yodometano (101 mg, 712 μ moles) seguido de carbonato de potasio (103 mg, 746 μ moles). Se agitó la mezcla de reacción durante 5½ h a temperatura ambiente y después se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano a heptano/acetato de etilo, 1:1) proporcionó el compuesto del título (251 mg, 90%). Sólido blanco, EM: 411,2 [M+H]⁺.

Etapa 2: (S,E)-4-(3-(4-bromofenil)-1-(hidroxiimino)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona

15 Se produjo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1, etapa 7, a partir de (S)-4-(3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona. Goma incolora, EM: 426,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

20 (R,E)-6-(3-(4-Bromofenil)-1-(hidroxiimino)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona



Etapa 1: 1-óxido de (R)-6-(3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoil)-3-metoxipiridazina

25 A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (4,21 g, 19,8 mmoles) en THF (130 ml) se añadió solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano, 12,4 ml, 19,8 mmoles) a -30°C, después la solución se agitó a 0°C durante 45 min. Tras enfriar a -70°C, se añadió gota a gota una solución de 3-metoxipiridazín-1-óxido (Chem. Pharm. Bull. 7:938, 1959; 2,50 g, 19,8 mmoles) en THF (13 ml), después se añadió una solución de (R)-3-(4-bromofenil)-N-metoxi-N-metil-3-o-tolilpropanamida (ejemplo 1, etapa 5; 1,80 g, 4,95 mmoles) en THF (13 ml), manteniendo una temperatura tan próxima como resulte posible a -70°C. La mezcla se agitó durante 30 min. y después se añadió solución acuosa sat. de cloruro amónico (30 ml). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (2,07 g, 98%). Espuma blanca, EM: 427,0 [M+H]⁺.

35 Etapa 2: (R)-6-(3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoil)piridazín-3(2H)-ona

40 Una mezcla de 1-óxido de (R)-6-(3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoil)-3-metoxipiridazina (679 mg, 1,59 mmoles) y tribromuro de fósforo (2,58 g, 9,53 mmoles) en acetato de etilo (15 ml) se agitó bajo reflujo durante 30 min., después, tras enfriar, se vertió en agua helada, se neutralizó con solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Tras la cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtuvo el compuesto del título (318 mg, 50%). Semisólido blanco, EM: 397,1 [M+H]⁺.

45 Etapa 3: (R)-6-(3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona

Se produjo el compuesto del título análogamente al ejemplo 6, etapa 1, a partir de (R)-6-(3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoil)piridazín-3(2H)-ona y yodometano. Espuma blanca, EM: 411,1 [M+H]⁺.

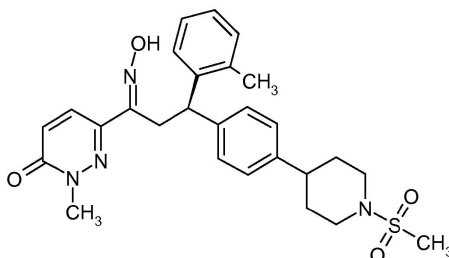
50 Etapa 4: (R,E)-6-(3-(4-bromofenil)-1-(hidroxiimino)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona

Se produjo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1, etapa 7, a partir de (R)-6-(3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona. Sólido blanco, EM: 426,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

5

(R,E)-6-(1-(hidroxiimino)-3-(4-(1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-(2H)-ona



10 Etapa 1: (R)-2-metil-6-(3-(4-(1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropanoil)piridazín-3(2H)-ona

Se produjo el compuesto del título análogamente al ejemplo 3, etapas 1 y 2. De esta manera, la reacción de (R)-6-(3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona (ejemplo 25, etapa 1) con yoduro de (1-(terc-butoxicarbonil)piperidín-4-il)cinc (II) produjo terc-butil-éster de ácido 4-{4-[(R)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-il)-3-oxo-1-o-tolil-propil]-fenil}-piperidín-1-carboxílico, condujo a (R)-2-metil-6-(3-(4-(piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropanoil)piridazín-3(2H)-ona. A continuación, dicho compuesto se hizo reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, proporcionando el compuesto del título. Sólido blanco, EM: 494,3 [M+H]⁺.

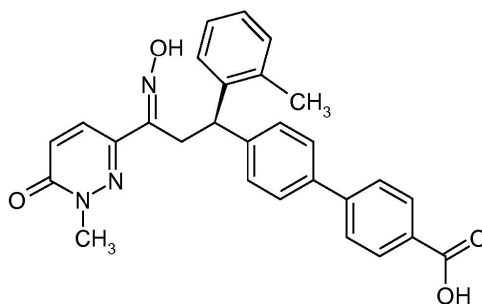
20 Etapa 2: (R,E)-6-(1-(hidroxiimino)-3-(4-(1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona

Se produjo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1, etapa 7, a partir de (R)-2-metil-6-(3-(4-(1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropanoil)piridazín-3(2H)-ona. Sólido blanco, EM: 509,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

25

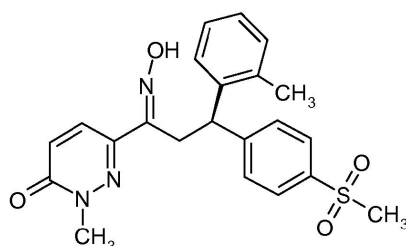
Ácido (R,E)-4'-(3-(hidroxiimino)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-il)-1-o-tolilpropil)bifenil-4-carboxílico



30 Se produjo el compuesto del título análogamente al ejemplo 2, etapa 4, a partir de (R,E)-6-(3-(4-bromofenil)-1-(hidroxiimino)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona (ejemplo 7). Sólido blanco, EM: 468,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

35 (R,E)-6-(1-(Hidroxiimino)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona



40 Etapa 1: (R)-6-(2-(2-(4-bromofenil)-2-O-toliletil)-1,3-dioxolán-2-il)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona

Una solución de (R)-6-(3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona (ejemplo 8, etapa 3; 235 mg, 571 mmoles) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (10,9 mg, 57,1 mmoles) en 2-etil-2-metil-1,3-dioxolano (2,33 g, 20,0 mmoles) se calentó durante 45 min. a 110°C y después se dividió entre solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) produjo el compuesto del título (42 mg, 16%). Semisólido blanco, EM: 455,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: (R)-2-metil-6-(2-(2-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-O-toliletil)-1,3-dioxolán-2-il)piridazín-3(2H)-ona

Se agrupó la L-prolina (7,5 mg, 65 mmoles) con dimetilsulfóxido (1 ml), después se añadió hidróxido sódico (2,6 mg, 65 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min., después se añadió (R)-6-(2-(2-(4-bromofenil)-2-o-toliletil)-1,3-dioxolán-2-il)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona (37 mg, 81 mmoles), metanosulfonato sódico (68 mg, 650 mmoles) y yoduro de cobre (I) (12,4 mg, 65 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 22 h y después se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) produjo el compuesto del título (10 mg, 27%). Semisólido blanco, EM: 455,2 [M+H]⁺.

Etapa 3: (R)-2-metil-6-(3-(4-metilsulfonil)fenil)-3-o-tolilpropanoil)piridazín-3(2H)-ona

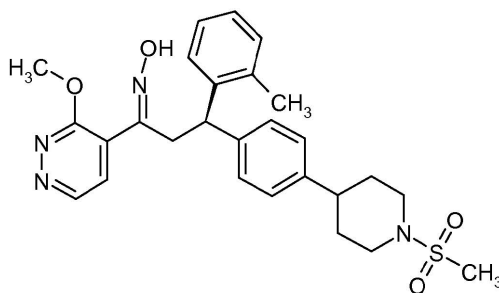
A una solución de (R)-2-metil-6-(2-(2-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-o-toliletil)-1,3-dioxolán-2-il)piridazín-3(2H)-ona (10 mg, 22 mmoles) en acetona (1 ml) se añadió bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) (1,4 mg, 5 mmoles, eq.: 0,25); después, tras 24 h a temperatura ambiente se añadió otra parte de bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) (6 mg, 22 mmoles) y tras 24 h, se evaporó la mezcla de reacción. La cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano/acetato de etilo 2:1 a acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (5 mg, 55%). Sólido blanco, EM: 411,2 [M+H]⁺.

Etapa 4: (R,E)-6-(1-(hidroxiimino)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona

Se produjo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1, etapa 7, a partir de (R)-2-metil-6-(3-(4-(1-(metilsulfonil)fenil)-3-o-tolilpropanoil)piridazín-3(2H)-ona. Goma incolora, EM: 426,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

Oxima de (R,E)-1-(3-metoxipiridazín-4-il)-3-(4-(1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropán-1-ona



Etapa 1: 4-(4-(3-(metoxi(metil)amino)-3-oxo-1-o-tolilpropil)fenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

Se produjo el compuesto del título análogamente al ejemplo 3, etapa 1, a partir de (R)-3-(4-bromofenil)-N-metoxi-N-metil-3-o-tolilpropanamida (ejemplos 1 y 2, etapa 5) y yoduro de (1-(terc-butoxicarbonil)piperidín-4-il)cinc (II). Goma marrón, EM: 489,4 [M+Na]⁺.

Etapa 2: 4-(4-(3-(metoxipiridazín-4-il)-3-oxo-1-o-tolilpropil)fenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

Se produjo el compuesto del título análogamente al ejemplo 4, etapa 1, a partir de 4-(4-(3-(metoxi(metil)amino)-3-oxo-1-o-tolilpropil)fenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Goma naranja, EM: 516,5 [M+H]⁺.

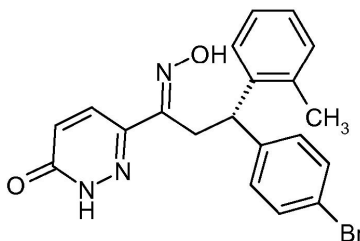
Etapa 3: (R)-1-(3-metoxipiridazín-4-il)-3-(4-(piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropán-1-ona

A una solución de 4-(4-(3-(3-metoxipiridazín-4-il)-3-oxo-1-o-tolilpropil)fenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (118 mg, 195 mmoles) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió solución acuosa al 37% de ácido clorhídrico (0,32 ml, 3,9 mmoles); después, tras 30 min. la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa al 25% de amonio, 90:10:0,25) proporcionó el compuesto del título (64 mg, 79%). Goma naranja, EM: 416,2 [M+H]⁺.

(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropanoil)piridazín-3(2H)-ona. Sólido blanco, EM: 509,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

5 (S,E)-6-(3-(4-Bromofenil)-1-(hidroxiimino)-3-o-tolilpropil)piridazín-3(2H)-ona



Etapa 1: 1-óxido de (S)-6-(3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoil)-3-metoxipiridazina

10 Se produjo el compuesto del título análogamente al ejemplo 7, etapa 1, a partir de (S)-3-(4-bromofenil)-N-metoxi-N-metil-3-o-tolilpropanamida (ejemplo 1, etapa 5) y 1-óxido de 3-metoxipiridazina. Espuma blanca, EM: 427,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: (S)-3-(4-bromofenil)-1-(6-metoxipiridazín-3-il)-3-o-tolilpropán-1-ona

15 Se añadió agua (0,2 ml) a una suspensión de cloruro de molibdeno (V) (160 mg, 0,56 mmoles) en THF (1 ml) y después, tras 5 min., se añadió en partes polvo de cinc (60 mg, 0,92 mmoles), seguido de 1-óxido de (S)-6-(3-(4-bromofenil)-3-o-tolil-propanoil)-3-metoxipiridazina (100 mg, 0,23 mmoles). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 90 min. y después se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. La cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (36 mg, 38%). Goma incolora, EM: 411,2 [M+H]⁺.

Etapa 3: (S)-6-(3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoil)piridazín-3(2H)-ona

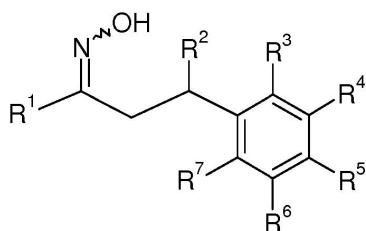
25 Se produjo el compuesto del título análogamente al ejemplo 12, etapa 1, a partir de (S)-3-(4-bromofenil)-1-(6-metoxipiridazín-3-il)-3-o-tolilpropán-1-ona. Sólido blanco, EM: 397,1 [M+H]⁺.

Etapa 4: (S,E)-6-(3-(4-bromofenil)-1-(hidroxiimino)-3-o-tolilpropil)piridazín-3(2H)-ona

30 Se produjo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1, etapa 7, a partir de (S)-6-(3-(4-bromofenil)-3-o-tolilpropanoil)piridazín-3(2H)-ona. Sólido blanco, EM: 412,1 [M+H]⁺.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula:



en la que:

R¹ es heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste de piridazín-4-ilo, 3-oxo-2,3-dihidropiridazín-4-ilo y 6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-ilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇,

R² se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y alquilsulfonilo C₁₋₇, y heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇ u oxo,

R³ y R⁷ se seleccionan, independientemente uno de otro, de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₇, y

R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, ciano, ciano-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, alqueno C₁₋₇, alquino C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, hidroxialqueno C₃₋₇, hidroxialquino C₃₋₇, hidroxil-C₁₋₇-alcoxi, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alqueno C₃₋₇, carboxil-alquino C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, tetrazolilo, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₇, alquilsulfonilo C₁₋₇, alquil C₁₋₇-sulfonilamino, cicloalquil C₃₋₇-sulfonilamino, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₇)-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₇)-aminosulfonilo, heterocicilosulfonilo, alquilamino C₁₋₇, di-(alquil C₁₋₇)-amino, alcoxi C₁₋₇-alquilamino C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquil C₁₋₇-alquilamino, alcoxi C₁₋₇-halógeno-alquilamino C₁₋₇, hidroxialquil C₁₋₇-alquilamino C₁₋₇, un aminoácido unido mediante el grupo amino del aminoácido, cicloalquilamino C₃₋₇, en el que cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇ o carboxilo, carboxilo-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carboxilo C₁₋₇-alquil-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo, alcoxycarbonil C₁₋₇-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-sulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, halógeno-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxialquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxialquil C₁₋₇-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, halógeno-hidroxialquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₇-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, cicloalquil C₃₋₇-aminocarbonilo, en el que cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇ o carboxilo, heterocicli-aminocarbonilo, en el que heterocicli-aminocarbonilo no está sustituido o está sustituido con alquilo C₁₋₇ u oxo, heterocicli-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, en el que heterocicli-aminocarbonilo no está sustituido o está sustituido con alquilo C₁₋₇ u oxo, hidroxialquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquilo C₁₋₇, di-(alcoxi C₁₋₇-carbonil)-alquilo C₁₋₇, alquil C₁₋₇-carbonilo-amino-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-carbonilo-amino, carboxilo-alquil C₁₋₇-carbonilo-amino, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carbonilo-amino, cicloalquilo C₃₋₇, en el que cicloalquilo C₃₋₇ está no sustituido o sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇ o carboxilo, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, en el que cicloalquilo C₁₋₇ no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, hidroxil-alquilo C₁₋₇ o carboxilo, heterocicli-aminocarbonilo, estando dicho heterocicli-aminocarbonilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, oxo, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₇-carbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo o hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, estando dicho heterocicli-aminocarbonilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, oxo, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇ o alquil C₁₋₇-sulfonilo, heteroarilo, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidropirano, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇-carbonilo, fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno o carboxilo, y fenilo, encontrándose dicho fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxil-alquilo C₁₋₇, ciano, ciano-alquilo C₁₋₇, amino, alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, tetrazolilo, carboxil-alquil C₁₋₇-carbonilo-amino, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carbonilamino, alquil C₁₋₇-sulfonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C₁₋₇-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₇)-aminosulfonilo, heterocicli-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carbonilamino-alquil C₁₋₇-sulfonilo, fenil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, tetrazolil-aminocarbonilo, tetrazolil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo y carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que R¹ es piridazín-4-ilo, encontrándose dicho

piridazín-4-ilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇.

- 5 3. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que R¹ es 6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-ilo, encontrándose dicho 6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-ilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇.
- 10 4. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que R¹ es 3-oxo-2,3-dihidropiridazín-4-ilo, encontrándose dicho 3-oxo-2,3-dihidropiridazín-4-ilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇.
- 15 5. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que R² es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y alquil C₁₋₇-sulfonilo.
- 20 6. Compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R² es 2-metilfenilo.
7. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R³ y R⁷ son hidrógenos.
8. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que R⁵ se seleccionan de entre el grupo que consiste de halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, ciano, ciano-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₁₋₇, alquinilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, hidroxialquenilo C₃₋₇, hidroxialquinilo C₃₋₇, hidroxilo-C₁₋₇-alcoxi, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alquenilo C₃₋₇, carboxil-alquinilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, tetrazolilo, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₇, alquilsulfonilo C₁₋₇, alquil C₁₋₇-sulfonilamino, cicloalquil C₃₋₇-sulfonilamino, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₇)-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₇)-aminosulfonilo, heterocicilosulfonilo, alquilamino C₁₋₇, di-(alquil C₁₋₇)-amino, alcoxi C₁₋₇-alquilamino C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquil C₁₋₇-alquilamino, alcoxi C₁₋₇-halógeno-alquilamino C₁₋₇, hidroxialquil C₁₋₇-alquilamino C₁₋₇, un aminoácido unido mediante el grupo amino del aminoácido, cicloalquilamino C₃₋₇, en el que cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇ o carboxilo, carboxilo-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carboxilo C₁₋₇-alquil-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo, alcoxycarbonil C₁₋₇-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-sulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, halógeno-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxialquil C₁₋₇-aminocarbonilo, hidroxialquil C₁₋₇-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, halógeno-hidroxialquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₇-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, cicloalquil C₃₋₇-aminocarbonilo, en el que cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇ o carboxilo, heterocicilil-aminocarbonilo, en el que heterocicililo no está sustituido o está sustituido con alquilo C₁₋₇ u oxo, heterocicilil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, en el que heterocicililo no está sustituido o está sustituido con alquilo C₁₋₇ u oxo, hidroxialquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquilo C₁₋₇, di-(alcoxi C₁₋₇-carbonil)-alquilo C₁₋₇, alquil C₁₋₇-carboniloamino-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-carboniloamino, carboxilo-alquil C₁₋₇-carboniloamino, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carboniloamino, cicloalquil C₃₋₇, en el que cicloalquilo C₃₋₇ está no sustituido o sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇ o carboxilo, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, en el que cicloalquilo C₁₋₇ no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₇ o carboxilo, heterocicililo, estando dicho heterocicililo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, oxo, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₇-carbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo o hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, heterocicililocarbonilo, estando dicho heterocicililo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, oxo, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇ o alquil C₁₋₇-sulfonilo, heteroarilo, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidropiridazín, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇-carbonilo, fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno o carboxilo, y fenilo, encontrándose dicho fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₇, ciano, ciano-alquilo C₁₋₇, amino, alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, tetrazolilo, carboxil-alquil C₁₋₇-carboniloamino, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carbonilamino, alquil C₁₋₇-sulfonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C₁₋₇-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₇)-aminosulfonilo, heterocicililsulfonilo, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carbonilamino-alquil C₁₋₇-sulfonilo, fenil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, tetrazolil-aminocarbonilo, tetrazolil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo y carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, y R⁴ y R⁶ son hidrógenos.
9. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste de halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, ciano, ciano-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₃₋₇, alquinilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₇, hidroxilo-alquenilo C₃₋₇, hidroxilo-alquinilo C₃₋₇, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alquenilo C₃₋₇, carboxil-alquinilo C₁₋₇, alquil C₁₋₇-sulfonilo, heterocicililo, encontrándose dicho heterocicililo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxilo,

5 hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, oxo, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₇-carbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo o hidroxisulfonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo y fenilo, encontrándose dicho fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₇, ciano, ciano-alquilo C₁₋₇, amino, alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonilo, tetrazolilo, carboxil-alquil C₁₋₇-carbonilamino, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carbonilamino, alquil C₁₋₇-sulfonilo, alquil C₁₋₇-sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C₁₋₇-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₇)-aminosulfonilo, heterocicilsulfonilo, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₇-carbonil-alquil C₁₋₇-carbonilamino-alquil C₁₋₇-sulfonilo, fenil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, tetrazolil-aminocarbonilo, tetrazolil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo y carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo, y R⁴ y R⁶ son hidrógenos.

10. 10. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que R⁵ se seleccionan de entre el grupo que consiste de halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alqueno C₁₋₇, carboxil-alquino C₁₋₇, alquil C₁₋₇-sulfonilo, heterocicilo, encontrándose dicho heterocicilo no sustituido o sustituido con carboxilo o alquilsulfonilo C₁₋₇, y fenilo, encontrándose dicho fenilo no sustituido o sustituido con carboxilo, y R⁴ y R⁶ son hidrógenos.

11. 11. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste de:

20 oxima de (R,E)-3-(4-bromofenil)-1-(piridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona, ácido (E)-4'-(3-(hidroxiimino)-3-(piridazín-4-il)-1-o-tolilpropil)bifenil-4-carboxílico, oxima de (E)-3-(4-(1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-1-(piridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona ,
 25 oxima(S,E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-metoxipiridazín-4-il)-3-o-tolilpropán-1-ona , (S,E)-4-(3-(4-bromofenil)-1-(hidroxiimino)-3-o-tolilpropil)piridazín-3(2H)-ona, (S,E)-4-(3-(4-bromofenil)-1-(hidroxiimino)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona, (R,E)-6-(3-(4-bromofenil)-1-(hidroxiimino)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona, (R,E)-6-(1-(hidroxiimino)-3-(4-(1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona,
 30 ácido (R,E)-4'-(3-(hidroxiimino)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-il)-1-o-tolilpropil)bifenil-4-carboxílico, (R,E)-6-(1-(hidroxiimino)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona, oxima de (R,E)-1-(3-metoxipiridazín-4-il)-3-(4-(1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropán-1-ona , (R,E)-4-(1-(hidroxiimino)-3-(4-(1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropil)piridazín-3(2H)-ona, (R,E)-4-(1-(hidroxiimino)-3-(4-(1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)fenil)-3-o-tolilpropil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona,
 35 (S,E)-6-(3-(4-bromofenil)-1-(hidroxiimino)-3-o-tolilpropil)piridazín-3(2H)-ona,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. 12. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la utilización como sustancias terapéuticamente activas.

13. 13. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la utilización como sustancias terapéuticamente activas que están asociadas a la modulación de la actividad de GPBAR1.

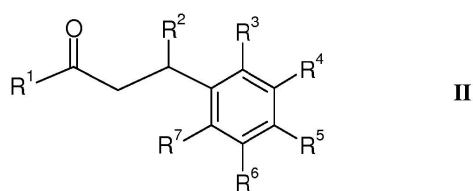
14. 14. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la utilización en el tratamiento de la diabetes, en particular la diabetes de tipo 2, la diabetes gestacional, la glucosa en ayuno alterada, la tolerancia alterada a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la obesidad, el síndrome metabólico, la isquemia, el infarto de miocardio, la retinopatía, la restenosis vascular, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la dislipemia o la hiperlipemia, los trastornos de los lípidos, tales como un nivel bajo de HDL-colesterol o un nivel elevado de LDL-colesterol, la presión sanguínea elevada, la angina de pecho, las enfermedades arteriales coronarias, la aterosclerosis, la hipertrofia cardíaca, la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la soriasis, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, los trastornos asociados a la nutrición parenteral, especialmente durante el síndrome del intestino delgado, el síndrome del intestino irritable (SII), las enfermedades alérgicas, el hígado graso (por ejemplo la enfermedad del hígado graso no alcohólica, EHGNA), la fibrosis hepática (por ejemplo la esteatohepatitis no alcohólica, EHNA), la colangitis esclerosante primaria (CEP), la cirrosis hepática, la cirrosis biliar primaria (CBP), la colestasis hepática, la fibrosis renal, la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la esquizofrenia y las alteraciones cognitivas.

15. 15. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

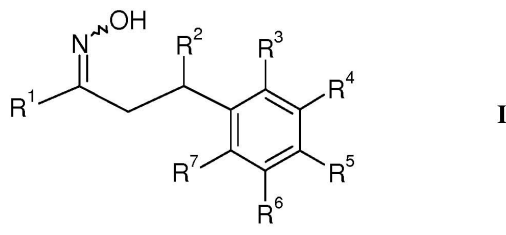
16. 16. Utilización de compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades que están asociadas a la modulación de la actividad de GPBAR1, en particular para el tratamiento de la diabetes, en particular la diabetes de tipo 2, la diabetes

gestacional, la glucosa en ayuno alterada, la tolerancia alterada a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la obesidad, el síndrome metabólico, la isquemia, el infarto de miocardio, la retinopatía, la restenosis vascular, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la dislipemia o la hiperlipemia, los trastornos de los lípidos, tales como un nivel bajo de HDL-colesterol o un nivel elevado de LDL-colesterol, la presión sanguínea elevada, la angina de pecho, las enfermedades arteriales coronarias, la aterosclerosis, la hipertrofia cardíaca, la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la soriasis, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, los trastornos asociados a la nutrición parenteral, especialmente durante el síndrome del intestino delgado, el síndrome del intestino irritable (SII), las enfermedades alérgicas, el hígado graso (por ejemplo la enfermedad del hígado graso no alcohólica, EHGNA), la fibrosis hepática (por ejemplo la esteatohepatitis no alcohólica, EHNA), la colangitis esclerosante primaria (CEP), la cirrosis hepática, la cirrosis biliar primaria (CBP), la colestasis hepática, la fibrosis renal, la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la esquizofrenia y las alteraciones cognitivas.

- 5
- 10
- 15
17. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I según se define en la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento la reacción de una cetona de fórmula II:



- 20
- en la que R¹ a R⁷ son tal como se define en la reivindicación 1, con hidroclicloruro de hidroxilamina en presencia de una base con el fin de obtener un compuesto de fórmula I:



- 25
- en la que R¹ a R⁷ son tal como se define en la reivindicación 1 y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable.