

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 769**

51 Int. Cl.:

**C07D 237/20** (2006.01)

**C07D 237/24** (2006.01)

**A61K 31/501** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2004 E 10184939 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2316827**

54 Título: **Derivados de piperazina y su uso como agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

**30.07.2003 US 491095 P 23.02.2004 US 546898 P**

**23.02.2004 US 546934 P 23.02.2004 US 546815 P**

**23.02.2004 US 546820 P 23.02.2004 US 546786 P**

**16.03.2004 US 553403 P 16.03.2004 US 553446 P**

**16.03.2004 US 553491 P 16.03.2004 US 553416 P**

**16.03.2004 US 553404 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.05.2016**

73 Titular/es:

**XENON PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)**

**3650 Gilmore Way**

**Burnaby, BC V5G 4W8, CA**

72 Inventor/es:

**ABREO, MELWYN;**

**CHAFEV, MIKHAIL;**

**CHAKKA, NAGASREE;**

**CHOWDHURY, SULTAN;**

**FU, JIAN-MIN;**

**GSCHWEND, HEINZ W.;**

**HOLLADAY, MARK W.;**

**HOU, DUANJIE;**

**KAMBOJ, RAJENDER;**

**KODUMURU, VISHNUMURTHY;**

**LI, WENBAO;**

**LIU, SHIFENG;**

**RAINA, VANDNA;**

**SUN, SENGEN;**

**SUN, SHAOYI;**

**SVIRIDOV, SERGUEI;**

**TU, CHI;**

**WINTHER, MICHAEL D. y**

**ZHANG, ZAIHUI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 568 769 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de piperazina y su uso como agentes terapéuticos

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere en general al campo de los inhibidores de la estearoil-CoA desaturasa, tales como derivados de piperazina, y a usos de dichos compuestos en el tratamiento y/o prevención de diferentes enfermedades humanas, incluyendo las mediadas por las enzimas estearoil-CoA desaturasa (SCD), preferiblemente SCD1, en especial enfermedades relacionadas con niveles de lípidos elevados, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico.

**Antecedentes de la invención**

10 Las enzimas acil desaturasas catalizan la formación de dobles enlaces en ácidos grasos derivados de fuentes de la dieta o de la síntesis nueva en el hígado. Los mamíferos sintetizan al menos tres desaturasas de ácidos grasos de diferente especificidad de longitud de cadena, que catalizan la adición de dobles enlaces en las posiciones delta-9, delta-6 y delta-5. Las estearoil-CoA desaturasas (SCD) introducen un doble enlace en la posición C9-C10 de los ácidos grasos saturados. Los sustratos preferidos son palmitoil-CoA (16:0) y estearoil-CoA (18:0), que se convierten  
15 en palmitoleoil-CoA (16:1) y oleoil-CoA (18:1), respectivamente. Los ácidos grasos monoinsaturados resultantes son sustratos para la incorporación en fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterol.

Se ha clonado una serie de genes SCD de mamífero. Por ejemplo, se han clonado dos genes de rata (SCD1, SCD2) y se han aislado cuatro genes SCD de ratón (SCD1, 2, 3 y 4). Aunque la función bioquímica básica de la SCD se conoce en ratas y ratones desde 1970 (Jeffcoat, R. et al., Elsevier Science (1984), Vol. 4, pág. 85-112; de Antuano, R.J., *Lipids* (1993), Vol. 28, No. 4, pág. 285-290), solo recientemente se ha implicado directamente en procesos de enfermedades humanas.  
20

Se ha caracterizado un solo gen SCD, SCD1, en seres humanos. SCD1 se describe en Brownlie et al, solicitud de patente publicada PCT, WO 01/62954, cuya descripción se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad. Recientemente se ha identificado una segunda isoforma de SCD humana, y debido a que lleva poca homología de secuencia respecto a las isoformas de ratón o rata alternas, se ha llamado SCD5 humano o hSCD5 (solicitud de patente publicada PCT, WO 02/26944, incorporada en la presente memoria por referencia en su totalidad).  
25

Hasta la fecha, no se conocen compuestos tipo fármacos, moléculas pequeñas, que inhiban o modulen específicamente la actividad de la SCD. Históricamente, se han usado algunos hidrocarburos de cadena larga para estudiar la actividad de la SCD. Los ejemplos conocidos incluyen *trans*-ácidos grasos, ácidos grasos ciclopropenoides y algunos isómeros de ácido linoleico conjugado. Específicamente, se cree que el ácido linoleico conjugado *cis*-12, *trans*-10, inhibe la actividad enzimática de la SCD y reduce la abundancia de ARNm de SCD1, mientras que el ácido linoleico conjugado *cis*-9, *trans*-11 no lo hace. Los ácidos grasos ciclopropenoides, tales como los encontrados en semillas de *Sterculia* y algodón, también se sabe que inhiben la actividad de la SCD. Por ejemplo, el ácido estercúlico (ácido 8-(2-octilciclopropenil)octanoico) y el ácido malvático (ácido 7-(2-octilciclopropenil)heptanoico) son derivados C18 y C16 de los ácidos grasos de esterculoilo y malvaloilo, respectivamente, que tienen anillos de ciclopropeno en su posición C9-C10. Se cree que estos agentes inhiben la actividad enzimática de la SCD por interacción directa con la enzima, inhibiendo así la desaturación en delta-9. Otros agentes que pueden inhibir la actividad de la SCD incluyen *trans*-ácidos grasos, tales como el ácido 9-*trans*-esteárico (llamado también ácido 8-noniltiooctanoico) y otros ácidos grasos con resto sulfoxi.  
30  
35  
40

Estos moduladores conocidos de la actividad de la delta-9 desaturasa no son útiles para tratar las enfermedades y trastornos relacionados con la actividad biológica de SCD1. Ninguno de los compuestos inhibidores de SCD conocidos son selectivos para SCD o las delta-9 desaturasas, puesto que también inhiben otras desaturasas y enzimas. Los *trans*-ácidos grasos, ácidos linoleicos conjugados y ácidos grasos de ciclopropeno (ácido malvático y ácido estercúlico) no son ni útiles en dosis fisiológicamente razonables, ni son inhibidores específicos de la actividad biológica de SCD1, sino que más bien demuestran inhibición cruzada de otras desaturasas, en particular las desaturasas delta-5 y delta-6 por los ácidos grasos de ciclopropeno.  
45

La ausencia de moléculas pequeñas inhibitoras de la actividad enzimática de la SCD es una decepción científica y médica importante porque las pruebas ahora están convenciendo de que la actividad de la SCD está directamente implicada en procesos patológicos humanos comunes. Véase, p. ej., Attie, A.D. et al., "Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia", *J. Lipid Res.* (2002), Vol. 43, No. 11, pág. 1899-907; Cohen, P. et al., "Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss", *Science* (2002), Vol. 297, No. 5579, pág. 240-3, Ntambi, J. M. et al., "Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity", *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* (2002), Vol. 99, No. 7, pág. 11482-6.  
50

55 La presente invención resuelve este problema presentando nuevas clases de compuestos que son útiles en la modulación de la actividad de la SCD y regulación de los niveles de lípidos, en especial niveles de lípidos en el plasma, y que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por la SCD tales como enfermedades

relacionadas con la dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos, en especial enfermedades relacionadas con niveles elevados de lípidos, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, síndrome metabólico. El problema de la presente invención se resuelve sobre la base de las reivindicaciones 1 a 16.

**Bibliografía relacionada**

- 5 La patente de EE.UU. nº 6.677.452 describe nuevos compuestos derivados de piridina-carboxamida o sulfonamida. Las solicitudes de patente publicadas PCT, WO 03/075929, WO 03/076400 y WO 03/076401, describen compuestos que tienen actividad enzimática inhibidora de la histona desacetilasa.

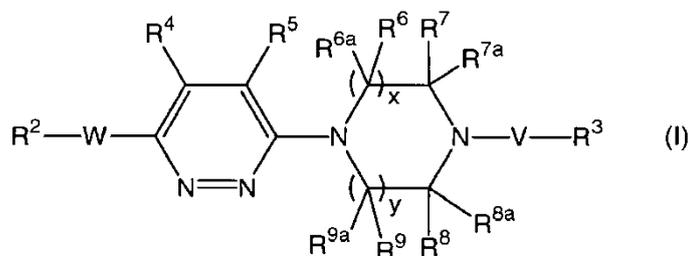
El documento WO 02/10154 describe amidas heterocíclicas sustituidas como inhibidores del factor Xa para usar en la inhibición de la coagulación.

- 10 El documento WO 01/62954 describe compuestos capaces de modular la actividad de la SCD.

**Breve resumen de la invención**

La presente invención proporciona derivados de piridazina que modulan la actividad de la esteroil-CoA desaturasa. También están abarcados dichos derivados para usar en métodos para modular la actividad de la esteroil-CoA desaturasa y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados.

- 15 Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (I):



en donde:

x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3, con la condición de que x e y no son ambos 1;

W es -C(O)N(R<sup>1</sup>)-; -C(O)N[C(O)R<sup>1a</sup>]-, -N(R<sup>1</sup>)C(O)N(R<sup>1</sup>)- o -N(R<sup>1</sup>)C(O)-;

- 20 V es -C(O)-, -C(S)- o -C(R<sup>10</sup>)H;

cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, metilo o trifluorometilo; y alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxilo;

- 25 R<sup>1a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxilquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;

- 30 o R<sup>2</sup> es una estructura de múltiples anillos que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub> y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y donde algunos o todos los anillos pueden estar condensados entre sí;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxilquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;

- 35 o R<sup>3</sup> es una estructura de múltiples anillos que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub> y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y donde algunos o todos los anillos pueden estar condensados entre sí;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>;

- 40 R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

o R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> juntos, o R<sup>7</sup> y R<sup>7a</sup> juntos, o R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> juntos, o R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> juntos son un grupo oxo, con la condición de que

cuando V es -C(O)-, R<sup>7</sup> y R<sup>7a</sup> juntos, o R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> juntos no forman un grupo oxo, mientras que el resto de R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>9</sup>, y R<sup>9a</sup> se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

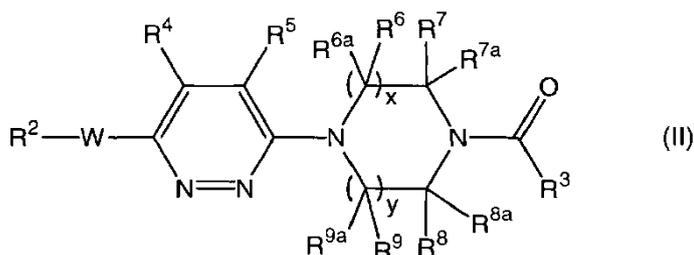
o uno de R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>7a</sup> junto con uno de R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> forman un puente alquileo, mientras que el resto de R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

5 R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y

cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (II):



10

en donde:

x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3, con la condición de que x e y no son ambos 1;

W se selecciona de -C(O)N(R<sup>1</sup>)- y -N(R<sup>1</sup>)C(O)-;

15

cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, metilo o trifluorometilo; y alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxi;

20

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo C<sub>13</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclialquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;

o R<sup>2</sup> es una estructura de múltiples anillos que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub> y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, donde algunos o todos los anillos pueden estar condensados entre sí;

25

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxialquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclialquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;

o R<sup>3</sup> es una estructura de múltiples anillos que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub> y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y donde algunos o todos los anillos pueden estar condensados entre sí;

30

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

o R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> juntos, o R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> juntos son un grupo oxo, mientras que el resto de R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

35

o uno de R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>7a</sup> junto con uno de R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> forman un puente alquileo, mientras que el resto de R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de los mismos.

40

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto para usar en métodos de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la SCD en un mamífero, preferiblemente un ser humano, en donde los métodos comprenden administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención como se ha expuesto antes.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos o composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de una enfermedad o afección relacionada con la actividad biológica de la SCD, tal como las enfermedades englobadas por los trastornos cardiovasculares y/o síndrome metabólico (incluyendo dislipidemia, resistencia a la insulina y obesidad).

5 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto para usar en métodos de prevención o tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con los niveles de lípidos, tales como niveles de lípidos en el plasma, en especial niveles de triglicéridos o colesterol, en un paciente que padece dichos niveles elevados, que comprenden administrar a dicho paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de una composición como se describe en la presente memoria. La presente invención también se refiere a nuevos compuestos que tienen la  
10 capacidad terapéutica de reducir los niveles de lípidos en un animal, en especial los niveles de triglicéridos y colesterol.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención como se ha expuesto antes, y excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz para modular el nivel de triglicéridos, o para tratar enfermedades relacionadas con la dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos, cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un paciente humano. En una realización de dicha composición, el paciente tiene un nivel de lípidos elevado, tal como triglicéridos y colesterol elevados en el plasma, antes de la administración de dicho compuesto y dicho compuesto está presente en una cantidad eficaz para reducir  
15 dicho nivel de lípidos.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar un paciente de, o proteger a un paciente de desarrollar, una enfermedad o afección mediada por la esteroil-CoA desaturasa (SCD), cuyos métodos comprenden administrar a un paciente que sufre dicha enfermedad o afección, o con riesgo de desarrollar dicha enfermedad o afección, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la actividad de la SCD en un paciente cuando se le administra la misma.  
25

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar una variedad de enfermedades que implican el metabolismo de lípidos usando compuestos identificados por los métodos descritos en la presente memoria. De acuerdo con esto, se describe en la presente memoria una variedad de compuestos que tienen dicha actividad, basándose en un ensayo de cribado para la identificación, de una biblioteca de compuestos de ensayo, de un agente terapéutico que modula la actividad de dicha SCD y es útil para tratar un trastorno o afección humana relacionada con los niveles en el suero de lípidos, tales como triglicéridos, VLDL, HDL, LDL, y/o colesterol total.  
30

### Descripción detallada de la invención

#### Definiciones

Algunos grupos químicos nombrados en la presente memoria van seguidos por una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que se encuentran en el grupo químico indicado. Por ejemplo, alquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> describe un grupo alquilo, como se define más adelante, que tiene de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> describe un grupo cicloalquilo, como se define más adelante, que tiene de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de átomos de carbono en la notación abreviada no incluye los carbonos que puedan existir en sustituyentes del grupo descrito.  
35

Por consiguiente, como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas, salvo que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Metoxi" se refiere al radical -OCH<sub>3</sub>.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Nitro" se refiere al radical -NO<sub>2</sub>.

45 "Trifluorometilo" se refiere al radical -CF<sub>3</sub>.

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, p. ej., metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo). Salvo que se especifique otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halógeno, halogenoalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, -OR<sup>14</sup>, -OC(O)-R<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>14</sup>, -C(O)OR<sup>14</sup>, -C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>,  
50

- 5  $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$  (donde t es de 1 a 2),  $-S(O)_tOR^{16}$  (donde t es de 1 a 2),  $-S(O)_tR^{16}$  (donde t es de 0 a 2), y  $-S(O)_tN(R^{14})_2$  (donde t es de 1 a 2) donde cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada  $R^{16}$  es alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido salvo que se indique lo contrario.
- "Alquilo  $C_1-C_3$ " se refiere a un radical alquilo como se ha definido antes que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. El radical alquilo  $C_1-C_3$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un grupo alquilo.
- 10 "Alquilo  $C_1-C_6$ " se refiere a un radical alquilo como se ha definido antes que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El radical alquilo  $C_1-C_6$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un grupo alquilo.
- "Alquilo  $C_1-C_{12}$ " se refiere a un radical alquilo como se ha definido antes que contiene de 1 a 12 átomos de carbono. El radical alquilo  $C_1-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un grupo alquilo.
- "Alquilo  $C_2-C_6$ " se refiere a un radical alquilo como se ha definido antes que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. El radical alquilo  $C_2-C_6$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un grupo alquilo.
- 15 "Alquilo  $C_3-C_6$ " se refiere a un radical alquilo como se ha definido antes que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. El radical alquilo  $C_3-C_6$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un grupo alquilo.
- "Alquilo  $C_3-C_{12}$ " se refiere a un radical alquilo como se ha definido antes que contiene de 3 a 12 átomos de carbono. El radical alquilo  $C_3-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un grupo alquilo.
- 20 "Alquilo  $C_6-C_{12}$ " se refiere a un radical alquilo como se ha definido antes que contiene de 6 a 12 átomos de carbono. El radical alquilo  $C_6-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un grupo alquilo.
- "Alquilo  $C_7-C_{12}$ " se refiere a un radical alquilo como se ha definido antes que contiene de 7 a 12 átomos de carbono. El radical alquilo  $C_7-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un grupo alquilo.
- 25 "Alqueno" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono de hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, p. ej., etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo. Salvo que se especifique otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos:
- 30 alquilo, alqueno, halógeno, halogenoalquilo, halogenoalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-OR^{14}$ ,  $-OC(O)-R^{14}$ ,  $-N(R^{14})_2$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)OR^{14}$ ,  $-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$  (donde t es de 1 a 2),  $-S(O)_tOR^{16}$  (donde t es de 1 a 2),  $-S(O)_tR^{16}$  (donde t es de 0 a 2), y  $-S(O)_tN(R^{14})_2$  (donde t es de 1 a 2) donde cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada  $R^{16}$  es alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
- 35 arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido.
- "Alqueno  $C_3-C_{12}$ " se refiere a un radical alqueno como se ha definido antes que contiene de 3 a 12 átomos de carbono. El radical alqueno  $C_3-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un grupo alqueno.
- 40 "Alqueno  $C_2-C_{12}$ " se refiere a un radical alqueno como se ha definido antes que contiene de 2 a 12 átomos de carbono. El radical alqueno  $C_2-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes para un grupo alqueno.
- "Alquileno" y "cadena de alquileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada, que conecta el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste solamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, y que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, p. ej., metileno, etileno, propileno, *n*-butileno. La cadena de alquileno puede estar unida al resto de la molécula y al grupo radical a través de un carbono dentro de la cadena o por cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena.
- 45 "Alquilenilo" y "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que conecta el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste solamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, p. ej., etenileno, propenileno, *n*-butenileno. La cadena de alquilenilo está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo y al grupo radical por un doble enlace o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena.
- 50 "Puente de alquilenilo" se refiere a un puente hidrocarbonado divalente lineal o ramificado, que conecta dos carbonos

diferentes de la misma estructura de anillo, que consiste solamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, y que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, p. ej., metileno, etileno, propileno, *n*-butileno. El puente de alquileo puede unir cualesquiera dos carbonos dentro de la estructura de anillo.

5 "Alcoxi" se refiere a un radical de fórmula  $-OR_a$  donde  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido antes. La parte alquilo del radical alcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un radical alquilo.

"Alcoxi  $C_1-C_6$ " se refiere a un radical alcoxi como se ha definido antes que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi  $C_1-C_6$  puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

10 "Alcoxi  $C_1-C_{12}$ " se refiere a un radical alcoxi como se ha definido antes que contiene de 1 a 12 átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi  $C_1-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

15 "Alcoxi  $C_3-C_{12}$ " se refiere a un radical alcoxi como se ha definido antes que contiene de 3 a 12 átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi  $C_3-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R_a-O-R_a$  donde cada  $R_a$  es independientemente un radical alquilo como se ha definido antes. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier carbono en cualquier radical alquilo. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

20 "Alcoxialquilo  $C_2-C_{12}$ " se refiere a un radical alcoxialquilo como se ha definido antes que contiene de 2 a 12 átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo  $C_2-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

25 "Alcoxialquilo  $C_3$ " se refiere a un radical alcoxialquilo como se ha definido antes que contiene 3 átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo  $C_3$  puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

"Alcoxialquilo  $C_3-C_{12}$ " se refiere a un radical alcoxialquilo como se ha definido antes que contiene de 3 a 12 átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo  $C_3-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

30 "Alquilsulfonilo" se refiere a un radical de fórmula  $-S(O)_2R_a$  donde  $R_a$  es un grupo alquilo como se ha definido antes. La parte alquilo del radical alquilsulfonilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

"Alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ " se refiere a un radical alquilsulfonilo como se ha definido antes que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilsulfonilo  $C_1-C_6$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes para un grupo alquilsulfonilo.

35 "Ariilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado aromático, monocíclico o multicíclico, que consiste solo en hidrógeno y carbono y que contiene de 6 a 19 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono, donde el sistema de anillo puede estar parcial o totalmente saturado. Los grupos ariilo incluyen grupos tales como fluorenilo, fenilo y naftilo. Salvo que se exponga otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "ariilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") se entiende que incluye radicales ariilo sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halógeno, halogenoalquilo, halogenoalqueno, ciano, nitro, ariilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^{15}-OR^{14}$ ,  $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-C(O)R^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$  (donde  $t$  es de 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$  (donde  $t$  es de 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$  (donde  $t$  es de 0 a 2), y  $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$  (donde  $t$  es de 1 a 2) donde cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada  $R^{15}$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada; y cada  $R^{16}$  es alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido.

50 "Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R_aR_b$  donde  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido antes y  $R_b$  es uno o más radicales ariilo como se ha definido antes, p. ej., bencilo, difenilmetilo. La parte de ariilo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito antes para un grupo ariilo. La parte alquilo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

55 "Aralquilo  $C_7-C_{12}$ " se refiere a un grupo aralquilo como se ha definido antes que contiene de 7 a 12 átomos de carbono. La parte ariilo del aralquilo  $C_7-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito antes para un

grupo arilo. La parte alquilo del radical aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

5 "Aralquilo C<sub>13</sub>-C<sub>19</sub>" se refiere a un grupo aralquilo como se ha definido antes que contiene de 13 a 19 átomos de carbono. La parte arilo del aralquilo C<sub>13</sub>-C<sub>19</sub> puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito antes para un grupo arilo. La parte alquilo del radical aralquilo C<sub>13</sub>-C<sub>19</sub> puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

10 "Aralqueno" se refiere a un radical de fórmula -R<sub>c</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>c</sub> es un radical alqueno como se ha definido antes y R<sub>b</sub> es uno o más radicales arilo como se han definido antes, que pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha descrito antes. La parte arilo del radical aralqueno puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito antes para un grupo arilo. La parte alqueno del radical aralqueno puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alqueno.

"Arioxi" se refiere a un radical de fórmula -OR<sub>b</sub> donde R<sub>b</sub> es un grupo arilo como se ha definido antes. La parte arilo del radical arioxi puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes.

15 "Ari-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un radical de fórmula -R<sub>h</sub>-R<sub>i</sub> donde R<sub>h</sub> es un radical alquilo no ramificado que tiene de 1 a 6 carbonos y R<sub>i</sub> es un grupo arilo unido al carbono terminal del radical alquilo.

20 "Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o bicíclico, no aromático, estable, que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de 3 a 15 átomos de carbono, preferiblemente que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo. Salvo que se exponga otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" se entiende que incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halógeno, halogenoalquilo, halogenoalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R<sup>15</sup>-OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-OC(O)-R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>) (donde t es de 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>16</sup> (donde t es de 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup> (donde t es de 0 a 2), y -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> (donde t es de 1 a 2) donde cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R<sup>15</sup> es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada; cada R<sup>16</sup> es alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido.

"Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un radical cicloalquilo como se ha definido antes, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. El radical cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes para un grupo cicloalquilo.

35 "Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>" se refiere a un radical cicloalquilo como se ha definido antes, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. El radical cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes para un grupo cicloalquilo.

40 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de fórmula -R<sub>a</sub>R<sub>d</sub> donde R<sub>a</sub> es un radical alquilo como se ha definido antes y R<sub>d</sub> es un radical cicloalquilo como se ha definido antes. La parte cicloalquilo del radical alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un radical cicloalquilo. La parte alquilo del radical cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un radical alquilo.

"Cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>" se refiere a un radical cicloalquilalquilo como se ha definido antes, que tiene de 4 a 12 átomos de carbono. El radical cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes para un grupo cicloalquilalquilo.

"Halogeno-" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

45 "Halogenoalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido antes, que está sustituido con uno o más radicales halógeno, como se ha definido antes, p. ej., trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo. La parte alquilo del radical halogenoalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

50 "Halogenoalqueno" se refiere a un radical alqueno, como se ha definido antes, que está sustituido con uno o más radicales halógeno, como se ha definido antes, p. ej., 2-bromoetenilo, 3-bromoprop-1-enilo. La parte alqueno del radical halogenoalqueno puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

55 "Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 18 miembros estable, que consiste en átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o

azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen dioxolanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Salvo que se exponga otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" se entiende que incluye radicales heterociclilo como se han definido antes, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halógeno, halogenoalquilo, halogenoalqueno, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^{15}-OR^{14}$ ,  $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-C(O)R^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$  (donde t es de 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$  (donde t es de 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$  (donde t es de 0 a 2), y  $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$  (donde t es de 1 a 2) donde cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada  $R^{15}$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada; y cada  $R^{16}$  es alquilo, alqueno, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido.

"Heterociclilo  $C_3-C_{12}$ " se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido antes que tiene de 3 a 12 carbonos. El heterociclilo  $C_3-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes para el grupo heterociclilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R_aR_e$  donde  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido antes y  $R_e$  es un radical heterociclilo como se ha definido antes, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La parte alquilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo heterociclilo.

"Heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ " se refiere a un radical heterociclilalquilo como se ha definido antes que tiene de 3 a 12 carbonos. El radical heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes para un grupo heterociclilalquilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de anillo aromático de 5 a 18 miembros, que consiste en átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzotiadiazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopirano, benzopirano, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, furano, furano, isotiazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizino, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxirano, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, pteridinilo, purino, pirrolo, pirazolo, piridinilo, pirazino, pirimidinilo, piridazino, quinazolinilo, quinoxalino, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo. Salvo que se exponga otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" se entiende que incluye radicales heteroarilo como se han definido antes, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halógeno, halogenoalquilo, halogenoalqueno, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^{15}-OR^{14}$ ,  $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-C(O)R^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$  (donde t es de 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$  (donde t es de 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$  (donde t es de 0 a 2), y  $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$  (donde t es de 1 a 2) donde cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada  $R^{15}$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada; y cada  $R^{16}$  es alquilo, alqueno, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido.

"Heteroarilo  $C_1-C_{12}$ " se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido antes que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. El grupo heteroarilo  $C_1-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilo  $C_5-C_{12}$ " se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido antes que tiene de 5 a 12 átomos de carbono. El grupo heteroarilo  $C_5-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R_aR_f$  donde  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido antes y

$R_f$  es un radical heteroarilo como se ha definido antes. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo heteroarilo. La parte alquilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

5 "Heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ " se refiere a un radical heteroarilalquilo como se ha definido antes, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. El grupo heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes para un grupo heteroarilalquilo.

10 "Heteroarilcicloalquilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R_dR_f$  donde  $R_d$  es un radical cicloalquilo como se ha definido antes y  $R_f$  es un radical heteroarilo como se ha definido antes. La parte cicloalquilo del radical heteroarilcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo cicloalquilo. La parte de heteroarilo del radical heteroarilcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo heteroarilo.

15 "Heteroarilalqueno" se refiere a un radical de fórmula  $-R_bR_f$  donde  $R_b$  es un radical alqueno como se ha definido antes y  $R_f$  es un radical heteroarilo como se ha definido antes. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalqueno puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo heteroarilo. La parte alqueno del radical heteroarilalqueno puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alqueno.

"Hidroalquilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R_a-OH$  donde  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido antes. El grupo hidroxilo puede estar unido al radical alquilo en cualquier carbono dentro del radical alquilo. La parte alquilo del grupo hidroalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

20 "Hidroalquilo  $C_2-C_{12}$ " se refiere a un radical hidroalquilo como se ha definido antes que contiene de 2 a 12 átomos de carbono. La parte alquilo del radical hidroalquilo  $C_2-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

"Hidroalquilo  $C_3-C_{12}$ " se refiere a un radical hidroalquilo como se ha definido antes que contiene de 3 a 12 átomos de carbono. La parte alquilo del radical hidroalquilo  $C_3-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

25 "Hidroalquilo  $C_7-C_{12}$ " se refiere a un radical hidroalquilo como se ha definido antes que contiene de 7 a 12 átomos de carbono. La parte alquilo del radical hidroalquilo  $C_7-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

30 "Hidroalqueno" se refiere a un radical de fórmula  $-R_c-OH$  donde  $R_c$  es un radical alqueno. El grupo hidroxilo puede estar unido al radical alqueno en cualquier carbono dentro del radical alqueno. La parte alqueno del radical hidroalqueno puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alqueno.

"Hidroalqueno  $C_2-C_{12}$ " se refiere a un radical hidroalqueno como se ha definido antes que contiene de 2 a 12 átomos de carbono. La parte de alqueno del radical hidroalqueno  $C_2-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alqueno.

35 "Hidroalqueno  $C_3-C_{12}$ " se refiere a un radical hidroalqueno como se ha definido antes que contiene de 3 a 12 átomos de carbono. La parte de alqueno del radical hidroalqueno  $C_3-C_{12}$  puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alqueno.

"Hidroalquilo  $C_1-C_6$ " se refiere a un radical de fórmula  $-R_h-OH$  donde  $R_h$  es un radical alquilo no ramificado que tiene de 1 a 6 carbonos y el radical hidroxilo está unido al carbono terminal.

40 "Trihalogenoalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido antes, que está sustituido con tres radicales halógeno, como se han definido antes, p. ej., trifluorometilo. La parte alquilo del radical trihalogenoalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquilo.

"Trihalogenoalquilo  $C_1-C_6$ " se refiere a un radical trihalogenoalquilo como se ha definido antes que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El trihalogenoalquilo  $C_1-C_6$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes para un grupo trihalogenoalquilo.

45 "Trihalogenoalcoxi" se refiere a un radical de fórmula  $-OR_g$  donde  $R_g$  es un grupo trihalogenoalquilo como se ha definido antes. La parte trihalogenoalquilo del grupo trihalogenoalcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo trihalogenoalquilo.

50 "Trihalogenoalcoxi  $C_1-C_6$ " se refiere a un radical trihalogenoalcoxi como se ha definido antes que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo trihalogenoalcoxi  $C_1-C_6$  puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes para un grupo trihalogenoalcoxi.

"Una estructura de múltiples anillos" se refiere a un sistema de anillos multicíclico compuesto de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, como se ha definido antes. Cada cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes para un grupo

cicloalquilo. Cada arilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes para un grupo arilo. Cada heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes para un grupo heterociclilo. Cada heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes para un grupo heteroarilo. Los anillos pueden estar unidos a otros por enlaces directos o algunos o todos los anillos pueden estar condensados entre sí.  
 5 Los ejemplos incluyen un radical cicloalquilo sustituido con grupo arilo; un grupo cicloalquilo sustituido con un grupo arilo que, a su vez, está sustituido con otro grupo arilo; etc.

"Profármacos" se entiende que indica un compuesto que se puede convertir, en condiciones fisiológicas o por solvolisis, en un compuesto biológicamente activo de la invención. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco  
 10 puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesite, pero se convierte in vivo en un compuesto activo de la invención. Los profármacos típicamente se transforman rápidamente in vivo para dar el compuesto original de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo de mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pág. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

15 Se proporciona una descripción de profármacos en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

El término "profármaco" también se entiende que incluye cualquier vehículo unido covalentemente que libera el compuesto activo de la invención in vivo, cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los  
 20 profármacos de un compuesto de la invención se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención, de modo que las modificaciones son escindidas, en la manipulación rutinaria o in vivo, al compuesto original de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en donde un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre,  
 25 respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a derivados de acetato, formiato o benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos de la invención.

"Compuesto estable" y "estructura estable" se entiende que indican un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

30 "Mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos, tales como gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancias descritas posteriormente pueden ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar o no sustituido y que la descripción  
 35 incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulsionantes, que haya sido aprobado por la Administración de alimentos y fármacos de Estados  
 40 Unidos como aceptable para uso en seres humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición de ácido como de base.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres, que no son biológicamente o de otra forma indeseables, y que se forman con ácido inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido  
 45 ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múxico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-  
 55 toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otra forma. Estas sales se preparan por

adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio. Las sales inorgánicas preferidas son sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

A menudo las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se usa en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato, así como las correspondientes formas solvatadas. El compuesto de la invención puede ser un solvato verdadero, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede retener simplemente agua accidental o ser una mezcla de agua más algún disolvente accidental.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, p. ej., seres humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para ello.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define más adelante, de una enfermedad o afección mediada por la SCD en el mamífero, preferiblemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, y la edad del mamífero que se va a tratar, pero la puede determinar rutinariamente un experto en la técnica teniendo en cuenta su conocimiento y esta descripción.

"Tratar" o "tratamiento" como se usa en la presente memoria cubre el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que tiene la enfermedad o afección de interés, e incluye:

(i) prevenir que la enfermedad o afección aparezcan en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la afección pero todavía no se le ha diagnosticado que la tiene;

(ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo; o

(iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, producir el retroceso de la enfermedad o afección.

Como se usa en la presente memoria, los términos "enfermedad" y "afección" se pueden usar de forma intercambiable o pueden ser diferentes en cuanto que la dolencia o afección particular puede no tener un agente causante conocido (de modo que la etiología todavía no se ha determinado) y por lo tanto todavía no se reconoce como una enfermedad sino solo como una afección o síndrome indeseable, en donde los médicos han identificado un conjunto de síntomas más o menos específico.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros y otras formas estereoisómeras que se pueden definir en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para los aminoácidos. La presente invención se entiende que incluye todos dichos posibles isómeros, así como sus formas racémica y ópticamente pura. Los isómeros (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales, tales como HPLC usando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y salvo que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyen los isómeros geométricos tanto E como Z. Igualmente, se pretende que estén incluidas también todas las formas tautómeras.

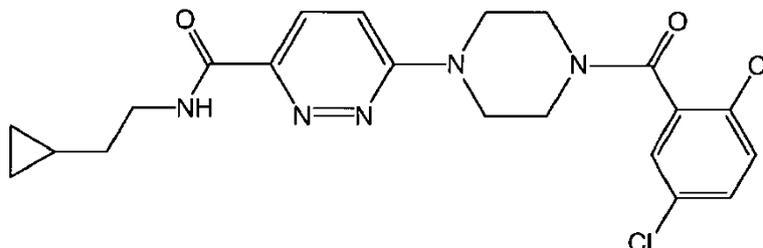
Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla diferentes estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares entre sí no superponibles.

Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

El protocolo para la nomenclatura química y diagramas de estructuras usado en la presente memoria, usa y se basa

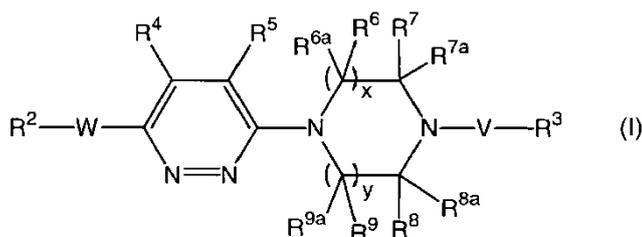
en las propiedades de nomenclatura química de Chemdraw versión 7.0.1 (disponible en Cambridgesoft Corp., Cambridge, MA). Para los nombres químicos complejos usados en la presente memoria, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al que está unido. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende una cadena principal de etilo con un sustituyente ciclopropilo. En diagramas de estructura química, todos los enlaces están identificados, excepto algunos átomos de carbono que se supone que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

Por ejemplo, un compuesto de la siguiente fórmula:



se denomina en la presente memoria (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,5-diclorobenzoyl)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico.

Algunos grupos radicales de los compuestos de la invención se representan en la presente memoria como uniones entre dos partes de los compuestos de la invención. Por ejemplo, en la siguiente fórmula (I):



W se describe, por ejemplo, como que es  $-N(R^1)C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^1)-$  o  $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ; y V se describe como  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$  o  $-C(R^{10})-$ . Esta descripción se entiende que describe un grupo W unido al grupo  $R^2$  como sigue:  $R^2-N(R^1)C(O)-$ ,  $R^2-C(O)N(R^1)-$ , o  $R^2-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ; y se entiende que describe un grupo V unido al grupo  $R^3$  como sigue:  $-C(O)-R^3$ ,  $-C(R^{10})-R^3$ , o  $-C(S)-R^3$ . En otras palabras, la descripción de los grupos de unión W y V debe leerse de izquierda a derecha en vista de la fórmula (I) representada antes.

Realizaciones de la invención

En una realización de la invención expuesta antes en el resumen de la invención, un grupo de compuestos de fórmula (I) se dirige a compuestos en donde V es  $-C(O)-$  o  $-C(S)-$ ;  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquenilo  $C_2-C_{12}$ , alcoxi  $C_1-C_{12}$ , alcoxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , aralquilo  $C_7-C_{12}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$ , y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ; o  $R^2$  es una estructura de múltiples anillos que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$  y heteroarilo  $C_1-C_{12}$  y donde algunos o todos los anillos pueden estar condensados entre sí;  $R^3$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$ , trihalogenoalquilo  $C_1-C_6$ , trihalogenoalcoxi  $C_1-C_6$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ ,  $-N(R^{11})_2$ ,  $-OC(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-S(O)_2N(R^{11})_2$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$ , heteroaril( $C_1-C_{12}$ )-cicloalquilo( $C_3-C_{12}$ ), con la condición de que no es fenilo sustituido con tienilo opcionalmente sustituido;  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo; y cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , o aralquilo  $C_7-C_{12}$ ; uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de los mismos.

En una realización preferida, el compuesto es la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)-[1,4]diazepan-1-il]piridazina-3-carboxílico.

En otra realización de compuestos de fórmula (I) V es  $-C(O)-$ ; W es  $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ;  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquenilo  $C_2-C_{12}$ , alcoxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , aralquilo  $C_7-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ; o  $R^2$  es una estructura de múltiples anillos que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$  y heteroarilo  $C_1-C_{12}$  y donde algunos o todos los anillos pueden estar condensados entre sí; y  $R^4$

y R<sup>5</sup> se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de los mismos.

5 En una realización adicional V es -C(R<sup>10</sup>)H; W es -C(O)N(R<sup>1</sup>)-; -N(R<sup>1</sup>)C(O)N(R<sup>1</sup>)- o -N(R<sup>1</sup>)C(O)-; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo C<sub>13</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; y con la condición de que R<sup>2</sup> no puede ser pirazinilo, piridinonilo, pirrolidinonilo o imidazolilo; uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de los mismos.

15 En una realización adicional V es -C(R<sup>10</sup>)H; W es -C(O)N(R<sup>1</sup>)-; -N(R<sup>1</sup>)C(O)N(R<sup>1</sup>)- o -N(R<sup>1</sup>)C(O)-; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, o alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>; uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de los mismos.

20 Se describen en la presente memoria realizaciones específicas de los grupos, subgrupos y conjuntos de compuestos de fórmula (II) descritos antes, en los ejemplos expuestos más adelante.

25 En una realización, el compuesto de la invención se usa en métodos dirigidos hacia el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la esteroil-CoA desaturasa (SCD), en especial la SCD humana (hSCD), preferiblemente, enfermedades relacionadas con la dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos, y en especial una enfermedad relacionada con niveles elevados de lípidos en el plasma, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

30 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención. En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende compuestos de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz para modular el nivel de triglicéridos, o para tratar enfermedades relacionadas con la dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos, cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un paciente humano. En una realización de dichos compuestos, el paciente tiene un nivel de lípidos elevado, tal como triglicéridos o colesterol, antes de la administración de dicho compuesto de la invención, y el compuesto de la invención está presente en una cantidad eficaz para reducir dicho nivel de lípidos.

35 Utilidad y ensayo de los compuestos de la invención

40 La presente invención se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas y compuestos y composiciones farmacéuticas para usar en el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la esteroil-CoA desaturasa (SCD), en especial la SCD humana (hSCD), preferiblemente enfermedades relacionadas con la dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos, y en especial una enfermedad relacionada con los niveles elevados de lípidos en el plasma, en especial enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, por administración a un paciente que necesite dicho tratamiento, de una cantidad eficaz de un agente que modula, en especial que inhibe, la SCD.

45 En general, la presente invención proporciona un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención para usar en un método para tratar a un paciente o proteger a un paciente de desarrollar una enfermedad relacionada con la dislipidemia y/o un trastorno del metabolismo de lípidos, en donde los niveles de lípidos en un animal, en especial un ser humano, están fuera del intervalo normal (es decir, nivel de lípidos anómalo, tal como niveles de lípidos plasmáticos elevados), en especial niveles más altos de lo normal, preferiblemente donde dicho lípido es un ácido graso, tal como un ácido graso libre o en complejo, triglicéridos, fosfolípidos o colesterol, tal como donde los niveles de colesterol LDL son elevados o los niveles de colesterol HDL son reducidos, o cualquier combinación de estos, donde dicha afección o enfermedad relacionada con lípidos es una enfermedad o afección mediada por la SCD, que comprende administrar a un animal, tal como un mamífero, en especial un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, en donde el compuesto modula la actividad de la SCD, preferiblemente la SCD1 humana.

55 Los compuestos de la invención modulan, preferiblemente inhiben la actividad de enzimas SCD humanas, en especial de la SCD1 humana.

El valor general de los compuestos de la invención en la modulación, en especial inhibición, de la actividad de la SCD, se puede determinar usando el ensayo descrito a continuación en el ejemplo 33. Alternativamente, el valor

general de los compuestos en el tratamiento de trastornos y enfermedades se puede establecer en la industria de modelos animales de referencia para demostrar la eficacia de los compuestos en el tratamiento de la obesidad, diabetes o niveles elevados de triglicéridos o colesterol o para mejorar la tolerancia a la glucosa. Dichos modelos incluyen ratas Zucker obesas *fa/fa* (disponibles en Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana)), o la rata de Zucker obesa diabética (ZDF/GmiCrI-*fa/fa*) (disponible en Charles River Laboratories (Montreal, Quebec)).

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de las delta-9-desaturasas y son útiles para tratar enfermedades y trastornos en seres humanos y otros organismos, incluyendo todas las enfermedades y trastornos humanos que son el resultado de la actividad biológica aberrante de delta-9-desaturasas o que pueden mejorar por modulación de la actividad biológica de delta-9-desaturasas.

Como se define en la presente memoria, una enfermedad o afección mediada por la SCD incluye, pero no se limita a una enfermedad o afección que es, o está relacionada con la enfermedad cardiovascular, dislipidemias (que incluyen trastornos de los niveles en el suero de triglicéridos, hipertrigliceridemia, VLDL, HDL, LDL, índice de saturación de ácidos grasos (p. ej., la relación de ácidos grasos 18:1/18:0, u otros ácidos grasos, como se define en otra parte en la presente memoria), colesterol, y colesterol total, hipercolesterolemia, así como trastornos del colesterol (incluyendo trastornos caracterizados por el transporte inverso del colesterol defectuoso), hiperlipidemia combinada familiar, enfermedad arterial coronaria, aterosclerosis, enfermedad cardíaca, enfermedad cerebrovascular (incluyendo accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio (AIT)), enfermedad vascular periférica, y retinopatía isquémica. En una realización preferida, los compuestos de la invención, en un paciente aumentarán los niveles de HDL y/o disminuirán los niveles de triglicéridos y/o disminuirán los niveles de colesterol LDL y no HDL.

Una enfermedad o afección mediada por la SCD también incluye el síndrome metabólico (incluyendo dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminuria, hiperuricemia e hipercoagulabilidad), síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, disminución de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal (incluyendo la obesidad, sobrepeso, caquexia y anorexia), pérdida de peso, índice de masa corporal y las enfermedades relacionadas con leptina. En una realización preferida, los compuestos de la invención se usarán para tratar la diabetes mellitus y la obesidad.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "síndrome metabólico" es una expresión clínica reconocida usada para describir una afección que comprende combinaciones de diabetes de tipo II, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, circunferencia abdominal aumentada, hipertrigliceridemia, HDL bajo, hiperuricemia, hipercoagulabilidad y/o microalbuminuria.

Una enfermedad o afección mediada por la SCD incluye también hígado graso, esteatosis hepática, hepatitis, hepatitis no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hepatitis alcohólica, hígado graso agudo, hígado graso del embarazo, hepatitis inducida por medicamentos, protoporfiria eritrohepática, enfermedades de sobrecarga de hierro, hemocromatosis hereditaria, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hepatoma y afecciones relacionados con los mismos.

Una enfermedad o afección mediada por la SCD incluye también, pero no se limita a una enfermedad o afección que es, o está relacionada con hipertrigliceridemia primaria o hipertrigliceridemia secundaria a otra enfermedad o afección, tal como hiperlipoproteinemias, reticulosis histiocítica familiar, deficiencia de lipoproteína lipasa, deficiencia de apolipoproteína (tal como deficiencia de ApoCII o deficiencia de ApoE), y similares, o hipertrigliceridemia de etiología desconocida o no especificada.

Una enfermedad o afección mediada por la SCD incluye también un trastorno de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), o un trastorno de la piel incluyendo, pero no limitado a eczema, acné, psoriasis, formación o prevención de cicatriz queloide, enfermedades relacionadas con la producción de secreciones de membranas mucosas, tales como ácidos grasos monoinsaturados y ésteres céreos.

Una enfermedad o afección mediada por la SCD incluye también inflamación, sinusitis, asma, pancreatitis, osteoartritis, artritis reumatoide, fibrosis quística y síndrome premenstrual.

Una enfermedad o afección mediada por la SCD incluye también una enfermedad o afección que es o está relacionada con el cáncer, neoplasia, tumor maligno, metástasis, tumores (benignos o malignos), carcinogénesis, hepatomas y similares.

Una enfermedad o afección mediada por la SCD incluye también una afección donde se desea el aumento de la masa corporal magra o masa muscular magra, como es conveniente en la mejora del rendimiento mediante el desarrollo muscular. También están incluidas en la presente memoria miopatías y miopatías lipídicas tales como deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa (CPT I o CPT II). Dichos tratamientos son útiles en seres humanos y en cría de animales, incluyendo para la administración a animales domésticos bovinos, porcinos o aves, o cualquier otro animal para reducir la producción de triglicéridos y/o proporcionar productos de carne más magra y/o animales más sanos.

Una enfermedad o afección mediada por la SCD incluye también una enfermedad o afección que es, o está relacionada con enfermedades neurológicas, trastornos psiquiátricos, esclerosis múltiple, trastornos oculares y trastornos inmunitarios.

5 Una enfermedad o afección mediada por la SCD incluye también una enfermedad o afección que es, o está relacionada con enfermedades o infecciones víricas que incluyen virus de ARN de cadena positiva, virus SARS, coronavirus asociados con SARS, togavirus, picornavirus, virus Coxsackie, virus de la fiebre amarilla, flaviviridae, alfavirus (TOGAVIRIDAE) incluyendo el virus de la rubéola, virus de la encefalitis equina oriental, virus de la encefalitis equina occidental, virus de la encefalitis equina venezolana, virus Sindbis, virus del bosque Semliki, virus Chikungunya, virus O'nyon Nyong, virus del río Ross, virus Mayaro, alfavirus; ASTROVIRIDAE que incluyen  
10 Astrovirus, Astrovirus humanos; CALICIVIRIDAE que incluyen exantema vesicular porcino, virus Norwalk, calicivirus, calicivirus bovino, calicivirus porcino, Hepatitis E; CORONAVIRIDAE que incluyen coronavirus, virus SARS, virus de la bronquitis infecciosa aviaria, coronavirus bovino, coronavirus canino, virus de la peritonitis infecciosa felina, coronavirus humano 229E, coronavirus humano OC43, virus de la hepatitis murina, virus de la diarrea epidémica porcina, virus de la encefalomielitis hemaglutinante porcina, virus de la gastroenteritis porcina transmisible, coronavirus de rata, coronavirus del pavo, coronavirus del conejo, virus Berne, virus Breda; FLAVIVIRIDAE que incluyen virus de la hepatitis C, virus del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis de San Luis, grupo dengue, virus de la hepatitis G, virus de la encefalitis japonesa B, virus de la encefalitis del valle de Murray, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas de Europa Central, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas del lejano Oriente, virus del bosque de Kyasanur, virus de Louping ill, virus Powassan, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, virus Kumlinge, virus Absetarov anzalova hypr, virus Ilheus, virus de la encefalitis de Rocío, virus Langat, Pestivirus, diarrea vírica bovina, virus del cólera del cerdo, grupo de Río Bravo, grupo Tyuleniy, grupo Ntaya, grupo Uganda S, grupo de Modoc; PICORNAVIRIDAE que incluyen virus Coxsackie A, rinovirus, virus de la hepatitis A, virus de la encefalomiocarditis, mengovirus, ME virus, poliovirus humano 1, Coxsackie B; POTYVIRIDAE que incluyen potivirus, rimovirus, bimovirus. Además, puede ser una enfermedad o infección causada por o asociada  
25 con el virus de la hepatitis, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Las infecciones víricas tratables incluyen aquellas donde el virus usa un ARN intermedio como parte del ciclo replicativo (hepatitis o VIH); Además, puede ser una enfermedad o afección causada por o asociada con virus de ARN de cadena negativa tales como virus influenza y para influenza.

30 Los compuestos identificados en la presente memoria descriptiva inhiben la desaturación de diferentes ácidos grasos (tales como desaturación C9-C10 de la esteroil-CoA) que llevan a cabo las delta-9 desaturasas, tales como la esteroil-CoA desaturasa 1 (SCD1). Por lo tanto, estos compuestos inhiben la formación de diferentes ácidos grasos y sus metabolitos corriente abajo. Esto puede conducir a una acumulación de esteroil-CoA o palmitoil-CoA y otros precursores corriente arriba de diferentes ácidos grasos; lo cual puede producir posiblemente un bucle de retroalimentación negativo que produce un cambio general en el metabolismo de ácidos grasos. Cualquiera de estas  
35 consecuencias puede finalmente ser responsable del beneficio terapéutico general por estos compuestos.

Típicamente, un agente terapéutico inhibidor de la SCD satisfactorio cumplirá algunos o todos los criterios siguientes. La biodisponibilidad oral debe ser de o mayor que 20%. La eficacia en el modelo animal es menor que aproximadamente 2 mg/Kg, 1 mg/Kg, o 0,5 mg/Kg y la dosis humana objetivo es entre 50 y 250 mg/70 Kg, aunque dosis fuera de este intervalo pueden ser aceptables. ("mg/Kg" significa miligramos de compuesto por kg de masa corporal del sujeto al que se le administra). El índice terapéutico (o relación de dosis tóxica a dosis terapéutica) debe ser mayor que 100. La potencia (expresada como el valor de  $Cl_{50}$ ) debe ser menor que 10  $\mu$ M, preferiblemente menor que 1  $\mu$ M y lo más preferiblemente menor que 50 nM. La  $Cl_{50}$  ("Concentración inhibidora - 50%") es una medida de la cantidad de compuesto requerida para lograr 50% de inhibición de la actividad de la SCD, a lo largo de un periodo de tiempo específico, en un ensayo de actividad biológica de la SCD. Se puede usar cualquier  
45 procedimiento para medir la actividad de las enzimas SCD, preferiblemente enzimas SCD de ratón o humanas, para ensayar la actividad de los compuestos útiles en los métodos de la invención en la inhibición de dicha actividad de SCD. Los compuestos de la invención demuestran una  $Cl_{50}$  en un ensayo microsómico de 15 minutos preferiblemente menor que 10  $\mu$ M, menor que 5  $\mu$ M, menor que 2,5  $\mu$ M, menor que 1  $\mu$ M, menor que 750 nM, menor que 500 nM, menor que 250 nM, menor que 100 nM, menor que 50 nM, y lo más preferiblemente menor que 20 nM. El compuesto de la invención puede mostrar inhibición reversible (es decir, inhibición competitiva) y preferiblemente no inhibe otras proteínas de unión. La dosis requerida preferiblemente no debe ser más de una o dos veces al día o en las comidas.

La identificación de compuestos de la invención como inhibidores de la SCD se llevó a cabo fácilmente usando la enzima SCD y el procedimiento de ensayo microsómico descrito en Brownlie et al, véase antes. Cuando se ensayaron en este ensayo, los compuestos de la invención tenían menos de 50% de la actividad restante de SCD con concentración 10  $\mu$ M del compuesto de ensayo, preferiblemente menos de 40% de la actividad restante de SCD con concentración 10  $\mu$ M del compuesto de ensayo, más preferiblemente menos de 30% de la actividad restante de SCD con concentración 10  $\mu$ M del compuesto de ensayo, e incluso más preferiblemente menos de 20% de la actividad restante de SCD con concentración 10  $\mu$ M del compuesto de ensayo, demostrando así que los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la actividad de la SCD.  
60

Estos resultados proporcionan la base para el análisis de la relación estructura-actividad (SAR) entre los compuestos de ensayo y la SCD. Algunos grupos R tienden a proporcionar compuestos inhibidores más potentes. El

análisis de SAR es una de las herramientas que ahora pueden usar los expertos en la técnica para identificar realizaciones preferidas de los compuestos de la invención para usar como agentes terapéuticos.

Otros métodos de ensayo de los compuestos descritos en la presente memoria también están fácilmente disponibles para el experto en la técnica. Por lo tanto, además dicho contacto se puede llevar a cabo in vivo. En una de dichas realizaciones, dicho contacto en la etapa (a) se lleva a cabo administrando dicho agente químico a un animal que padece un trastorno relacionado con triglicéridos (TG) o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y posteriormente detectando un cambio en el plasma en el nivel de triglicéridos plasmáticos en dicho animal, identificando de esta forma un agente terapéutico útil en el tratamiento de un trastorno relacionados con triglicéridos (TG) o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). En dicha realización, el animal puede ser un ser humano, tal como un paciente humano que padece dicho trastorno y que necesita tratamiento de dicho trastorno.

En realizaciones específicas de dichos procedimientos in vivo, dicho cambio en la actividad de la SCD1 en dicho animal es una disminución de la actividad, preferiblemente en donde dicho agente de modulación de la SCD1 no inhibe sustancialmente la actividad biológica de una delta-5 desaturasa, delta-6 desaturasa o ácido graso sintetasa.

Los sistemas modelo útiles para la evaluación del compuesto pueden incluir el uso de microsomas hepáticos, tales como de ratón que se ha mantenido con una dieta con alto contenido de hidratos de carbono, o de donantes humanos, que incluyen personas que padecen obesidad. También se pueden usar líneas celulares inmortalizadas, tales como HepG2 (de hígado humano), MCF-7 (de cáncer de mama humano) y 3T3-L1 (de adipocitos de ratón). Las líneas celulares primarias, tales como hepatocitos primarios de ratón, también son útiles en el ensayo de los compuestos de la invención. Cuando se usan animales enteros, también se pueden usar ratones usados como una fuente de células hepatocitos primarias, en donde los ratones se han mantenido con una dieta alta en hidratos de carbono para aumentar la actividad de la SCD en microsomas y/o aumentar los niveles de triglicéridos en el plasma (es decir, la relación 18:1/18:0); alternativamente, se pueden usar ratones con una dieta normal o ratones con niveles normales de triglicéridos. Los modelos de ratón que usan ratones transgénicos diseñados para la hipertrigliceridemia también están disponibles como lo está la base de datos del fenoma del ratón. Los conejos y hámsteres también son útiles como modelos animales, en especial los que expresan la CETP (proteína de transferencia de éster de colesterol).

Otro método adecuado para la determinación de la eficacia in vivo de los compuestos de la invención es medir indirectamente su impacto en la inhibición de la enzima SCD midiendo el índice de desaturación del sujeto después de administrar el compuesto. El "índice de desaturación" como se usa en esta memoria descriptiva significa la relación del producto frente al sustrato para la enzima SCD, medida a partir de una muestra de tejido dado. Esto se puede calcular usando tres ecuaciones diferentes 18:1n-9/18:0 (ácido oleico frente a ácido esteárico); 16:1n-7/16:0 (ácido palmitoleico frente a ácido palmítico); y/o 16:1n-7 + 18:1n-7/16:0 (que mide todos los productos de reacción de desaturación 16:0 frente a sustrato 16:0). El índice de desaturación se mide principalmente en los triglicéridos en el hígado o el plasma, pero también se puede medir en otras fracciones lipídicas seleccionadas de una variedad de tejidos. El índice de desaturación, hablando en general, es una herramienta para el perfil de lípidos en el plasma.

Una serie de enfermedades y trastornos humanos son resultado de la actividad biológica aberrante de la SCD1 y se pueden mejorar por modulación de la actividad biológica de la SCD1 usando agentes terapéuticos de la invención.

La inhibición de la expresión de la SCD también puede afectar a la composición de ácidos grasos de los fosfolípidos de membrana, así como a la producción o niveles de triglicéridos y ésteres de colesterol. La composición de ácidos grasos de los fosfolípidos determina finalmente la fluidez de la membrana, mientras que los efectos en la composición de triglicéridos y ésteres de colesterol puede afectar al metabolismo de lipoproteínas y adiposidad.

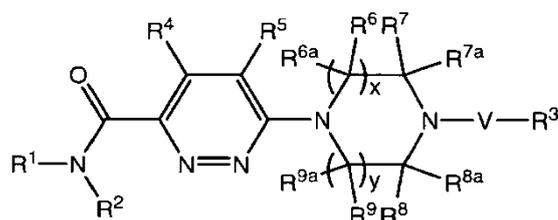
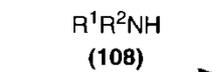
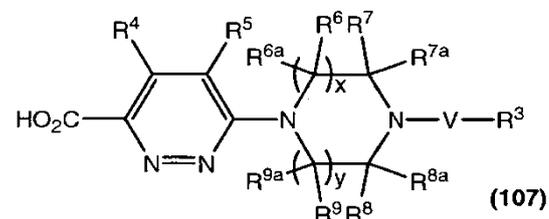
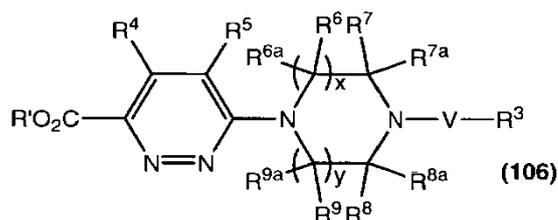
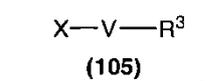
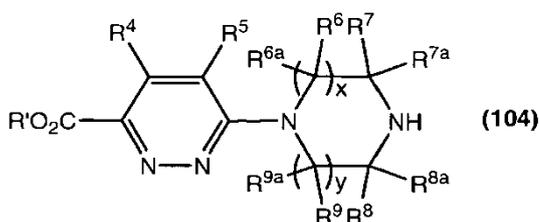
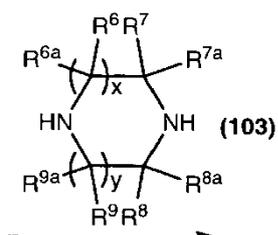
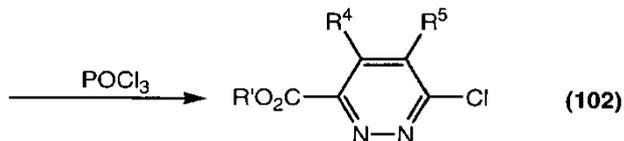
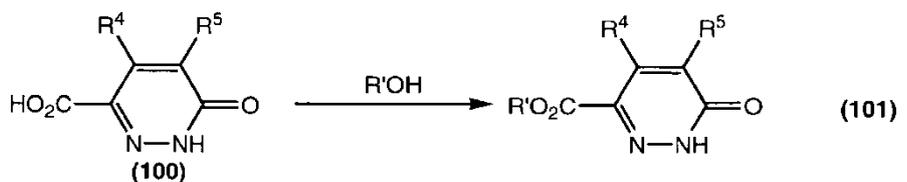
Cuando se llevan a cabo los procedimientos de la presente invención debe entenderse, por supuesto, que la referencia a tampones, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo y similares particulares, no se pretende que sea limitante, sino que debe leerse de modo que incluya todos los materiales relacionados que un experto en la técnica reconocería como que son de interés o tienen valor en el contexto particular en el que se presenta la descripción. Por ejemplo, a menudo se puede sustituir un sistema tampón o medio de cultivo por otro y conseguir todavía resultados idénticos, si no idénticos. Los expertos en la técnica tendrán suficiente conocimiento de dichos sistemas y metodologías para, sin excesiva experimentación, poder hacer dichas sustituciones que servirán de forma óptima para sus fines en el uso de los métodos y procedimientos descritos en la presente memoria.

Composiciones farmacéuticas de la invención y administración

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención descritos en la presente memoria. En una realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende compuestos de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz para modular el nivel de triglicéridos, o para tratar enfermedades relacionadas con la dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos, cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un paciente humano. En una realización de dicha composición, el paciente tiene un nivel de lípidos elevado, tal como triglicéridos o colesterol, antes de la administración de dicho compuesto de la invención, y el compuesto de la invención está presente en una cantidad eficaz para reducir dicho nivel de lípidos.

- Las composiciones farmacéuticas útiles en la presente invención también contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, que incluye cualquier diluyente o excipiente adecuado, que incluye cualquier agente farmacéutico que no induce el mismo la producción de anticuerpos dañinos para el individuo que recibe la composición, y que se puede administrar sin una toxicidad excesiva. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a
- 5 líquidos, tales como agua, solución salina, glicerol y etanol, y similares. Se presenta una discusión detallada de vehículos, diluyentes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. edición actual).
- Los expertos en la técnica saben cómo determinar dosis adecuadas de los compuestos para usar en el tratamiento de enfermedades y trastornos contemplados en la presente memoria. Las dosis terapéuticas en general se
- 10 identifican por un estudio de intervalo de dosis en seres humanos basado en pruebas preliminares obtenidas de estudios animales. Las dosis deben ser suficientes para producir un beneficio terapéutico deseado sin producir efectos secundarios indeseados para el paciente. El intervalo de dosis preferido para un animal es de 0,001 mg/Kg a 10.000 mg/Kg, incluyendo 0,5 mg/Kg, 1,0 mg/Kg y 2,0 mg/Kg, aunque las dosis fuera de este intervalo pueden ser aceptables. La pauta posológica puede ser una o dos veces al día, aunque con más o con menos frecuencia puede
- 15 ser satisfactorio.
- Los expertos en la técnica también están familiarizados con la determinación de los métodos de administración (oral, intravenosa, inhalación, subcutánea, etc.), formas farmacéuticas, excipientes farmacéuticos adecuados y otros problemas relevantes para el suministro de los compuestos a un sujeto que lo necesite.
- En un uso alternativo de la invención, los compuestos de la invención se pueden usar en estudios in vitro o in vivo como agentes de ejemplo para fines comparativos para encontrar otros compuestos también útiles en el tratamiento de, o protección de las diferentes enfermedades descritas en la presente memoria.
- 20 Preparación de los compuestos de la invención
- Se entiende que en la siguiente descripción, están permitidas combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas, solo si dichas contribuciones dan compuestos estables.
- 25 Los expertos en la técnica también apreciarán que en el procedimiento descrito a continuación, puede ser necesario proteger los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialkilsililo o diarilalkilsililo (p. ej., *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, bencilo. Los grupos adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.
- 30 Los grupos protectores se pueden añadir o eliminar de acuerdo con técnicas convencionales, que son bien conocidas para los expertos en la técnica y como se describe en la presente memoria.
- 35 El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3ª Ed., Wiley. El grupo protector también puede ser una resina polimérica tal como una resina de Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.
- Los expertos en la técnica también apreciarán, que aunque dichos derivados protegidos de compuestos de esta invención pueden no tener actividad farmacológica como tal, se pueden administrar a un mamífero y después ser
- 40 metabolizados en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por lo tanto, dichos derivados se pueden describir como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos de esta invención están incluidos dentro del alcance de la invención.
- Los siguientes esquemas de reacción ilustran métodos para hacer compuestos de esta invención. Se entiende que un experto en la técnica podrá hacer estos compuestos por métodos similares o por métodos conocidos para un
- 45 experto en la técnica. En general, los componentes de partida se pueden obtener de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc. o se pueden sintetizar de acuerdo con fuentes conocidas para los expertos en la técnica (véase, p. ej., Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ª edición (Wiley, Diciembre 2000)) o preparar como se describe en esta invención.
- 50 En general, los compuestos de fórmula (I) de esta invención donde W es -N(R<sup>1</sup>)C(O)- se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito en el esquema de reacción 1.

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Fórmula (I)

Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están disponibles en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos para el experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

5 Compuesto 101. Un ácido carboxílico de fórmula (100) se puede convertir fácilmente en un éster de fórmula (101) siguiendo un procedimiento convencional de la bibliografía conocido para el experto en la técnica.

Compuesto 102. Una mezcla de un compuesto de fórmula (101) obtenido antes y oxiclورو de fósforo se calienta con cuidado a temperatura de reflujo durante 2-8 horas. La mezcla de reacción después se enfría y se separa el oxiclورو de fósforo en exceso. El residuo se vierte después sobre agua-hielo. El precipitado obtenido se recoge por filtración, se lava con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua, y después se seca para dar el compuesto de fórmula (102).

10

Compuesto 104. Una mezcla del compuesto de fórmula (102) (1 equivalente) y el compuesto de fórmula (103) (3 equivalentes) en un disolvente tal como, pero no limitado a *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo, se calienta a reflujo durante 1-4 horas. Después el disolvente se separa a vacío. El residuo se disuelve en un disolvente tal como diclorometano o acetato de etilo. La disolución resultante se lava con agua, salmuera y después se seca. La fase orgánica se concentra a vacío para dar el compuesto de fórmula (104).

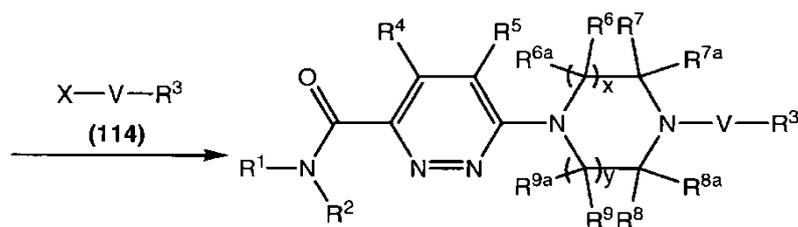
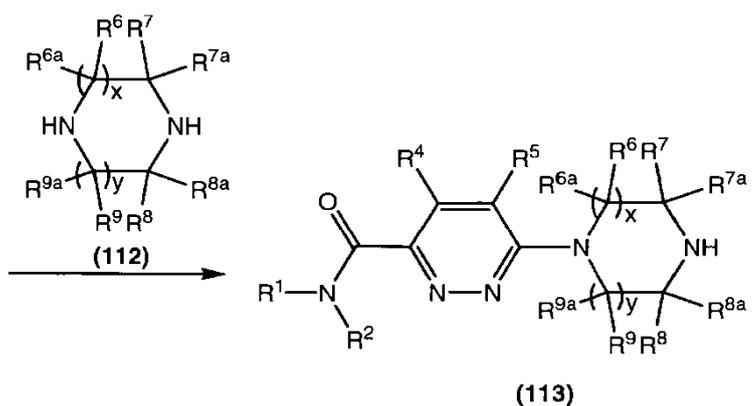
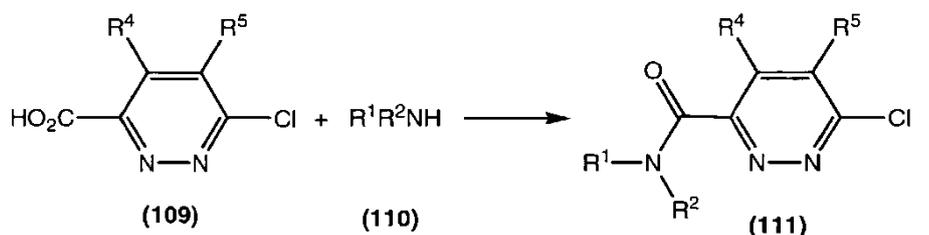
Compuesto 106. A una disolución agitada del compuesto de fórmula (104) (1 equivalente) en un disolvente tal como diclorometano, tolueno o THF se añade la disolución de un cloruro o bromuro de fórmula (105) (1 equivalente) en presencia de una base tal como pero no limitada a trietilamina o base de Hunigs, a 0°C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 6-18 horas y después se inactiva con agua. La fase orgánica se lava con agua, salmuera, se seca y después se concentra a vacío para dar el producto de fórmula (106) que se purifica más por cromatografía o cristalización.

Compuesto 107. Una disolución de un compuesto de fórmula (106) obtenido antes, se disuelve en un disolvente adecuado y el éster se convierte en un ácido carboxílico en condiciones convencionales conocidas para el experto en la técnica, para obtener el ácido carboxílico de fórmula (107).

Compuesto de fórmula (I). A una disolución de un compuesto de fórmula (107) (1 equivalente) en un disolvente tal como diclorometano, tolueno o THF, se añade una base tal como, pero no limitada a trietilamina o base de Hunigs (2,5 equivalentes), seguido de la adición de un agente de acoplamiento tal como *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (1,1 equivalentes). La mezcla resultante se agita durante 15 minutos a 1 hora y se añade una amina de fórmula (108) (1,1 equivalentes). La mezcla se agita durante 8 - 24 horas, después se lava con agua, se seca y se concentra a vacío. La purificación por cromatografía en columna o cristalización en un disolvente adecuado da el compuesto de fórmula (I).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) de esta invención donde W es  $-N(R^1)C(O)-$  se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general como se describe en el esquema de reacción 2.

## ESQUEMA DE REACCIÓN 2



Fórmula (I)

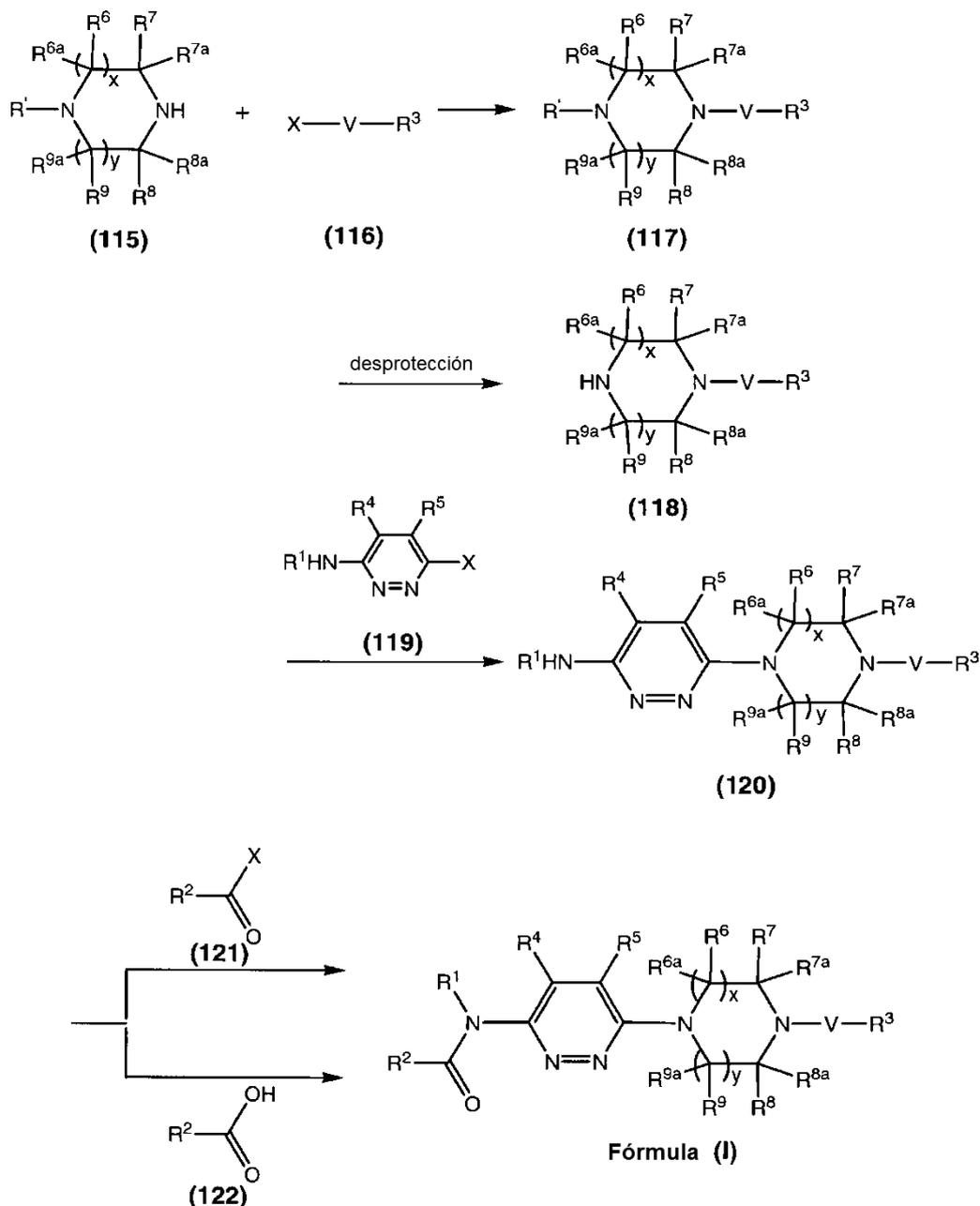
Los materiales de partida del esquema de reacción anterior están disponibles en el comercio o se pueden preparar

de acuerdo con métodos conocidos para el experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

- 5 Compuesto 111. A una disolución de ácido 6-cloropiridazinil-3-carboxílico de fórmula **(109)** (1 equivalente) en un disolvente tal como, pero no limitado a diclorometano, tolueno o THF, se añade una base tal como, pero no limitada a trietilamina o base de Hunigs (2,5 equivalentes), seguido de la adición de un agente de acoplamiento tal como *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (1,1 equivalente). La mezcla resultante se agita durante 15 minutos a 1 hora y se añade una amina de fórmula **(110)** (1,1 equivalentes). La mezcla se agita durante 8 - 24 horas, después se lava con agua, se seca y se concentra a vacío. La purificación por cromatografía en columna o cristalización en un disolvente adecuado, da el compuesto de fórmula **(111)**.
- 10 Compuesto 113. Una mezcla del compuesto de fórmula **(111)** (1 equivalente) y el compuesto de fórmula **(112)** (3 equivalentes) en un disolvente tal como, pero no limitado a *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo, se calienta a reflujo durante 1-4 horas. Después el disolvente se separa a vacío. El residuo se disuelve en un disolvente tal como, pero no limitado a diclorometano o acetato de etilo. La disolución resultante se lava con agua, salmuera y después se seca. La fase orgánica se concentra a vacío para dar el compuesto de fórmula **(113)**.
- 15 Compuesto de fórmula (I). A una disolución agitada del compuesto de fórmula (113) (1 equivalente) en un disolvente tal como, pero no limitado a diclorometano, tolueno o THF se añade la disolución de un cloruro o bromuro de fórmula **(114)** (1 equivalente) en presencia de una base tal como, pero no limitada a trietilamina o base de Hunigs, a 0°C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 6-18 horas y después se inactiva con agua. La fase orgánica se lava con agua, salmuera, se seca y después se concentra a vacío para dar el compuesto de fórmula (I)
- 20 que se purifica más por cromatografía o cristalización.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) de esta invención, donde W es -C(O)N(R<sup>1</sup>)-, se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito en el esquema de reacción 3.

## ESQUEMA DE REACCIÓN 3



Los materiales de partida del esquema de reacción anterior están disponibles en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos para el experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

- 5    Compuesto 117. A una disolución agitada de la amina de fórmula (115) (1 equivalente) en un disolvente tal como, pero no limitado a diclorometano o tolueno, se añade la disolución de un cloruro o bromuro de fórmula (116) (1 equivalente) en un disolvente tal como diclorometano o tolueno, en presencia de una base tal como trietilamina o base de Hunigs. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo adecuado y después se inactiva con agua. La fase orgánica se lava con agua, salmuera, se seca y después se concentra a vacío para dar el producto de fórmula (117).
- 10

Compuesto 118. Una disolución del compuesto de fórmula (117) obtenido antes, se disuelve en un disolvente adecuado y se elimina el grupo protector R' en condiciones de desprotección adecuadas, tal como hidrólisis o hidrogenación, para obtener la amina de fórmula (118).

- 15    Compuesto 120. Una mezcla de una cloripiridazina de fórmula (119) (1 equivalente) y la amina de fórmula (118) obtenida antes (1,5 equivalentes) en un disolvente adecuado, se calienta a temperatura de reflujo durante 4 - 24

horas. Se añade a la mezcla de reacción una disolución básica tal como disolución de NaOH. La capa acuosa se extrae con un disolvente orgánico tal como diclorometano o acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan, después se evaporan a sequedad. El compuesto bruto se purifica por cromatografía en columna o cristalización, para dar el compuesto de fórmula (120).

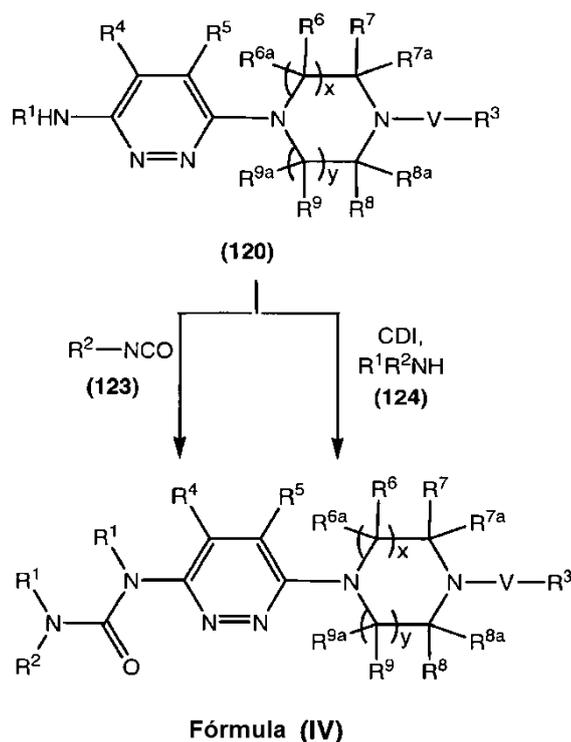
5 Compuesto de fórmula (I).

Método A. A una disolución agitada del compuesto de fórmula (120) (1 equivalente) en un disolvente tal como diclorometano, acetonitrilo o tolueno, se añade la disolución de un compuesto de fórmula (121) (1 equivalente) en presencia de una base tal como trietilamina o base de Hunigs (1 equivalente) a 0°C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 8 - 24 horas y después se inactiva con agua. La fase orgánica se lava con agua, salmuera, se seca y después se concentra a vacío. La purificación adicional por cromatografía en columna o cristalización en un disolvente adecuado da el compuesto de fórmula (I).

Método B. A una disolución de un ácido carboxílico de fórmula (122) (1 equivalente) en un disolvente tal como diclorometano, tolueno o THF, se añade una base tal como trietilamina o base de Hunigs (2,5 equivalentes), seguido de la adición de un agente de acoplamiento tal como (3-dimetilaminopropil)etil-carbodiimida (1,1 equivalentes). La mezcla resultante se agita durante 15 minutos a 1 hora y se añade una amina de fórmula (120) (1,1 equivalentes). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 8-24 horas, después se lava con agua, se seca y se concentra a vacío. La purificación por cromatografía en columna o cristalización en un disolvente adecuado da el compuesto de fórmula (I).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV) de esta invención se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general como se describe en el esquema de reacción 4.

#### ESQUEMA DE REACCIÓN 4



Los materiales de partida del esquema de reacción anterior están disponibles en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos para el experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

25 Compuesto de fórmula (IV):

Método C. A una disolución agitada del compuesto de fórmula (120) (1 equivalente) en un disolvente anhidro, tal como, pero no limitado a DMF, se añade un isocyanato de fórmula (123) (3 equivalentes), y después la mezcla se agita a 60 - 80°C durante 4 - 24 horas. La mezcla se concentra a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía en columna o cristalización en un disolvente adecuado, da el compuesto de fórmula (IV).

30 Método D. Se añade lentamente un compuesto de fórmula (120) (1 equivalente) a una disolución enfriada con hielo de 1,1'-carbonildiimidazol (1,5 a 2,5 equivalentes) en un disolvente anhidro tal como diclorometano. Después la

temperatura se eleva a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita durante otras 2 - 8 horas. Después se añade una amina de fórmula **(124)** (1 equivalente) a la mezcla de reacción que se agita a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se lava con disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se concentra y se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto de fórmula **(IV)**.

Aunque cualquier experto en la técnica puede preparar los compuestos de la invención de acuerdo con las técnicas generales descritas antes, se proporcionan detalles más específicos sobre las técnicas sintéticas para los compuestos de la invención en otra parte en esta memoria descriptiva por conveniencia. De nuevo, todos los reactivos y las condiciones de reacción usadas en la síntesis son conocidos para los expertos en la técnica y están disponibles en fuentes comerciales habituales.

#### Preparación 1

##### Síntesis de 2-ciclopropiletilamina

Se añadió gota a gota ácido sulfúrico (20,66 ml) a una suspensión enérgicamente agitada de hidruro de litio y aluminio (764,4 mmol) en 800 ml de éter etílico anhidro (40 ml) a 0°C durante un periodo de al menos 2 horas. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, y se añadió gota a gota una disolución de ciclopropilacetronitrilo (246,5 mmol) en 100 ml de éter etílico anhidro. La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas, después se enfrió a 0°C, se inactivó con cuidado con hielo triturado. Se añadió una disolución de 38 g de NaOH en 350 ml de agua, y se decantó la capa orgánica del precipitado de hidróxido de aluminio resultante. El precipitado se lavó bien con éter etílico (3 x 600 ml). Todos los extractos de éter se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se separó por destilación para dar 172,5 mmol de 2-ciclopropiletilamina en forma de un líquido incoloro (p.e. ~ 100-108°C). Rendimiento 70%.

#### Preparación 2

##### Síntesis de ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico

A una disolución mecánicamente agitada de 3-cloro-6-metilpiridazina (155,6 mmol) en 140 ml de ácido sulfúrico concentrado, se añadió lentamente dibromato potásico finalmente pulverizado (55,40 g), manteniéndose la temperatura por debajo de 50°C. Después de completarse la adición, se continuó agitando durante otras 4 horas a 50°C. El líquido verde oscuro viscoso después se enfrió y se añadió hielo triturado con cuidado. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (6 x 400 ml). Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se concentró a vacío para dar el ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico ligeramente coloreado de rojo (106,6 mmol). Este material se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento 69%. p.f. 145°C (desc). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,1, 8,20, 8,05.

#### Preparación 3

##### Síntesis de la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico

A una disolución de ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (15,8 mmol) en diclorometano (95 ml) se añadió diisopropiletilamina (46,7 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (23,7 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (23,7 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y se añadió 2-ciclopropiletilamina (20,2 mmol). Después de agitar durante 36 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), después se lavó con agua y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se separó a vacío. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo en hexanos al 30%) dio el compuesto del título (8,70 mmol). Rendimiento 55%.

#### Preparación 4

##### Síntesis de (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico

La mezcla de ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico monohidrato (3,16 g; 20,0 mmol), dimetilformamida (0,5 ml) y cloruro de tionilo (5-7 ml) en cloroformo (70 ml) se mantuvo a 50-60°C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo sólido se disolvió en diclorometano (70 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de 3-metilbutilamina (30 mmol, 2,7 ml) y trietilamina (5 ml) en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min, se lavó secuencialmente con disolución de HCl al 10%, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua, y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto final se aisló por recristalización en éter:hexanos (5:1) (19,76 mmol). Rendimiento: 98%.

#### Preparación 5

##### Síntesis de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometil-fenil)metanona

A. A una disolución agitada de 1-Boc-piperazina (1,96 g, 10,5 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo (2,09 g, 10,0 mmol) como una disolución en diclorometano en presencia de trietilamina (3 ml)

a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó con agua (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua, disolución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentró a vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo pálido usado para la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

5 B. Una disolución del compuesto obtenido antes (10 mmol) en 50 ml de una mezcla 1:4 de ácido trifluoroacético y diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de concentración a vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y se lavó secuencialmente con NaOH 1 N (10 ml), agua, disolución saturada de NaCl, y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para dar la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona en forma de un aceite amarillo claro. Este aceite se convirtió en la sal de HCl por la  
10 adición de 10 ml de HCl 2 N en éter y 100 ml de éter anhidro a la disolución del compuesto en 10 ml de diclorometano. El sólido blanco formado se filtró y se secó para dar la sal de HCl.

C. Una mezcla de 3-amino-6-cloropiridazina (0,648 g, 5,00 mmol) y la sal de HCl obtenida antes (7,5 mmol) se calentó a 150°C durante 24 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 10 ml de NaOH 1 N y 100 ml de diclorometano, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas  
15 combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

#### Preparación 6

##### Síntesis de (5-fluoro-2-trifluorometilfenil)piperazin-1-ilmetanona

A. A una disolución de 1-bencilpiperizina (4,65 g, 4,58 ml, 26,4 mmol) en diclorometano (200 ml) se añadió  
20 diisopropiletilamina (4,65 g, 6,2 ml, 36,0 mmol) seguido de cloruro de 5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoilo (5,43 g, 3,63 ml, 23,9 mmol) a 0°C. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). Después de separar el disolvente a vacío, se obtuvo el producto (9,81 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite viscoso que se usó para la siguiente reacción sin más purificación.

25 B. El aceite viscoso se diluyó en metanol (100 ml) y se añadió Pd/C (981 mg). La mezcla se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> durante 16 horas. Después de filtración, el filtrado se concentró a vacío para dar 6,98 g (94%) del producto.

#### Preparación 7

##### Síntesis de (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico

Una mezcla de piperazina (1,48 g, 17,2 mmol) y (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico  
30 (1,29 g, 5,73 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 16 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, el material gomoso se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de filtrar, el filtrado se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano (100%), después con metanol:diclorometano (1:9) para obtener 1,18 g (75%) del producto en forma de un sólido.

#### 35 Preparación 8

##### Síntesis de 2-amino-1-ciclopropiletanol

A. A una mezcla agitada de ciclopropanocarboxialdehído (1,00 g, 14,3 mmol) y nitrometano (0,765 g, 14,3 mmol) en MeOH a 0°C se añadió gota a gota una disolución de NaOH (0,57 g) en agua. La mezcla de reacción se mantuvo  
40 agitando durante 1 hora y precipitó un sólido blanco. Después se añadió gota a gota ácido acético glacial (0,807 ml) a esta mezcla. La capa orgánica se extrajo con éter (3 x 7 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> para dar 2-nitro-1-ciclopropiletanol que se usó para la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

B. El compuesto nitro obtenido antes se disolvió en 4 ml de éter seco y después se añadió gota a gota a una disolución agitada de hidruro de litio y aluminio (0,997 g, 26,3 mmol) en éter seco (30 ml) con reflujo durante 1 hora. El reflujo se mantuvo durante 2 horas más y después se añadió 2-propanol (9 ml) seguido de la adición de disolución  
45 saturada de NaCl (3 ml). La mezcla se agitó durante otros 20 min y después se extrajo con mezcla de 2-propanol:éter (1:3). Se obtuvo 2-amino-1-ciclopropiletanol después de separar los disolventes y se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

#### Preparación 9

##### Síntesis de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico

50 A la disolución de ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (375 mg, 2,37 mmol) en 5 ml de dioxano se añadió cloruro de tionilo (420 mg, 3,56 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y se separó a vacío el disolvente. Se añadió 2-amino-1-ciclopropiletanol (479 mg, 4,73 mmol) en 5 ml de dioxano al residuo, seguido de la adición de trietilamina (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla y

después se extrajo con acetato de etilo. Se separó el extracto orgánico, se lavó con agua y salmuera; se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de separar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna eluida con acetato de etilo:hexano (70:30) para dar 58 mg del producto deseado blanco.

#### Preparación 10

##### 5 Síntesis de piperazina-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona

A. Se añadió gota a gota cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo a una disolución enfriada (0°C) y agitada de 1-Boc-piperazina (0,100 mol) y trietilamina (0,12 mol) en diclorometano (250 ml) a lo largo de 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después se añadió agua (100 ml) a la mezcla y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera; se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y después se concentraron a vacío para dar el producto con rendimiento cuantitativo.

B. Una disolución del éster de *t*-butilo del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazina-1-carboxílico obtenido antes (10 mmol) en una mezcla de ácido trifluoroacético y diclorometano (1:4, 50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de concentrar a vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y se lavó secuencialmente con disolución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera; se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró para dar la piperazina-1-il-(2-trifluorometilfenil)-metanona con 97% de rendimiento.

#### Preparación 11

##### Síntesis de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazina-3-carboxílico

Una disolución de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (2,52 g, 11,0 mmol) y piperazina (2,83 g, 32,8 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas. El disolvente se separó por evaporación, el residuo se disolvió en agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). El extracto orgánico se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y después se evaporó. El residuo se pasó por una almohadilla de gel de sílice y se concentró para dar la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico (2,68 g, 88% de rendimiento). MS (ES+) m/z 278 (M+1).

#### Preparación 12

##### 25 Síntesis de la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazina-3-carboxílico

Una disolución de la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (7,8 g, 34 mmol) y piperazina (8,93 g, 103 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas. El disolvente se separó por evaporación y el residuo se disolvió en agua (100 ml). La disolución acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 100 ml) y el extracto orgánico se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró para dar la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico (8,2 g, 88%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90-7,87, 6,89, 3,78-3,50, 3,12-2,90, 1,77-1,49, 0,83-0,60, 0,51-0,36, 0,15-0,01.

#### Preparación 13

##### Síntesis de la [2-(3-fluorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico

A una disolución de ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (0,31 g, 1,94 mmol) en diclorometano (15,5 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,73 ml, 4,19 mmol), seguido de 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (0,28 g, 2,1 mmol) y 1-(3-dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (0,37 ml, 2,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos, seguido de la adición de 3-fluorofenilamina (0,28 ml, 2,1 mmol). Después de agitar durante 27 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con agua (4 x 25 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna eluida con diclorometano:acetato de etilo (2:1) dio el producto en forma de un polvo blanco (0,205 g). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,26, 8,12, 7,67, 7,28-7,23, 6,95-6,89, 3,80-3,75, 2,95.

#### Preparación 14

##### Síntesis de ácido (E)-2-trifluorometilciclopropanocarboxílico

A. A una disolución agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio (4,85 g, 22,0 mmol) en DMSO (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a 25-30°C se añadió una dispersión de hidruro sódico en aceite mineral (0,88 g, 22 mmol) en porciones. Tras completarse la evolución de hidrógeno (30 minutos), se añadió gota a gota una disolución de 4,4,4-trifluorocrotonato de etilo (3,36 g, 3 ml, 20 mmol) en DMSO (10 ml) de modo que la temperatura no superara 35°C. La mezcla resultante se agitó a 25-30°C durante 30 minutos y después a 55-60°C durante 1 hora. La mezcla se vertió en 150 ml de disolución acuosa de cloruro amónico (4 g). La disolución se extrajo con éter y el extracto de éter se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar un producto bruto.

B. A una disolución del producto bruto obtenido antes se añadió tetrahidrofurano (75 ml), agua (38 ml) e hidróxido de litio (3,36 g, 80 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 80°C durante 5,5 horas y después se evaporó para separar

el tetrahidrofurano. La capa acuosa se extrajo con hexanos (2 x 30 ml), se acidificó con HCl concentrado y después se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La separación del disolvente dio el ácido 2-trifluorometilciclopropano-carboxílico (1,53 g).

#### Preparación 15

##### 5 Síntesis de la pentilamida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico

En un matraz que contenía ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (375 mg, 2,37 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió cloruro de tionilo (420 mg, 0,26 ml, 3,56 mmol). La mezcla marrón se calentó a reflujo durante 6 horas bajo atmósfera de nitrógeno con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se separó mediante un rotavapor. El material negro gomoso se diluyó con dioxano (5 ml) y la disolución resultante se enfrió en un baño de hielo-agua. A la disolución enfriada se añadió amil-amina (410 mg, 0,55 ml, 4,74 mmol). La disolución de la reacción negra resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (25 ml). La disolución se lavó con agua (2 x 10 ml) y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se separó por filtración el sólido y se concentró para dar un material gomoso que se purificó por cromatografía en columna eluida con diclorometano para dar 310 mg (57%) del producto en forma de un sólido incoloro. p.f. 98-101°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28, 8,05, 7,68, 3,51, 1,69-1,63, 0,90. MS (ES+) m/z 228 (M+1).

#### Preparación 16

##### Síntesis de 3-ciclopropilpropilamina

20 A. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (7,20 g, 37,8 mmol) a una disolución enfriada (0°C) de 2-ciclopropiletanol (4,00 g, 46,4 mmol) en piridina (10 ml) y diclorometano (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con éter (200 ml) y se lavó secuencialmente con agua, HCl al 10%, agua y salmuera y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se obtuvo el éster de 2-ciclopropiletilo del ácido tolueno-4-sulfónico (8,1 g, 89%) después de separar el disolvente y se usó para la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

25 B. Una mezcla del éster de 2-ciclopropiletilo del ácido tolueno-4-sulfónico (8,1 g, 33,7 mmol), cianuro sódico (5,0 g, 102 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,5 g) en DMF (30 ml) se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter (200 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se obtuvo el 3-ciclopropilpropionitrilo (3,2 g, 99%) después de separar el disolvente.

30 C. Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (2,73 ml) a una disolución enérgicamente agitada de hidruro de litio y aluminio en éter (3,792 g, 99,43 mmol) en 40 ml de éter a 0°C. La mezcla de reacción después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota una disolución de 3-ciclopropilpropionitrilo (3,085 g, 32,47 mmol) en éter (10 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, después se enfrió a 0°C y posteriormente se inactivó lentamente con agua. Se añadió una disolución de NaOH (2 g en 18 ml de H<sub>2</sub>O) y la fase orgánica se decantó del precipitado de hidróxido de aluminio resultante, que se lavó con éter (3 X 20 ml). Se combinaron todas las porciones de éter, y el disolvente se separó por destilación y se obtuvo 3-ciclopropilproilamina en forma de un líquido amarillo claro (2,01 g, 62,5%).

#### Preparación 17

##### Síntesis de (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)piridazina-3-carboxílico

40 A una disolución de la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (0,57 g, 2,52 mmol) y Bu<sub>4</sub>NBr (0,16 g, 0,50 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (0,75 ml, 0,77 g, 5,04 mmol). La mezcla de reacción marrón se calentó a reflujo durante 16 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se separó a vacío. El material bruto se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La disolución se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de filtración, el disolvente del filtrado se separó a vacío. El producto se aisló en forma de un material marrón gomoso (0,72 g, 74%) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

#### Preparación 18

##### Síntesis de la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[1,4]diazepan-1-il-piridazina-3-carboxílico

50 A. Una mezcla de la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (0,15 g, 0,665 mmol), éster *terc*-butílico del ácido [1,4]diazepan-1-carboxílico (0,133 g, 0,665 mmol) y trietilamina (0,093 ml, 0,665 mmol) se calentó a temperatura de reflujo en tolueno durante 18 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto (0,226 g, 87%) que se usó para la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

B. El producto obtenido antes se disolvió en una mezcla 2:1 de diclorometano/ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después el disolvente se separó a vacío. El residuo se diluyó con diclorometano, y la

disolución resultante se lavó con disolución acuosa de hidróxido sódico al 10%, se secó y se concentró para dar la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[1,4]diazepan-1-il-piridazina-3-carboxílico.

#### Preparación 19

##### Síntesis de la (2-ciclobutiletil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico

- 5 A. A una disolución de ciclobutanometanol (4,00 g, 46,4 mmol) en diclorometano (60 ml) se añadió piridina (10 ml), seguido de la adición de cloruro de p-toluenosulfurilo (7,20 g, 37,8 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 23 h a temperatura ambiente, y después se diluyó con éter dietílico (350 ml), se lavó secuencialmente con agua, disolución acuosa de HCl al 1%, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para dar el producto (9,00 g, 80,7%).
- 10 B. A una disolución de éster de ciclobutilmetilo del ácido tolueno-4-sulfónico (9,00 g, 37,5 mmol) en DMF (34 ml) se añadió cianuro sódico (5,62 g, 114,6 mmol) y yoduro de tetra-*n*-butilamonio (0,56 g, 1,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó de 90 a 95°C durante 6,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (450 ml), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión atmosférica para dar un producto (3,50 g).
- 15 C. Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (1,71 ml, 32,6 mmol) a una disolución enérgicamente agitada de hidruro de litio y aluminio (2,47 g, 65,1 mmol) en 65 ml de éter a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, y se añadió gota a gota una disolución de ciclobutilacetoniitrilo (2 g, 21,03 mmol) en 9 ml de éter etílico. La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 3,5 h y después se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La reacción se enfrió a 0°C, y se inactivó lentamente con agua (16 ml). Se añadió una disolución de hidróxido sódico (7,85 g) en agua (69 ml), y la fase orgánica se decantó del precipitado de hidróxido de aluminio resultante, el cual se lavó con tres porciones de 50 ml de éter. Se combinaron todas las partes de éter y el disolvente se separó por destilación para dejar la 2-ciclobutiletilamina en forma de un líquido incoloro (1,9 g, 91%).
- 20
- 25 D. A un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadieron ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico monohidrato (0,64 g, 3,6 mmol), cloroformo (14 ml), dimetilformamida (0,1 ml) y cloruro de tionilo (1,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo sólido se disolvió en diclorometano (13 ml) y se añadió lentamente a una mezcla de ciclobutiletilamina (0,47 g, 4,74 mmol) y trietilamina (0,8 ml) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó secuencialmente con disolución acuosa de HCl al 10%, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/EtOAc (2:1)) dio el producto en forma de un polvo blanco (0,572 g, 59%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25, 7,97, 7,65, 3,42, 2,36, 2,08, 1,91-1,59.
- 30

#### Preparación 20

##### Síntesis de 3-ciclobutilpropilamina

- 35 A. Una disolución de trimetilfosfina en tolueno (1 M, 60 ml, 60 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno se diluyó con tolueno (30 ml) y tetrahidrofurano (30 ml). Después se añadió gota a gota yodoacetoniitrilo (4,2 ml, 9,69 g, 58 mmol) mientras se agitaba enérgicamente, de modo que precipitó un sólido incoloro. Cuando terminó la adición, se retiró el baño de hielo y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 51 h. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con tolueno y se secó a presión reducida. La recristalización en acetoniitrilo (37,5 ml) dio el compuesto en forma de cristales incoloros (9,89 g, rendimiento: 70%).
- 40
- B. A una mezcla de ciclobutanometanol (0,861 g, 10 mmol) y yoduro de (cianometil)-trimetilfosfonio (6,20 g, 25,5 mmol) se añadió propionitrilo (20 ml) y diisopropiletilamina (5,5 ml, 32 mmol), y la mezcla se agitó a 97°C durante 48 h. Se añadió agua (1 ml, 55,5 mmol) y se continuó agitando a 97°C durante otras 18 h. Se añadieron agua (125 ml) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml, 60 mmol), y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 100 ml). Los extractos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron con sulfato magnésico y se concentraron a presión atmosférica para dar el producto (1,09 g).
- 45
- C. Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (3,15 ml, 60,05 mmol) a una disolución enérgicamente agitada de hidruro de litio y aluminio (4,35 g, 113,8 mmol) en 114 ml de éter etílico a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, y se añadió gota a gota una disolución de ciclobutilpropionitrilo (1,09 g, 10 mmol) en 15 ml de éter etílico. La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h y después se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se enfrió a 0°C, y se inactivó lentamente con agua (12 ml). Se añadió una disolución de hidróxido sódico (5,89 g) en agua (52 ml), y la fase orgánica se decantó del precipitado de hidróxido de aluminio resultante, el cual se lavó con tres porciones de 50 ml de éter. Se combinaron todas las partes de éter y el disolvente se separó por destilación para dejar 0,36 g (32%) de 2-ciclobutilpropilamina en forma de un líquido incoloro.
- 50
- 55

## Preparación 21

## Síntesis de la (2-ciclobutiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazina-3-carboxílico

5 A una disolución de la (2-ciclobutiletil)-amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (1,2 g, 5,00 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se añadió piperazina (1,29 g, 15,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo sólido se recogió en acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,14 g, 78,4% de rendimiento).

## Preparación 22

## 10 Síntesis de 2,2-(dimetilciclopropil)metilamina

Se añadió hidruro de litio y aluminio (7,77 g, 0,194 mmol) a una disolución de 2,2-dimetilciclopropanocarboxamida (10,0 g, 88,3 mmol) en THF (200 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h, después se enfrió a 0°C, se inactivó con agua y se extrajo con éter dietílico. Las capas de éter combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se destilaron para dar el compuesto del título con 36% de rendimiento (3,2 g). P.e. 94-96°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,68-2,53, 1,13, 1,03, 1,00, 0,70-0,61, 0,38-0,34, -0,02 - -0,05.

## Preparación 23

## Síntesis de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

20 A. A una disolución en metanol del ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico monohidrato (5,00 g, 31,6 mmol) se añadió cloruro de tionilo (0,36 ml, 0,59 g, 4,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo a 80°C durante 16 h. El producto cristalizó después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron y se lavaron con metanol y las aguas madre se concentraron y se cristalizaron de nuevo. La cantidad total de producto aislado era 4,954 g (100% de rendimiento).

25 B. Una mezcla de éster metílico del ácido 6-hidroxi-piridazina-3-carboxílico obtenido antes y oxiclورو de fósforo se calentó con cuidado a temperatura de reflujo y se mantuvo en esta durante 2,5 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a vacío para separar el exceso de cloruro de fosforilo, y después el residuo se vertió en agua helada. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua y se secó a vacío para dar el producto en forma de un sólido amarillo (4,359 g, 79% de rendimiento).

30 C. A una disolución del éster metílico del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico obtenido antes (4,359 g, 25,3 mmol) en dioxano (145 ml) se trató con la sal de ácido clorhídrico de la 1-(2-trifluorometil-benzoi)piperazina (7,80 g, 26,5 mmol) en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,14 g, 73,4 mmol) y yoduro de tetra-*n*-butilamonio (0,071 g, 0,192 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 24 h y después se evaporó para separar el dioxano. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado (8,666 g, 87% de rendimiento).

35 D. A una disolución del éster metílico del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico (4,436 g, 11,25 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y agua (25 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (2,30 g, 54,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 h y el pH de la disolución se ajustó a ~3 con ácido clorhídrico concentrado (5,3 ml) a 0°C. La mezcla se concentró. Se añadió acetato de etilo (100 ml) al residuo y el producto precipitó. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a vacío para dar el compuesto del título (3,60 g). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar la segunda parte del compuesto del título (0,463 g). La cantidad total de producto era 4,063 g (95% de rendimiento).

## Preparación 24

## Síntesis de la pent-4-enilamida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazina-3-carboxílico

45 A. A una disolución de 4-penten-1-ol (4,8 ml, 4,00 g, 46,4 mmol) en diclorometano (60 ml) se añadió piridina (10 ml), seguido de la adición de cloruro de *p*-toluenosulfurilo (7,2 g, 37,8 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 21 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se diluyó con éter dietílico (350 ml), se lavó secuencialmente con agua, HCl al 1%, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto con 93% de rendimiento (8,48 g) que se usó para la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

50 B. A una disolución del éster de pent-4-enilo del ácido tolueno-4-sulfónico obtenido antes (3,42 g, 14,3 mmol) en THF (55 ml) se añadió hidróxido amónico (contenido de amoniaco 28,0-30,0%) (100 ml, 1532,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. Las disoluciones de éter combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destilaron a presión atmosférica a 50°C para dar una disolución en THF de pent-4-enilamina, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

C. Se añadieron ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico monohidrato (1,60 g, 10,1 mmol), cloroformo (36 ml), dimetilformamida (0,25 ml) y cloruro de tionilo (3,05 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La mezcla de reacción se agitó a 69°C durante 43 h y después se evaporó a sequedad. El residuo sólido se disolvió en diclorometano y la disolución se añadió gota a gota a la mezcla de pent-4-enilamina en THF preparada antes y trietilamina a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl al 10%, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío. La purificación por cromatografía en columna dio el producto en forma de un polvo blanco (1,08 g, 61,6% de rendimiento).

D. A una disolución de la pent-4-enilamida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico sintetizada antes (1,08 g, 4,79 mmol) en acetonitrilo (39 ml) se añadió piperazina (1,25 g, 14,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante la noche (la TLC indicaba que la reacción se había completado). La mezcla se evaporó y el residuo sólido se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,169 g, 88,6% de rendimiento).

Las síntesis de compuestos de esta invención se ilustran, pero no se limitan a los siguientes ejemplos.

#### Ejemplo de referencia 1

Síntesis de la {6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido 4-metilpentanoico

A una disolución agitada de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometil-fenil)metanona (0,226 g, 0,645 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadió ácido 4-metilpentanoico (0,500 g, 4,30 mmol) seguido de (3-dimetilaminopropil)-etil-carbodiimida (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y el residuo se disolvió de nuevo en una pequeña cantidad de acetato de etilo. El sólido, que precipitó por la adición gota a gota de hexano, se separó por filtración y se secó a vacío para dar el producto del título (0,070 g) en forma de un sólido blanco con 24% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,15, 8,36, 7,74, 7,63, 7,56, 7,36, 7,05, 4,03-3,98, 3,93-3,89, 3,69-3,62, 3,55-3,53, 3,33-3,31, 2,51, 1,63-1,61, 0,91.

#### Ejemplo de referencia 1.1

4-Fenil-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}butiramida

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, haciendo variaciones solo según sea necesario para usar ácido 4-fenilbutírico en lugar de ácido 4-metilpentanoico para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (9% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,13, 8,36, 7,74, 7,62, 7,56, 7,36, 7,28-7,25, 7,19-7,16, 7,05, 4,03-3,98, 3,93-3,88, 3,69-3,60, 3,54-3,52, 3,33-3,31, 2,70, 2,52, 2,06.

#### Ejemplo de referencia 1.2

4-(4-Metoxifenil)-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}butiramida

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, haciendo variaciones solo según sea necesario para usar ácido 4-(4-metoxifenil)butírico en lugar de ácido 4-metilpentanoico para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (20% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,14, 8,29, 7,67, 7,55, 7,49, 7,30, 7,01, 6,98, 6,73, 3,95-3,91, 3,86-3,81, 3,70, 3,61-3,55, 3,48-3,45, 3,26-3,24, 2,57, 2,45, 1,96.

#### Ejemplo de referencia 2

Síntesis de 2-benciloxi-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}acetamida

A una disolución agitada de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona (1,30 g, 3,7 mmol) en diclorometano (60 ml) se añadió diisopropiletilamina (1,5 g), seguido de 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (1,1 g) y *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y después se añadió ácido benciloxiacético (1,2 ml). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se lavó con HCl al 10%, NaOH 1 N y agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío para dar la amida final en forma de un aceite amarillo oscuro. El aceite se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:MeOH = 98:2) proporcionando 1,64 g del compuesto puro en forma de un sólido blanco con 89% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,12, 8,29, 7,72, 7,63-7,49, 7,35-7,33, 6,99, 4,65, 4,10, 4,05-3,83, 3,66-3,54, 3,33-3,29. MS (ES+) *m/z* 500,2 (M+1).

## Ejemplo de referencia 2.1

4-Ciclohexil-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}butiramida

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, haciendo variaciones solo según sea necesario para usar ácido 4-ciclohexilbutírico en lugar de ácido benciloxiacético para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (18% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04, 8,32, 7,68, 7,56, 7,49, 7,30, 7,04-7,00, 3,99-3,23, 2,40, 1,89-1,83, 1,69-0,84.

## Ejemplo de referencia 2.2

2-Etoxi-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}-acetamida

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, haciendo variaciones solo según sea necesario para usar ácido etoxiacético en lugar de ácido benciloxiacético para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo amarillo (67% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,18, 8,35, 7,75, 7,63, 7,56, 7,37, 7,04, 4,08, 4,04-3,88, 3,70-3,64, 3,60-3,58, 3,35-3,33, 1,31. MS (ES+) *m/z* 438,4 (M+1).

## 15 Ejemplo de referencia 2.3

2-Ciclopropilmetoxi-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}acetamida

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, haciendo variaciones solo según sea necesario para usar ácido ciclopropilmetoxiacético en lugar de ácido benciloxiacético para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (41% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,17, 8,32, 7,72, 7,61, 7,54, 7,35, 4,10, 4,01-3,88, 3,69-3,61, 3,57-3,55, 3,43, 3,33-3,30, 1,14-1,08, 0,61-0,57, 0,27-0,24. MS (ES+) *m/z* 464,5 (M+1).

## Ejemplo de referencia 2.4

2-(2-Metoxietoxi)-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}acetamida

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, haciendo variaciones solo según sea necesario para usar ácido (2-metoxietoxi)acético en lugar de ácido benciloxiacético para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (72% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,53, 8,34, 7,74, 7,63, 7,56, 7,34, 7,02, 4,16, 4,04-3,89, 3,80-3,77, 3,69-3,65, 3,63-3,61, 3,59-3,56, 3,46, 3,34-3,32. MS (ES+) *m/z* 468,3 (M+1).

## Ejemplo de referencia 2.5

30 {6-[4-(2-Trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, haciendo variaciones solo según sea necesario para usar ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico en lugar de ácido benciloxiacético para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (48% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,77, 8,28, 7,72, 7,60, 7,53, 7,34, 6,99, 4,01-3,85, 3,63-3,60, 3,52-3,45, 3,31-3,27, 1,78-1,74, 1,28, 1,20. MS (ES+) *m/z* 476,3 (M+1).

## Ejemplo de referencia 2.6

## {6-[4-(2-Trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido ciclopropanocarboxílico

40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, haciendo variaciones solo según sea necesario para usar ácido ciclopropanocarboxílico en lugar de ácido benciloxiacético para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (32% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,07, 8,40, 7,72, 7,61, 7,53, 7,34, 7,03, 4,02-3,82, 3,67-3,55, 3,49-3,46, 3,30-3,27, 2,09-2,01, 1,09-1,04, 0,88-0,82. MS (ES+) *m/z* 420,2 (M+1).

## Ejemplo de referencia 2.7

## {6-[4-(2-Trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido 1-trifluorometilciclopropanocarboxílico

45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, haciendo variaciones solo según sea necesario para usar ácido 1-trifluorometilciclopropanocarboxílico en lugar de ácido benciloxiacético para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (16% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62, 8,18, 7,74, 7,63, 7,56, 7,34, 7,01, 4,03-3,89, 3,71-3,62, 3,60-3,58, 3,34-3,32, 1,54-1,52, 1,39-1,36. MS (ES+) *m/z* 487,9 (M+1).

## Ejemplo de referencia 2.8

*N*-{6-[4-(2-Trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)acetamida

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, haciendo variaciones solo según sea necesario para usar ácido (3,3,3-trifluoropropoxi)acético en lugar de ácido benciloxiacético para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (50% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,03, 8,32, 7,75, 7,63, 7,56, 7,37, 7,03, 4,13, 4,03-3,98, 3,94-3,89, 3,84, 3,71-3,63, 3,60-3,58, 3,35-3,32, 2,56-2,48. MS (ES+) *m/z* 506,5 (M+1).

## Ejemplo de referencia 2.9

3-Metoxi-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}propionamida

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, haciendo variaciones solo según sea necesario para usar ácido 3-metoxipropiónico en lugar de ácido benciloxiacético para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (11% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,44, 8,31, 7,74, 7,63, 7,55, 7,36, 7,02, 4,02-3,98, 3,94-3,89, 3,73, 3,70-3,61, 3,57-3,54, 3,43, 3,33-3,31, 2,73. MS (ES+) *m/z* 438,1 (M+1).

## 15 Ejemplo de referencia 2.10

3-Fenoxi-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}propionamida

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, haciendo variaciones solo según sea necesario para usar ácido 3-fenoxipropiónico en lugar de ácido benciloxiacético para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (52% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,08, 8,40, 7,74, 7,61, 7,55, 7,34, 7,26-7,22, 7,05, 6,93, 6,88, 4,34, 4,01-3,96, 3,92-3,86, 3,68-3,60, 3,55-3,53, 3,29-3,27, 3,08. MS (ES+) *m/z* 500,3 (M+1).

## Ejemplo de referencia 2.11

3-(4-Fluorofenil)-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}propionamida

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, haciendo variaciones solo según sea necesario para usar ácido 3-(4-fluorofenil)propiónico en lugar de ácido benciloxiacético para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (58,5% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,33, 8,40, 7,78, 7,67, 7,60, 7,36, 7,14, 7,08, 6,85, 3,90, 3,51, 3,20, 3,02, 2,92. MS (ES+) *m/z* 502,7 (M+1).

## Ejemplo de referencia 2.12

30 2-Butoxi-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}acetamida

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, haciendo variaciones solo según sea necesario para usar ácido butoxiacético en lugar de ácido benciloxiacético para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (40,8% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,19, 8,35, 7,72, 7,55, 7,33, 7,03, 4,05, 3,94, 3,60, 3,31, 1,64, 1,43, 0,93. MS (ES+) *m/z* 465,6 (M+1).

## Ejemplo de referencia 2.13

Cloruro de 2-metil-1-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}carbamoil}propilamonio

40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 2-amino-3-metilbutíico en lugar de ácido benciloxiacético para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona y después tratamiento con HCl, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco de la sal de HCl (48% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,53, 8,50, 8,12, 7,84, 7,76, 7,68, 7,62, 7,54, 3,90, 3,36, 3,25, 2,20, 0,98. MS (ES+) *m/z* 451,2 (M+1).

## Ejemplo de referencia 2.14

{6-[4-(2-Trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido 5-[1,2]ditiolan-3-il-pentanoico

45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, haciendo variaciones solo según sea necesario para usar ácido lipoico en lugar de ácido benciloxiacético para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,11, 8,37, 7,72, 7,61, 7,53, 7,35, 7,04, 4,08-3,84, 3,70-3,57, 3,56-3,46, 3,33-3,30, 3,17-3,02, 2,59, 2,39, 1,84, 1,78-1,56, 1,51-1,37. RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 172,52, 167,57, 157,94, 150,00, 134,42, 132,38, 129,45, 127,79, 127,29, 127,14, 126,93, 126,88, 126,82, 121,92, 116,27, 56,34, 46,47, 45,65, 45,33,

50

41,25, 40,26, 38,49, 37,05, 34,74, 28,85, 25,14. MS (ES+) *m/e* 540,1 (M+1).

Ejemplo de referencia 2.15

2-(2-Ciclopropiletoxi)-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}acetamida

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar el ácido 5-(2-ciclopropiletoxi)acético en lugar del ácido benciloxiacético para hacer reaccionar con la [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,056 g, 41% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,15, 8,32, 7,73-7,7, 7,61-7,53, 7,35-7,33, 7,0, 4,07, 3,97-3,89, 3,64, 3,57-3,54, 3,32-3,29, 1,57-1,51, 0,85-0,75, 0,52-0,48, 0,09-0,07. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,8, 167,5, 158,3, 148,3, 134,4, 132,3, 129,3, 127,7, 127,5, 127,2, 127,1, 126,8, 126,7, 126,3, 125,4, 121,8, 120,9, 115,5, 72,2, 70,2, 46,4, 45,5, 45,1, 41,2, 34,5, 7,8, 4,2. MS (ES+) *m/z* 478,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 3

Síntesis de (3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(isoxazol-5-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

15 A una disolución agitada de (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico (277 mg, 1 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió cloruro de isoxazol-5-carbonilo (1,0 mmol) en forma de una disolución en diclorometano en presencia de trietilamina (0,4 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en columna. El producto final se aisló en forma de un sólido (0,107 g, rendimiento 29%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34, 8,05, 7,83, 7,00, 6,86, 3,90-3,84, 3,51-3,45, 1,75-1,62, 1,53-1,46, 0,92. MS (ES+) *m/z* 373,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 3.1

20 (3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(1-metil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-carbonil)piperazin-1-il]-piridazina-3-carboxílico

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar el cloruro de 1-metil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-carbonilo en lugar del cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (47% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04, 7,82, 7,54, 6,99, 3,97, 3,90-3,54, 3,51-3,44, 1,75-1,62, 1,53-1,46, 0,92. MS (ES+) *m/z* 454,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 3.2

(3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar el cloruro de 4-metilpiperazina-1-carbonilo en lugar del cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (79% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01, 7,83, 6,96, 3,77-3,73, 3,51-3,44, 3,42-3,38, 3,36-3,33, 2,44-2,41, 2,31, 1,75-1,62, 1,48, 0,92. MS (ES+) *m/z* 404,4 (M+1).

Ejemplo de referencia 3.3

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-(4-benzoilpiperazin-1-il)piridazina-3-carboxílico

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de benzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (92% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04, 7,97, 7,44, 6,98, 3,99-3,62, 3,55, 1,50, 0,80-0,66, 0,48-0,42, 0,11-0,06. MS (ES+) *m/z* 380,2 (M+1).

40 Ejemplo de referencia 3.4

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-etilbutiril)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2-etilbutirilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (71% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 8,00, 7,00, 3,86-3,90, 3,76, 3,68, 3,57, 2,57, 1,70, 1,50-1,55, 0,90, 0,45, 0,10. MS (ES+) *m/z* 374 (M+1).

Ejemplo de referencia 3.5

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-(4-ciclohexanocarbonilpiperazin-1-il)piridazina-3-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de

ciclohexanocarbonilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (58% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06, 7,99, 6,99, 3,88, 3,79, 3,68, 3,56, 2,50, 1,67-1,84, 1,48-1,60, 1,24-1,34, 0,76, 0,47, 0,10. MS (ES+) *m/z* 386 (M+1).

5 Ejemplo de referencia 3.6

(3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometoxibenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2-trifluorometoxibenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (83% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06, 7,85, 7,53-7,32, 7,01, 4,12-3,36, 1,75-1,66, 1,54-1,48, 0,98. MS (ES+) *m/z* 466,2 (M+1).

Ejemplo de referencia 3.7

(3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(5-cloro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 5-cloro-2-trifluorometoxibenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (80%). P.f. 148-151°C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06, 7,85, 7,67, 7,54-7,50, 7,35, 7,01, 4,05-3,34, 1,73-1,46, 0,98. MS (ES+) *m/z* 484,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 3.8

20 (2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (92% de rendimiento). P.f. 95-98°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,96, 7,74, 7,65-7,52, 7,35, 6,99, 4,08-3,22, 1,55-1,46, 0,80-0,67, 0,48-0,42, 0,10-0,07. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,6, 162,9, 160,0, 145,4, 134,2, 132,3, 129,5, 127,2, 127,1, 126,9, 121,8, 118,2, 112,5, 46,3, 44,5, 44,4, 41,2, 39,6, 34,5, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 448,2 (M+1).

Ejemplo de referencia 3.9

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2-cloro-5-fluorobenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (94% de rendimiento). P.f. 194-196°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,96, 7,41-7,37, 7,11-7,03, 7,00, 4,07-3,34, 1,55-1,46, 0,79-0,68, 0,48-0,42, 0,11-0,06. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,7, 163,0, 160,0, 159,7, 145,5, 136,7, 131,5, 127,1, 125,3, 117,8, 115,2, 112,5, 46,0, 44,8, 44,6, 41,2, 39,6, 34,5, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 432,2 (M+1).

Ejemplo de referencia 3.10

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(3,3,3-trifluoro-2-metil-2-trifluorometilpropionil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar el cloruro de (3,3,3-trifluoro-2-metil-2-trifluorometilpropionilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (35% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02, 7,96, 6,80, 3,91-3,75, 3,58, 1,58-1,48, 0,78-0,63, 0,48-0,43, 0,11-0,04. MS (ES+) *m/z* 468,2 (M+1).

45 Ejemplo de referencia 3.11

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,2-dimetilpropionil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

50 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2,2-dimetilpropionilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (64% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 8,01, 6,98, 3,86-3,73, 3,57, 1,57-1,48, 0,79-0,70, 0,52-0,45, 0,16-0,12. MS (ES+) *m/z* 360,0 (M+1).

## Ejemplo de referencia 3.12

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(5-cloro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 5-cloro-2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (58% de rendimiento). P.f. 164-166°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 7,96, 7,69, 7,54, 7,02, 4,07-3,35, 1,52, 0,79-0,68, 0,48-0,43, 0,14-0,08. MS (ES+) m/z 482,1 (M+1).

## Ejemplo de referencia 3.13

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (65% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,98, 7,74, 7,27-7,24, 7,09-7,06, 7,00, 4,08-3,96, 3,94-3,68, 3,55, 3,36, 1,50, 0,79-0,69, 0,48-0,42, 0,11-0,09.

## 15 Ejemplo de referencia 3.14

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,6-difluorobenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico ácido

- 20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2,6-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (44% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 8,07-7,99, 7,44-7,38, 7,02-6,96, 4,0-3,99, 3,86-3,83, 3,58-3,50, 3,39-3,38, 1,52, 1,15-1,10, 0,77-0,74, 0,49-0,45, 0,11-0,08.

## Ejemplo de referencia 3.15

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(pirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de pirrolidina-1-carbonilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (54% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04, 7,98, 6,99, 3,79, 3,56, 3,47-3,45, 3,40, 1,87-1,85, 1,52, 0,80-0,72, 0,48-0,46, 0,10-0,09.

## Ejemplo de referencia 3.16

30 (2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,5-bis-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2,5-bis-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (50% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08, 7,99, 7,92-7,9, 7,85-7,84, 7,65, 7,02, 4,13-4,08, 3,95-3,71, 3,57-3,55, 3,38-3,36, 1,57-1,44, 0,8-0,7, 0,48-0,46, 0,16-0,08.

## Ejemplo de referencia 3.17

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,4-bis-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2,4-bis-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (29% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08, 8,02-7,98, 7,91, 7,54, 7,03, 3,97-3,86, 3,85-3,72, 3,57, 3,36, 1,52, 0,77-0,74, 0,49-0,46, 0,12-0,09.

## Ejemplo de referencia 3.18

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,5-difluorobenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2,5-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (53% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08, 8,0, 7,17-7,11, 7,03, 4,02-3,92, 3,85-3,83, 3,59-3,5, 1,52, 0,74-0,69, 0,46-0,40, 0,09-0,04.

## Ejemplo de referencia 3.19

(3-Ciclopropilpropil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (28% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 7,89, 7,76, 7,28-7,24, 7,10-7,08, 7,02, 4,06-4,03, 3,90-3,86, 3,82-3,72, 3,51, 3,37, 1,76-1,70, 1,30, 0,70-0,67, 0,44-0,40, 0,03-0,003.

## Ejemplo de referencia 3.20

10 (2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-cloro-4-trifluorometilpirimidina-5-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar el cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilpirimidina-5-carbonilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (35% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,77, 8,08, 7,97, 7,01, 4,06-3,68, 3,55, 3,39, 1,50, 0,76-0,71, 0,48-0,42, 0,10-0,05.

## Ejemplo de referencia 3.21

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-fluorobenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2-fluorobenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (20,3% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04, 7,98, 7,47-7,40, 7,26-7,21, 7,15-7,09, 6,99, 3,95-3,78, 3,58-3,5, 1,54-1,47, 0,78-0,69, 0,48-0,42, 0,11-0,05.

## Ejemplo de referencia 3.22

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(3-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 3-fluoro-2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (31% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,97, 7,65-7,59, 7,29, 7,12, 6,99, 4,05-3,99, 3,89-3,72, 3,54, 3,35, 1,50, 0,76-0,71, 0,48-0,42, 0,10-0,05.

## Ejemplo de referencia 3.23

(3-Ciclopropilpropil)amida del ácido 6-[4-(4-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (49% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04, 7,87, 7,45-7,3, 6,99, 4,09-3,98, 3,89-3,67, 3,49, 3,33, 1,75-1,66, 1,28, 0,69-0,62, 0,43-0,37, 0,04-0,03.

## Ejemplo de referencia 3.24

(3-Ciclopropilpropil)amida del ácido 6-[4-(5-cloro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 5-cloro-2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (73% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,86, 7,68-7,65, 7,53-7,5, 7,35, 6,99, 4,05-3,99, 3,89-3,67, 3,52-3,46, 3,37-3,34, 1,75-1,6, 1,31-1,24, 0,71-0,62, 0,43-0,37, 0,02-0,03. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,9, 162,9, 159,9, 145,4, 138,8, 135,93, 135,9, 129,7, 128,6, 128,4, 121,4, 112,6, 46,3, 44,5, 44,3, 41,3, 39,2, 31,9, 29,5, 10,5, 4,4. MS (ES+) *m/z* 496,3 (M+1).

45

## Ejemplo de referencia 3.25

(4-Metilpentil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

50 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (4-metilpentil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un

sólido blanco (10% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04, 7,86, 7,75-7,71, 7,26-7,22, 7,08-7,04, 6,98, 4,10-3,98, 3,90-3,70, 3,46-3,40, 3,36-3,33, 1,61-1,50, 1,28-1,20, 0,85. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,0, 162,9, 162,6, 159,9, 145,5, 136,8, 129,7, 127,6, 127,7, 127,2, 125,1, 123,3, 121,4, 116,8, 116,5, 114,9, 114,6, 113,9, 112,5, 46,3, 44,5, 44,3, 41,3, 39,7, 36,0, 27,8, 27,4, 22,5. MS (ES+) *m/z* 482,4 (M+1).

5 Ejemplo de referencia 3.26

(4-Metilpentil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (4-metilpentil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (65,5% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03, 7,86, 7,74-7,72, 7,62-7,54, 7,36-7,34, 6,98, 4,08-3,98, 3,92-3,65, 3,47-3,4, 3,35-3,31, 1,62-1,53, 1,28-1,21, 0,86. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,5, 162,9, 159,9, 145,3, 134,2, 132,3, 129,4, 127,0, 126,7, 126,2, 125,4, 121,7, 112,5, 46,3, 44,5, 44,3, 41,2, 39,6, 35,9, 27,7, 27,4, 22,4. MS (ES+) *m/z* 464,5 (M+1).

Ejemplo de referencia 3.27

15 (2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(4-fluoro-2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (83,5% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,97, 7,46-7,42, 7,39-7,29, 6,97, 4,07-4,01, 3,89-3,67, 3,58-3,51, 3,36-3,32, 1,53-1,47, 0,76-0,69, 0,48-0,42, 0,10-0,06. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,7, 163,9, 162,8, 160,6, 159,9, 145,4, 129,6, 129,5, 127,0, 119,7, 119,4, 114,8, 114,7, 114,4, 114,38, 112,5, 44,4, 44,5, 44,3, 41,3, 39,6, 34,4, 8,6, 4,1. MS (ES+) *m/z* 466,1 (M+1).

Ejemplo de referencia 3.28

(3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-nitrobenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2-nitrobenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (72% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24, 8,07, 7,84, 7,76, 7,63, 7,44, 7,01, 4,12-4,26, 3,75-3,95, 3,50, 3,41, 1,65-1,76, 1,52, 0,94. MS (ES+) *m/z* 427 (M+1).

30 Ejemplo de referencia 3.29

(3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-clorobenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2-clorobenzoi en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (94% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,85, 7,43-7,46, 7,31-7,40, 7,00, 4,04-4,10, 3,75-3,94, 3,34-3,52, 1,65-1,75, 1,52, 0,94. MS (ES+) *m/z* 416 (M+1).

Ejemplo de referencia 3.30

(3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2,4-diclorobenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2,4-diclorobenzoi en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (90% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 7,85, 7,47, 7,35, 7,28, 7,01, 4,02-4,09, 3,75-3,93, 3,33-3,52, 1,65-1,75, 1,52, 0,94. MS (ES+) *m/z* 450 (M).

Ejemplo de referencia 3.31

45 Éster de 2-{4-[6-(2-ciclopropiletilcarbamoil)l]piperazin-3-il]-piperazina-1-carbonil}fenilo del ácido acético

50 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de acetilsaliciloilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (39% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06, 8,00, 7,00, 7,47, 7,34-7,29, 7,18, 6,98, 4,00-3,72, 3,60-3,48, 2,28, 1,52, 0,76, 0,48, 0,10. MS (ES+) *m/z* 438 (M+1).

## Ejemplo de referencia 3.32

(2-Ciclobutiletíl)amida del ácido 6-[4-(5-cloro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometil)benzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclobutiletíl)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (71% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 7,81, 7,66, 7,51, 7,34, 3,86-3,66, 3,40-3,34, 2,33, 2,03, 1,86-1,57. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,0, 162,8, 159,8, 145,5, 138,9, 135,9, 129,8, 128,5, 127,5, 127,3, 125,6, 125,2, 112,7, 46,4, 44,6, 44,5, 41,3, 37,6, 36,5, 33,7, 28,3, 18,6. MS (ES+) *m/z* 496,5 (M+1).

## Ejemplo de referencia 3.33

10 (2-Ciclobutiletíl)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclobutiletíl)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (71% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03, 7,83-7,71, 7,20, 7,06, 6,95, 4,01, 3,88-3,67, 3,40-3,28, 2,35, 1,89-1,57. RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,0, 162,8, 162,6, 159,9, 145,5, 137,0, 19,7, 127,2, 125,1, 121,5, 116,9, 116,6, 115,0, 114,7, 112,6, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3, 37,6, 36,5, 33,7, 28,3, 18,6. MS (ES+) *m/z* 480,5 (M+1).

## Ejemplo de referencia 3.34

Hexilamida del ácido 6-[4-(5-cloro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometil)benzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la hexilamida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (55% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 7,86, 7,66, 7,51, 7,34, 7,00, 4,00, 3,88-3,66, 3,47-3,33, 1,62-1,53, 1,38-1,27, 0,85. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,0, 162,9, 159,9, 145,5, 138,9, 135,9, 129,8, 128,5, 127,5, 127,2, 125,6, 125,1, 121,5, 112,7, 46,4, 44,6, 41,3, 39,5, 31,5, 29,5, 26,6, 22,6, 14,0. MS (ES+) *m/z* 498,2 (M+1).

## Ejemplo 3.35

(2-Ciclopropiletíl)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)-[1,4]diazepan-1-il]piridazina-3-carboxílico

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletíl)amida del ácido 6-[1,4]diazepan-1-ilpiridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8,07-7,85, 7,71-7,6, 7,23-7,08, 6,94-6,88, 6,34-6,31, 4,24-4,12, 3,98-3,73, 3,67-3,36, 3,29-3,25, 2,19-1,73, 1,53-1,46, 0,81-0,68, 0,48-0,4, 0,11-0,03. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 167,3, 167,2, 165,7, 163,1, 162,9, 162,3, 158,9, 158,4, 144,8, 144,6, 137,1, 129,7-129,2, 127,4, 127,2, 125,0, 121,4, 116,7, 116,6, 116,4, 116,3, 114,9, 114,8, 114,6, 114,5, 111,5, 111,3, 48,8, 48,6, 47,6, 47,5, 45,8, 45,7, 44,1, 39,6, 34,5, 26,8, 25,4, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 480,1 (M+1).

## Ejemplo de referencia 4

Síntesis de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridazina-3-carboxílico

40 Una disolución agitada de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (0,113 g, 0,5 mmol), 1-bencilpiperazina (90 mg, 0,5 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (27 mg, 0,084 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (152 mg, 1,0 mmol) se calentó a temperatura de reflujo en dioxano (10 ml) durante la noche. Se evaporó el disolvente. El residuo se trató con metanol al 2% en agua (25 ml). El sólido, que precipitó, se separó por filtración y se secó a vacío para dar 138 mg (0,376 mmol) del compuesto del título con 75% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98, 7,87, 7,36-7,32, 6,94, 3,76-3,74, 3,57, 3,50-3,46, 2,60-2,58, 1,74-1,68, 1,52-1,48, 0,94. MS (ES+) *m/z* 368,2 (M+1).

## Ejemplo de referencia 5

Síntesis de 1-(2-fenilciclopropil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea

50 A una disolución de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona (123 mg, 0,35 mmol) en DMF (20,0 ml) se añadió (2-isocianatociclopropil)benceno (111 mg, 0,7 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua (120 ml). El sólido blanco, que precipitó, se separó por filtración y se secó a vacío para dar el producto del título (162 mg) en forma de un sólido blanco con 90% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01-7,97, 7,73, 7,60, 7,55, 7,32, 7,22-7,10, 7,06, 4,00-3,95, 3,87-3,86, 3,62-3,52, 3,43-3,41, 3,25-3,22, 2,85-2,82, 2,14-2,10, 0,91-0,86. MS (ES+) *m/z* 511,2 (M+1).

## Ejemplo de referencia 5.1

Éster etílico del ácido 3-(3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}-ureido)propiónico

- 5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar el éster etílico del ácido 3-isocianatopropiónico en lugar del (2-isocianatociclopropil)benzeno para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (37% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12, 7,92, 7,74, 7,62, 7,55, 7,36, 7,11, 6,65, 3,95-3,90, 3,59, 3,49-3,40, 3,28, 2,36-2,33, 1,63-1,61, 0,94-0,93.

## Ejemplo de referencia 5.2

1-Pentil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea

- 10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar isocianato de pentilo en lugar de (2-isocianatociclopropil)benzeno para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (45,5% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,60, 7,82, 7,74, 7,13, 7,63, 7,56, 7,52, 7,36, 7,08, 4,29, 4,0-4,09, 3,85-3,95, 3,50-3,70, 3,40-3,47, 3,25-3,36, 1,50-1,60, 1,22-1,36, 0,80-0,92. MS (ES+) *m/z* 465 (M+1).

## 15 Ejemplo de referencia 5.3

1-Bencil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea

- 20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar isocianato de bencilo en lugar de (2-isocianatociclopropil)benzeno para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (45,6% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,0, 8,28, 7,80, 7,67, 7,62, 7,32, 7,23, 7,02-7,14, 4,54, 3,85-3,91, 3,69-3,76, 3,28-3,40, 2,94-3,10.

## Ejemplo de referencia 5.4

1-(4-Fluorofenil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}urea

- 25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 4-fluorofenilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benzeno para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (32,3% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,0, 8,20, 7,53, 7,64, 7,59, 7,39, 7,33, 7,16, 6,91-6,98, 3,96-4,04, 3,83-3,90, 3,52-3,65, 3,37-3,45, 3,20-3,26. MS (ES+) *m/z* 489 (M+1).

## Ejemplo de referencia 5.5

- 30 1-(2-Fluorofenil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}urea

- 35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 2-fluorofenilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benzeno para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (32% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90-8,30, 7,99, 7,75, 7,63, 7,57, 7,34, 7,10-7,17, 7,01-7,07, 3,94-4,01, 3,85-3,92, 3,56-3,66, 3,41-3,49, 3,24-3,29.

## Ejemplo de referencia 5.6

1-Fenil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-il}urea

- 40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 2-feniletilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benzeno para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (19% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92, 7,60, 7,64, 7,58, 7,37, 7,13-7,24, 7,09, 3,96-4,03, 3,82-3,89, 3,40-3,56, 3,22-3,34, 2,86.

## Ejemplo de referencia 5.7

1-(4-Fluorobencil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}urea

- 45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 4-fluorobencilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benzeno para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (56% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13, 7,78, 7,66, 7,60, 7,33, 7,21, 7,09, 6,83, 4,50, 3,91-4,00, 3,73-3,80, 3,34-3,48, 3,05-3,22. MS (ES+) *m/z* 503 (M+1).

## Ejemplo de referencia 5.8

## 1-Butil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar isocianato de butilo en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (92% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84, 7,74, 7,63, 7,56, 7,36, 7,08, 4,00-4,07, 3,88-3,94, 3,54-3,66, 3,42-3,46, 3,27-3,36, 1,51-1,57, 1,30-1,40, 0,89. MS (ES+) *m/z* 451 (M+1).

## Ejemplo de referencia 5.9

## 1-Ciclopentil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar isocianato de ciclopentilo en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (91% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,02, 7,82, 7,75, 7,65, 7,58, 7,51, 7,34, 3,91-3,98, 3,67-3,80, 3,46-3,58, 3,36-3,44, 3,11-3,35, 1,80-1,88, 1,46-1,67, 1,30-1,40. MS (ES+) *m/z* 451 (M+1).

## 15 Ejemplo de referencia 5.10

## 1-Hexil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar isocianato de hexilo en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (50% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,83, 7,76, 7,69, 7,52, 7,44, 7,39, 3,87-4,00, 3,66, 3,50, 3,25-3,43, 1,53-1,67, 1,28-1,48, 0,84-0,98. MS (ES+) *m/z* 479 (M+1).

## Ejemplo de referencia 5.11

## 1-Heptil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar isocianato de heptilo en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (46% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,12, 7,82, 7,75, 7,65, 7,50-7,57, 7,35, 3,69-3,80, 3,45-3,60, 3,38-3,43, 3,28-3,34, 3,20-3,26, 3,06-3,17, 1,45, 1,15-1,28, 0,85.

## Ejemplo de referencia 5.12

## 30 1-(3,4-Diclorobencil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}urea

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar isocianato de 3,4-diclorobencilo en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (44% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,38, 8,30, 7,85, 7,77, 7,67, 7,59, 7,52-7,57, 7,39, 7,29, 4,38, 3,70-3,82, 3,50-3,62, 3,42-3,47, 3,34-3,38, 3,23-3,29, 3,15-3,20. MS (ES+) *m/z* 553 (M+1).

## Ejemplo de referencia 5.13

## 1-Ciclohexil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}urea

40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar isocianato de ciclohexilo en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (34% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,05, 7,82, 7,74, 7,65, 7,55, 7,52, 7,35, 3,69-3,79, 3,44-3,58, 3,35-3,42, 3,20-3,26, 3,11-3,18, 1,75-1,84, 1,58-1,67, 1,47-1,55, 1,10-1,35.

## Ejemplo de referencia 6

Síntesis de 2-fenoxi-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}acetamida:

45 A una disolución agitada de [4-(6-aminopiridazin-3-il)-piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona (105 mg, 0,300 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de fenoxiacetilo (56 mg, 0,32 mmol) seguido de la adición de trietilamina (0,15 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con HCl diluido, disolución de bicarbonato sódico y salmuera, y después se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron. El residuo se volvió a disolver en una pequeña cantidad de diclorometano y se purificó por cromatografía en columna.

50

El compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanco con 34% de rendimiento (50 mg). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,28, 8,38, 7,75, 7,64, 7,56, 7,35, 7,04, 4,65, 4,01, 3,68, 3,34.

Ejemplo de referencia 6.1

5 (2-Fenilciclopropanocarbonil){6-[4-(2trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido 2-fenilciclopropanocarboxílico y {6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido 2-fenilciclopropanocarboxílico

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2-fenilciclopropanocarbonilo en lugar de cloruro de fenoxiacetilo para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvieron ambos compuestos de la reacción. La (2-fenilciclopropanocarbonil){6-[4-(2trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido 2-fenilciclopropanocarboxílico se aisló por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc:hexano=40:60 y se obtuvo en forma de un polvo blanco (20% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73, 7,62, 7,54, 7,34, 7,22, 7,16, 7,04, 6,84, 3,99, 3,82, 3,63, 3,28, 2,62, 2,31, 1,76, 1,38. MS (ES+) *m/z* 640,3 (M+1). La {6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido 2-fenilciclopropanocarboxílico se aisló por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc:hexano=50:50 y se obtuvo en forma de un polvo blanco (16% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,36, 8,39, 7,76, 7,64, 7,57, 7,34, 7,18, 7,12, 3,92, 3,52, 3,37, 3,18, 2,64, 2,30, 1,34. MS (ES+) *m/z* 496,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 6.2

{6-[4-(2-Trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido hexanoico

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de hexanoilo en lugar de cloruro de fenoxiacetilo para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,65, 8,62, 7,75, 7,65, 7,58, 7,46-7,53, 7,37, 4,08, 3,88, 3,52-3,78, 3,30-3,40, 2,63, 1,72-1,79, 1,24-1,40, 0,90. MS (ES+) *m/z* 449,7 (M+1).

25 Ejemplo de referencia 6.3

4-Fluoro-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}benzamida

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 4-fluorobenzoilo en lugar de cloruro de fenoxiacetilo para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (62% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,78-7,85, 7,77, 7,66, 7,52, 7,44, 7,25-7,35, 3,10-3,80.

Ejemplo de referencia 7

Síntesis de éster butílico del ácido {6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}carbámico

35 A una disolución agitada de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometil-fenil)metanona (100 mg, 0,285 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió cloroformiato de *n*-butilo (0,285 mmol) en presencia de trietilamina (0,313 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después se inactivó con agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua, disolución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentró a vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (0,095 g, 74% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10, 7,73, 7,63, 7,55, 7,36, 7,04, 4,19, 3,96-4,02, 3,89-3,95, 3,61-3,66, 3,52-3,56, 3,32, 1,64-1,70, 1,38-1,46, 0,95.

40 Ejemplo de referencia 7.1

Éster propílico del ácido {6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}carbámico

45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 7, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloroformiato de propilo en lugar de cloroformiato de *n*-butilo para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (72% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10, 7,73, 7,62, 7,55, 7,37, 7,04, 4,14, 3,96-4,02, 3,88-3,94, 3,61-3,66, 3,52-3,56, 3,32, 1,66-1,75, 0,98. MS (ES+) *m/z* 438 (M+1).

Ejemplo de referencia 7.2

Éster isobutílico del ácido {6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}carbámico

50 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 7, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloroformiato de 2-metilpropilo en lugar de cloroformiato de *n*-butilo para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (47% de

rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09, 7,73, 7,65, 7,63, 7,55, 7,36, 7,04, 3,96, 3,95-4,02, 3,88-3,94, 3,61-3,65, 3,52-3,56, 3,32, 1,94-2,04, 0,96. MS (ES+) *m/z* 452 (M+1).

Ejemplo de referencia 7.3

Éster etílico del ácido {6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}carbámico

- 5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 7, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloroformiato de etilo en lugar de cloroformiato de n-butilo para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (35% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,30, 7,82-7,85, 7,76, 7,67, 7,52, 7,37, 4,15, 3,15-3,85, 1,10. MS (ES+) *m/z* 424 (M+1).

- 10 Ejemplo de referencia 8

Síntesis de 1-(3-ciclopropilpropil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea

- Se añadió lentamente [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona (200 mg, 0,57 mmol) a una disolución enfriada con hielo de 1,1'-carbonildiimidazol (110 mg, 0,683 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml). Después la temperatura se elevó a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante otras 4 horas.
- 15 Después se añadió 3-ciclopropilpropilamina (48,5 mg, 0,569 mmol) a la mezcla de reacción que se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y de salmuera, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto en forma de un sólido blanco (23 mg, 8,5% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,2, 7,68-7,83, 7,72, 7,65, 7,63, 7,55, 7,36, 7,04, 3,95-4,02, 3,83-3,95, 3,50-3,68, 3,40-3,50, 3,26-3,38, 1,60-1,72, 1,17-1,30, 0,71-0,80, 0,44-0,50, -0,06-0,013. MS (ES+) *m/z* 477 (M+1).

- 20 Ejemplo de referencia 8.1

1-{6-[4-(2,6-Difluorobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}-3-(3-metilbutil)urea

- 25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 3-metilbutilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2,5-difluorofenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (27% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,75, 7,68, 7,32-7,43, 7,07, 6,89-7,00, 3,85-4,00, 3,25-3,75, 1,40-1,65, 0,89. MS (ES+) *m/z* 432,8 (M+1).

Ejemplo de referencia 8.2

1-Ciclopropilmetil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea

- 30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ciclopropilmetilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80-7,54, 7,37, 7,09, 4,07-3,18, 1,12-0,98, 0,52-0,46, 0,27-0,22. MS (ES+) *m/z* 449,9 (M+1).

- 35 Ejemplo de referencia 8.3

1-(3,3-Dimetilbutil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea

- 40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 3,3-dimetilbutilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (56% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04-7,54, 7,37, 7,09, 4,08-3,16, 1,52-1,44, 0,88. MS (ES+) *m/z* 479,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 8.4

1-(2-Ciclopropiletil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea

- 45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 2-ciclopropiletilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (65% de rendimiento). P.f. >300°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73, 7,62, 7,55, 7,36, 7,07, 4,04-7,00, 3,94-3,89, 3,64-3,56, 3,47-3,45, 3,40-3,32, 1,46, 0,69-0,66, 0,47-0,38, 0,06-0,00. MS (ES+) *m/z* 463 (M+1).

## Ejemplo de referencia 8.5

1-(2-Isopropoxietil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 2-isopropoxietilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15% de rendimiento). P.f. >300°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69, 7,60-7,56, 7,51, 7,35, 3,98-3,92, 3,74-3,64, 3,45-3,44, 3,38-3,19, 3,09-2,97, 2,95-2,86, 2,84-2,77, 2,00-1,74, 1,77-1,74, 1,38. MS (ES+) *m/z* 470 (M+1).

## Ejemplo de referencia 8.6

1-(3-Hidroxi-4,4-dimetilpentil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 3-hidroxi-4,4-dimetilpentilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (32% de rendimiento). P.f. 218-221°C. MS (ES+) *m/z* 470 (M+1).

## Ejemplo de referencia 8.7

15 1-(2-Ciclopropiletil)-3-{6-[4-(2-fluoro-6-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 2-ciclopropiletilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-fluoro-6-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (48% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14, 7,58-7,54, 7,43, 7,38-7,34, 7,10-7,05, 4,01-3,94, 3,58-3,32, 1,46, 0,72-0,67, 0,45-0,39, 0,08-0,02.

## Ejemplo de referencia 8.8

1-(2-Ciclopropiletil)-3-{6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 2-ciclopropiletilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](5-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (30% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30, 7,76-7,71, 7,23, 7,10-7,06, 4,00-3,97, 3,91-3,87, 3,65-3,45, 3,88-3,40, 1,26-1,24, 0,74-0,68, 0,44-0,43, 0,05-0,04.

## Ejemplo de referencia 8.9

1-(2-Ciclopropiletil)-3-{6-[4-(2,6-Difluorobenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}urea

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 2-ciclopropiletilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2,6-difluorofenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (14,1% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,16, 7,89, 7,62-7,52, 7,37, 7,26-7,21, 3,81-3,78, 3,58-3,52, 3,44-3,37, 3,32-3,28, 3,24-3,18, 1,36, 0,70-0,65, 0,42-0,37, 0,07-0,03.

## Ejemplo de referencia 8.10

1-(3-Ciclopropilpropil)-3-{6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea

40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona en lugar de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](5-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona para hacer reaccionar con 3-ciclopropilpropilamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (15% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32-8,31, 7,76-7,73, 7,76-7,73, 7,25-7,22, 7,13-7,06, 4,14-3,98, 3,95-3,85, 3,68-3,52, 3,40-3,32, 1,70-1,60, 1,28-1,21, 0,65-0,62, 0,40-0,36, 0,03-0,02.

## Ejemplo de referencia 8.11

1-(4-Metilpentil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea

45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 4-metilpentilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,039 g, 29% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,7-10,2, 7,85-7,77, 7,73, 7,65-7,5, 7,35, 7,1-7,07, 4,08-3,95, 3,94-3,83, 3,64-3,52, 3,48-3,38, 3,35-3,21, 1,6-1,45, 1,25-1,12, 0,83. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,5, 156,8, 155,8, 151,7, 134,4, 132,3, 129,4, 127,2, 126,8, 126,7, 125,4, 121,8, 121,3, 118,4, 46,4, 46,02, 45,8, 40,3, 36,1, 28,3, 27,8, 22,5.

50

MS (ES+) *m/z* 479,4 (M+1).

Ejemplo de referencia 9

Síntesis de (3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2,5-diclorobenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

5 Una mezcla de (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico (0,255 mmol), ácido 2,5-diclorobenzoico (0,31 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,51 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,31 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,31 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el  
10 compuesto del título en forma de un sólido blanco (102 mg, 89 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 7,85, 7,32-7,40, 7,01, 4,01-4,08, 3,77-3,93, 3,35-3,55, 1,65-1,75, 1,52, 0,94. MS (ES+) *m/z* 450 (M).

Ejemplo de referencia 9.1

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(5-metil-2-trifluorometilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 5-metil-2-trifluorometilfuran-3-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (53% de rendimiento). P.f. 128-130°C. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08, 7,99, 7,01, 6,15, 3,89-3,94, 3,77-3,82, 3,52-3,60, 2,39, 1,52, 0,71-0,80, 0,45-0,49, 0,08-0,13. MS (ES+) *m/z* 452 (M+1).

Ejemplo de referencia 9.2

20 (2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-cloropiridina-3-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 2-cloropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (44% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50, 8,08, 7,99, 7,71, 7,37, 7,02, 4,05-4,13, 3,78-3,95, 3,34-3,60, 1,51, 0,71-0,80, 0,45-0,49, 0,08-0,12. MS (ES+) *m/z* 415 (M+1).

Ejemplo de referencia 9.3

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-metil-5-trifluorometiloxazol-4-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 2-metil-5-trifluorometiloxazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (58% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,98, 6,99, 3,75-3,95, 3,50-3,59, 2,55, 1,51, 0,71-0,80, 0,45-0,49, 0,06-0,12. MS (ES+) *m/z* 453 (M+1).

Ejemplo de referencia 9.4

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,6-dicloropiridina-3-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 2,6-dicloropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (19% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06, 7,97, 7,65, 7,37, 7,01, 3,70-4,10, 3,29-3,61, 1,52, 0,68-0,80, 0,42-0,49, 0,06-0,13. MS (ES+) *m/z* 449 (M).

40 Ejemplo de referencia 9.5

(3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (32% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,03, 7,81, 7,33-7,27, 6,86, 5,92, 5,39, 3,71, 3,47, 3,05, 2,63, 2,43, 1,65, 1,48, 0,92. MS (ES+) *m/z* 531,2 (M+1).

## Ejemplo de referencia 9.6

(3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(3-bencil-5-trifluorometil-3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 3-bencil-5-trifluorometil-3*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (37% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,04, 7,83, 7,36, 7,28, 6,99, 5,69, 3,94, 3,84, 3,70, 3,46, 1,75-1,61, 1,49, 0,91. MS (ES+) *m/z* 531,2 (M+1).

## Ejemplo de referencia 9.7

- 10 (3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-metil-5-trifluorometil-2*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 2-metil-5-trifluorometil-2*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (15% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,05, 7,83, 7,00, 4,28, 3,97-3,67, 3,51-3,45, 1,75-1,68, 1,49, 0,92. MS (ES+) *m/z* 455,2 (M+1).

## Ejemplo de referencia 9.8

(3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(5-trifluorometil-3*H*-imidazol-4-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 5-trifluorometil-3*H*-imidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (48% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,03, 7,86, 7,70, 6,99, 3,80, 3,46, 1,75-1,62, 1,48, 0,92. MS (ES+) *m/z* 440,2 (M+1).

## Ejemplo de referencia 9.9

- 25 (3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-metanosulfonilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 2-metanosulfonilbenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (97% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11, 8,03, 7,85, 7,74-7,62, 7,38, 4,32-3,33, 3,27, 1,73-1,62, 1,52-1,46, 0,94. MS (ES+) *m/z* 484,3 (M+1).

## Ejemplo de referencia 9.10

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,2-dimetilbutiril)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 2,2-dimetilbutírico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (46% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 8,01, 6,98, 3,86-3,73, 3,57, 1,68, 1,52, 0,92, 0,80-0,72, 0,49-0,45, 0,14-0,08. MS (ES+) *m/z* 374,3 (M+1).

## Ejemplo de referencia 9.11

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,2-dimetilpentanoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 2,2-dimetilpentanoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (61% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,96, 6,98, 3,85-3,72, 3,56, 1,64-1,45, 1,23, 0,96, 0,82-0,62, 0,49-0,45, 0,12-0,07. MS (ES+) *m/z* 388,2 (M+1).

- 45 Ejemplo de referencia 9.12

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-metoxibenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 50 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 5-fluoro-2-metoxibenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (61% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03, 7,96, 7,10-6,98, 6,86-6,84, 4,03-3,37, 1,51, 0,80-0,72, 0,49-0,44,

0,15-0,10. MS (ES+)  $m/z$  428,1 (M+1).

Ejemplo de referencia 9.13

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-dimetilaminobenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 2-dimetilaminobenzóico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzóico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (61% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04, 7,96, 7,36-7,25, 7,05-6,94, 4,17-3,40, 2,80, 1,51, 0,80-0,73, 0,47-0,42, 0,12-0,07.

Ejemplo de referencia 9.14

- 10 (2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-cloro-5-dimetilaminobenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 2-cloro-5-dimetilaminobenzóico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzóico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (53% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04, 7,96, 7,39, 6,94, 6,66, 6,55, 4,14-3,32, 2,93, 1,52, 0,75-0,69, 0,48-0,42, 0,11-0,05. MS (ES+)  $m/z$  457,4 (M+1).

Ejemplo de referencia 9.15

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 2,5-dimetilbenzóico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzóico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (56% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,96, 7,16-7,11, 7,03-6,97, 4,12-3,67, 2,23, 2,22, 1,52, 0,82-0,69, 0,48-0,42, 0,11-0,05. MS (ES+)  $m/z$  408,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 9.16

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,5-diclorobenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 2,5-diclorobenzóico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzóico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (56% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,96, 7,38-7,30, 6,97, 4,12-3,23, 1,50, 0,80-0,67, 0,51-0,38, 0,16-0,06. MS (ES+)  $m/z$  448,2 (M+1).

- 30 Ejemplo de referencia 9.17

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(1-Metil-1H-pirrol-2-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzóico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (51,8% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 8,01, 7,00, 6,75, 6,40, 6,12, 4,00-3,80, 3,58, 1,52, 0,76, 0,48, 0,10. MS (ES+)  $m/z$  383 (M+1).

Ejemplo de referencia 9.18

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(4,4,4-trifluorobut-2-enoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 4,4,4-trifluorobut-2-enoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzóico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (19,6% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09, 8,00, 7,00, 6,81, 3,96-3,88, 3,78, 3,57, 1,53, 0,76, 0,48, 0,10. MS (ES+)  $m/z$  398 (M+1).

Ejemplo de referencia 9.19

- 45 (2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 1-hidroxiciclopropanocarbonil en lugar de ácido 2,5-diclorobenzóico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (53,4% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 8,03, 7,01, 3,98-3,73, 3,58, 1,53, 1,16,

1,02, 0,76, 0,48, 0,10. MS (ES+) *m/z* 360 (M+1).

Ejemplo de referencia 9.20

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-trifluorometilbutiril)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-trifluorometilbutírico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (45,6% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08, 8,03, 7,98, 7,00, 3,95-3,71, 3,56, 2,89, 1,55, 0,75, 0,48, 0,10. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 168,5, 162,8, 159,8, 145,8, 127,3, 112,5, 45,5, 44,5, 44,1, 41,3, 39,7, 34,5, 27,2, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 484 (M+1).

Ejemplo de referencia 9.21

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutiril)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutírico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (50,1% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 7,96, 6,98, 6,23, 4,05-3,52, 2,90, 2,47, 1,53-1,43, 0,76, 0,46, 0,09. MS (ES+) *m/z* 430 (M+1).

Ejemplo de referencia 9.22

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-(4-ciclobutanocarbonilpiperazin-1-il)piridazina-3-carboxílico

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 4-ciclobutanocarboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (45,6% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03, 7,97, 6,97, 3,82-3,64, 3,57-3,49, 3,26, 2,43-2,27, 2,22-2,05, 2,02-1,81, 1,50, 0,75, 0,46, 0,08. MS (ES+) *m/z* 358 (M+1).

25 Ejemplo de referencia 9.23

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 2-trifluorometilciclopropanocarboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30,9% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03, 7,98, 7,00, 3,97-3,57, 2,20, 1,65, 1,50, 1,26, 0,75, 0,46, 0,09. MS (ES+) *m/z* 412 (M+1).

Ejemplo de referencia 9.24

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(4,4,4-trifluoro-3-trifluorometilbut-2-enoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 4,4,4-trifluoro-3-trifluorometilbut-2-enoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (45,4% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 7,97, 7,10, 7,01, 3,87-3,74, 3,58-3,50, 1,54-1,47, 0,78-0,68, 0,48-0,42, 0,10-0,05. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 162,8, 161,1, 159,8, 145,8, 135,2, 135,1, 127,3, 124,5, 112,7, 45,5, 44,4, 44,3, 40,9, 39,7, 34,5, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 466 (M+1).

40 Ejemplo de referencia 9.25

Ciclobutilmetilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 2-trifluorometilbenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con ciclobutilmetilamida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (45,0% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04, 7,83, 7,72, 7,64-7,51, 7,32, 7,00, 4,10-4,01, 3,90-3,66, 3,49-3,27, 2,63-2,47, 2,11-1,67. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 167,7, 162,9, 159,8, 145,4, 134,2, 132,4, 129,6, 127,4, 126,9, 126,8, 125,4, 121,8, 112,8, 46,4, 44,6, 41,2, 35,1, 25,7, 18,3. MS (ES+) *m/z* 448 (M+1).

## Ejemplo de referencia 9.26

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-[2-(2-trifluorometilfenil)acetil]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido (2-trifluorometilfenil)acético en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (78,7% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03, 7,97, 7,67-7,64, 7,53-7,48, 7,39-7,35, 6,96, 3,91, 3,87-3,67, 3,66-3,6, 3,58-3,51, 1,53-1,46, 0,78-0,64, 0,48-0,42, 0,10-0,06. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,8, 162,9, 159,9, 145,3, 133,2, 132,0, 131,5, 128,5, 128,2, 127,2, 127,0, 126,3, 126,2, 125,5, 112,3, 45,0, 44,7, 44,2, 41,2, 39,6, 37,13, 37,11, 34,4, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 462,2 (M+1).

## 10 Ejemplo de referencia 9.27

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-cianobenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 2-cianobenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (25,8% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,97, 7,76-7,72, 7,69-7,66, 7,58-7,55, 7,53-7,43, 6,99, 4,3-3,94, 3,88-3,85, 3,58-3,51, 1,49, 0,78-0,65, 0,48-0,37, 0,16-0,02. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,5, 162,8, 159,9, 145,3, 139,3, 133,3, 133,04, 129,9, 127,6, 127,03, 116,8, 112,4, 109,9, 46,4, 44,7, 44,6, 41,6, 39,6, 34,4, 8,6, 4,1. MS (ES+) *m/z* 405,2 (M+1).

## Ejemplo de referencia 9.28

20 (3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(4-trifluorometilpiridina-3-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 4-trifluorometilpiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (69% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87, 8,69, 8,05, 7,82, 7,62, 7,00, 4,10-3,69, 3,51-3,44, 3,38-3,35, 1,75-1,61, 1,52-1,45, 0,90. MS (ES+) *m/z* 451,3 (M+1).

## Ejemplo de referencia 9.29

(3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(4,4,4-trifluoro-3-metilbut-2-enoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 4,4,4-trifluoro-3-metilbut-2-enoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para hacer reaccionar con (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (62% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,83, 7,00, 6,55, 3,86-3,83, 3,80-3,73, 3,62-3,60, 3,48, 2,01, 1,75-1,62, 1,49, 0,92. MS (ES+) *m/z* 414,4 (M+1).

## Ejemplo de referencia 9.30

(3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(1-trifluorometilciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 1-trifluorometilciclopropanocarbonílico para hacer reaccionar con (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (72% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,83, 6,98, 3,90-3,80, 3,48, 1,66, 1,48, 1,39-1,35, 1,18-1,14, 0,92. MS (ES+) *m/z* 414,2 (M+1).

## 40 Ejemplo de referencia 9.31

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(piridina-2-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido piridina-2-carboxílico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (70% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60-8,58, 8,03, 7,98, 7,86-7,79, 7,73-7,71, 7,39-7,35, 6,98, 3,96-3,83, 3,54, 1,50, 0,78-0,69, 0,47-0,41, 0,08-0,05. MS (ES+) *m/z* 381,2 (M+1).

## Ejemplo de referencia 9.32

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

50 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 2-trifluorometilfuran-3-carboxílico para hacer reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-

piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (71% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04, 7,96, 7,56, 7,00, 6,54, 3,9-3,7, 3,6-3,5, 1,49, 0,79-0,66, 0,47-0,41, 0,09-0,04. RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161,78, 160,01, 145,60, 145,05, 138,14, 137,57, 127,15, 121,74, 120,54, 112,54, 110,88, 46,33, 44,59, 41,43, 39,67, 34,52, 8,64, 4,23. MS (ES+) *m/z* 438,2 (M+1).

#### 5 Ejemplo de referencia 10

Síntesis de (3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

La (3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(3-bencil-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico (0,4 g, 0,75 mmol) se disolvió en 10 ml de MeOH con 3 gotas de ácido acético y se añadieron 0,2 g de Pd/C al 10%. La mezcla de reacción se mantuvo a presión normal de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante la noche. Después de filtración, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se recrystalizó en 3 ml de EtOH para dar 120 mg (36% de rendimiento) de (3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico en forma de un polvo blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 8,18, 7,91, 7,32, 3,92-3,72, 3,45, 1,67, 1,52, 0,92.

#### 15 Ejemplo de referencia 11

Síntesis de (3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

Una mezcla de (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico (0,255 mmol), cloruro de 2-trifluorometilbencilo (0,255 mmol), y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,77 mmol) se agitó y se calentó a 60°C durante la noche. Después la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (80 mg, 72 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00, 7,86, 7,82, 7,65, 7,55, 7,37, 6,95, 3,74-3,79, 3,73, 3,46-3,52, 2,62, 1,65-1,76, 1,52, 0,94. MS (ES+) *m/z* 436 (M+1).

Ejemplo de referencia 11.1

#### 25 (2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 11, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico en lugar de (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con cloruro de 2-trifluorometilbencilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (32% de rendimiento). P.f. 106-108°C. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97-8,04, 7,83, 7,65, 7,55, 7,37, 6,96, 3,77, 3,73, 3,56, 2,63, 1,52, 0,71-0,80, 0,45-0,49, 0,08-0,13. MS (ES+) *m/z* 434 (M+1).

Ejemplo de referencia 11.2

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 11, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95-8,01, 7,57-7,68, 7,04, 6,95, 3,79, 3,71, 3,56, 2,64, 1,51, 0,68-0,82, 0,43-0,51, 0,06-0,13. MS (ES+) *m/z* 452 (M+1).

Ejemplo de referencia 11.3

#### 40 (2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(4-fluoro-2-trifluorometilbencil)-piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 11, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (38% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96-8,04, 7,81, 7,36, 7,20-7,29, 6,96, 3,76, 3,68, 3,56, 2,61, 1,51, 0,68-0,84, 0,43-0,51, 0,06-0,13. MS (ES+) *m/z* 452 (M+1).

Ejemplo de referencia 11.4

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(5-cloro-2-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 11, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 5-cloro-2-trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (48% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96-8,05, 7,87, 7,58, 7,34, 6,97, 3,80, 3,70,

3,56, 2,64, 1,53, 1,51, 0,70-0,83, 0,43-0,51, 0,07-0,13. MS (ES+) *m/z* 468 (M+1).

Ejemplo de referencia 11.5

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-cloro-4-fluorobencil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 11, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2-cloro-4-fluorobencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (26% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92-8,03, 7,38-7,50, 7,06-7,14, 6,88-7,03, 3,68-3,78, 3,62, 3,46-3,58, 2,55-2,69, 1,42-1,54, 0,68-0,80, 0,40-0,49, 0,02-0,13. MS (ES+) *m/z* 418 (M+1).

Ejemplo de referencia 11.6

- 10 (2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,5-diclorobencil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 11, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2,5-diclorobencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (43% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96-8,04, 7,53, 7,16-7,33, 6,96, 3,75-3,84, 3,64, 3,56, 2,62-2,70, 1,53, 1,51, 0,70-0,83, 0,43-0,51, 0,06-0,13. MS (ES+) *m/z* 434 (M).

Ejemplo de referencia 11.7

(3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 11, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para hacer reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (34% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02, 7,82-7,92, 7,57-7,68, 7,00-7,09, 6,96, 3,79, 3,71, 3,50, 2,64, 1,64-1,78, 1,51, 0,94. MS (ES+) *m/z* 454 (M+1).

Ejemplo de referencia 11.8

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,4-diclorobencil)-piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 11, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 2,4-diclorobencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (75% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95-8,02, 7,44, 7,38, 7,23, 6,93, 3,70-3,77, 3,60-3,63, 3,54, 2,60-2,65, 1,50, 0,74, 0,45, 0,08. MS (ES+) *m/z* 434 (M+1).

- 30 Ejemplo de referencia 11.9

(3-Ciclopropilpropil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 11, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para hacer reaccionar con la (3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (34% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98, 7,88, 7,55-7,65, 7,2, 6,93, 3,68-3,85, 3,50, 2,60, 1,70, 1,25, 0,65, 0,40,0,09. MS (ES+) *m/z* 466 (M+1).

Ejemplo de referencia 11.10

Síntesis de pent-4-enilamida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 11, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar cloruro de 5-fluoro-2-(trifluorometil)bencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para hacer reaccionar con pent-4-enilamida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (17,3% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99, 7,92, 7,77, 7,27, 7,11, 7,00, 5,91-5,78, 5,09-4,95, 4,08-3,65, 3,47-3,27, 2,18-2,11, 1,75-1,65. RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,1, 165,7, 162,9, 162,7, 160,2, 145,5, 138,0, 129,3, 129,6, 129,5, 116,7, 114,9, 114,8, 114,6, 112,4, 46,3, 44,4, 41,2, 38,7, 31,1, 28,9. MS (ES+) *m/z* 466,3 (M+1).

- 45 Ejemplo de referencia 12

Síntesis de (3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-aminobenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

Se hidrogenó la (3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-nitrobenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico (100 mg, 0,235 mmol) con 10 mg de Pd/C al 10% como catalizador a temperatura ambiente a 1 atm durante 24 horas. La

mezcla se filtró a través de una torta de Celite. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo) para dar un sólido blanco (83% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,86, 7,19-7,23, 7,10-7,13, 6,99, 4,40, 3,74-3,88, 3,50, 1,65-1,75, 1,52, 0,94. MS (ES+) *m/z* 397 (M+1).

Ejemplo de referencia 13

5 Síntesis del éster de 3,3-dimetilbutilo del ácido {6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}carbámico

A una disolución de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometil-fenil)metanona (200 mg, 0,57 mmol) en 10 ml de dioxano se añadió cloroformiato de triclorometilo (112,7 mg, 0,57 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadieron 3,3-dimetilbutan-1-ol (175,5 mg, 1,71 mmol) y trietilamina (57,6 mg, 0,57 mmol) y la temperatura se elevó a 80°C. La mezcla se agitó durante 3 h en atmósfera de N<sub>2</sub>, y después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), y se lavó con HCl 1 N (2 x 20 ml), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 ml) y finalmente salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentraron y después se purificaron por cromatografía en columna eluida con hexano:acetato de etilo (1:2). El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco (30 mg, 11% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,38, 7,89, 7,83, 7,77, 7,67, 7,54, 7,47, 4,14, 3,10-3,90, 1,55, 0,95.

15 Ejemplo de referencia 13.1

Éster de 2-ciclopropiletilo del ácido {6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}carbámico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 13, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 2-ciclopropiletanol en lugar de 3,3-dimetilbutan-1-ol para hacer reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,3 g, % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11, 7,73, 7,65, 7,63, 7,55, 7,36, 7,04, 4,25, 3,95-4,02, 3,88-3,94, 3,61-3,65, 3,52-3,56, 3,32, 1,58, 0,71-0,80, 0,44-0,50, 0,05-0,013. MS (ES+) *m/z* 464,5 (M+1).

Ejemplo de referencia 14

Síntesis de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutiril)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

Una mezcla de la sal de TFA de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico (100 mg, 0,25 mmol), ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico (47,8 mg, 0,31 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (77,8 mg, 0,51 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol hidrato (41,4 mg, 0,31 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (47,6 mg, 0,31 mmol) a esta disolución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con disolución acuosa saturada NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 ml) y finalmente con salmuera (2 x 20 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y después se purificó por cromatografía en columna eluida con hexanos:acetato de etilo (1:2). El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco escamoso (80 mg, 75% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 7,85, 7,01, 3,60-4,00, 3,50, 3,15, 2,80, 2,21, 1,70, 1,50, 1,25, 0,95. MS (ES+) *m/z* 416 (M+1).

Ejemplo de referencia 14.1

35 (3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(4,4,4-trifluoro-3-metilbutiril)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 14, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 4,4,4-trifluoro-3-metilbutírico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para hacer reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco escamoso (63% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 7,85, 7,00, 3,69-3,98, 3,67, 3,50, 3,00, 2,71, 2,35, 1,70, 1,50, 1,20, 0,95. MS (ES+) *m/z* 415 (M+1).

Ejemplo de referencia 14.2

3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(4,4,4-trifluorobutiril)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 14, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 4,4,4-trifluorobutírico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para hacer reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco escamoso (49% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 7,85, 7,00, 3,91, 3,82, 3,72, 3,67, 3,50, 2,50-2,67, 1,70, 1,50, 0,95. MS (ES+) *m/z* 402 (M+1).

Ejemplo de referencia 14.3

(3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(6-cloropiridina-2-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

50 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 14, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 6-cloropiridina-2-carboxílico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para hacer reaccionar con la (3-

metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco escamoso (12% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,87, 7,82, 7,70, 7,43, 7,00, 3,80-4,00, 3,50, 1,70, 1,53, 0,95. MS (ES+) *m/z* 417 (M+1).

Ejemplo de referencia 14.4

5 (2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-metilciclohexanocarbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 14, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 2-metilciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08, 8,00, 7,00, 3,50-4,00, 2,70, 2,05, 1,20-1,90, 0,90, 0,75, 0,45, 0,10. MS (ES+) *m/z* 400 (M+1).

Ejemplo de referencia 14.5

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(3-metilciclohexanocarbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 14, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 3-metilciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (27% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06, 7,99, 6,99, 3,89, 3,79, 3,65-3,72, 3,56-2,55, 1,20-1,86, 0,99, 0,92, 0,75, 0,47, 0,10. MS (ES+) *m/z* 400 (M+1).

Ejemplo de referencia 14.6

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(4-metilciclohexanocarbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 14, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 4-metilciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (43% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 7,09, 7,05, 3,89, 3,79, 3,64-3,70, 3,56, 2,40-2,60, 1,65-1,88, 1,50-1,62, 0,99, 0,91, 0,75, 0,48, 0,10. MS (ES+) *m/z* 400 (M+1).

25 Ejemplo de referencia 14.7

Éster metílico del ácido 2-{4-[6-(2-ciclopropiletilcarbamoil)piridazin-3-il]piperazina-1-carbonil}benzoico:

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 14, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar el éster monometílico del ácido ftálico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para hacer reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (97% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02-8,06, 7,96, 7,88, 7,60, 7,48, 7,30, 6,98, 3,72-4,02, 3,54, 3,33, 1,49, 0,74, 0,45, 0,08. MS (ES+) *m/z* 438 (M+1).

Ejemplo de referencia 14.8

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropionil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 14, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropiónico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para hacer reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (55% de rendimiento). P.f. 181-183°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 7,98, 7,01, 4,86, 3,92-3,81, 3,55, 1,74, 1,51, 0,81-0,68, 0,46, 0,09. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,2, 163,1, 160,0, 145,4, 127,1, 126,3, 122,5, 112,5. 76,8-75,6 (q, *J* = 117 Hz, C-<sup>19</sup>F), 44,6, 39,7, 35,3, 20,5, 8,5, 4,8. MS (ES+) *m/z* 416 (M+1).

40 Ejemplo de referencia 15

Síntesis de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

45 A una disolución de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (58 mg, 0,24 mmol) en 10 ml de DMF se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,109 g), piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona (86,7 mg, 0,33 mmol) y Bu<sub>4</sub>Ni (4 mg, 0,01 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). El extracto orgánico se lavó con HCl diluido, seguido de disolución de bicarbonato y salmuera, y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano y se purificó por cromatografía en columna eluida con acetato de etilo para dar el producto en forma de un sólido blanco (35,5 mg, 32% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24, 8,02, 7,73, 7,58, 7,34, 6,98, 4,04, 3,85, 3,52, 3,33, 3,10, 2,60-2,41, 0,95, 0,52, 0,32. MS (ES+) *m/z* 464,3 (M+1).

50

## Ejemplo de referencia 15.1

Éster metílico del ácido 4-metil-2-((6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carbonil)amino)pentanoico:

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar el éster metílico del ácido 2-[(6-cloropiridazina-3-carbonil)amino]-4-metilpentanoico en lugar de (2-ciclopropil-2-hidroxi)etil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (36% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16, 8,04, 7,85, 7,66-7,53, 7,28, 7,00, 4,82-4,77, 4,14-3,68, 3,58-3,51, 1,83-1,60, 1,03-0,95.

## Ejemplo de referencia 15.2

10 Ciclopropilmetilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la ciclopropilmetilamida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (31% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16-7,88, 7,75, 7,68-7,46, 7,18, 7,00, 4,17-3,64, 3,21-3,12, 1,07-1,00, 0,61-0,44, 0,26-0,20.

## Ejemplo de referencia 15.3

[2-(4-Metoxifenil)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico:

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la [2-(4-metoxifenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04, 7,93, 7,74, 7,63, 7,56, 7,36, 7,12, 6,92, 6,81, 4,08-3,46, 3,33, 2,87.

## Ejemplo de referencia 15.4

(3-Fenilpropil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (3-fenilpropil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,93, 7,74, 7,63, 7,56, 7,39, 7,29-7,13, 6,92, 4,12-3,29, 2,68, 2,02-1,83.

## Ejemplo de referencia 15.5

[2-(4-clorofenoxi)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la [2-(4-clorofenoxi)etil]amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (13% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,27, 8,05, 7,74, 7,64, 7,57, 7,37, 7,25-7,20, 7,00, 6,85-6,82, 4,02-3,32.

## Ejemplo de referencia 15.6

[2-(4-fluorofenoxi)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la [2-(4-fluorofenoxi)etil]amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (49% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28, 8,05, 7,74, 7,63, 7,56, 7,35, 7,03-6,92, 6,87-6,81, 4,02-3,30.

## Ejemplo de referencia 15.7

45 [2-(2,4-Difluorofenil)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

50 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la [2-(2,4-difluorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (33% de rendimiento). P.f. 179-181°C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04, 7,91, 7,75, 7,61, 7,37, 7,30-6,89, 4,09-3,66, 3,38-3,32, 2,88. MS (ES+) *m/z* 520 (M+1).

## Ejemplo de referencia 15.8

(3,3-Dimetilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietyl)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (17% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,83-7,72, 7,64, 7,57, 7,38, 6,98, 4,09-3,66, 3,50-3,45, 3,37-3,34, 1,57-1,52, 0,96. MS (ES+) *m/z* 464,6 (M+1).

## Ejemplo de referencia 15.9

(2-Fenilciclopropilmetil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (2-fenilciclopropilmetil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietyl)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (25% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09-8,03, 7,76, 7,64, 7,57, 7,36, 7,28-7,21, 7,17-7,12, 7,07-6,96, 4,09-3,32, 1,92-1,86, 1,47-1,38, 1,01-0,96. MS (ES+) *m/z* 510,4 (M+1).

## Ejemplo de referencia 15.10

(3-Ciclopropilpropil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietyl)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (28% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04, 7,89, 7,73, 7,65, 7,58, 7,38, 6,99, 4,08-3,67, 3,54-3,46, 3,39-3,31, 1,77-1,66, 1,34-1,23, 0,72-0,62, 0,45-0,36, 0,06-0,04. MS (ES+) *m/z* 462,2 (M+1).

## Ejemplo de referencia 15.11

25 Éster *t*-butílico del ácido 4-[6-(2-ciclopropiletilcarbamoil)piridazin-3-il]piperazina-1-carboxílico

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietyl)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con el éster *t*-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (47% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04-7,95, 6,97, 3,62-3,54, 1,59-1,44, 1,34-1,23, 0,72-0,62, 0,45-0,36, 0,06-0,04. MS (ES+) *m/z* 376,3 (M+1).

## Ejemplo de referencia 15.12

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(tetrahydrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietyl)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(tetrahydrofuran-2-il)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (47% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12-7,88, 6,97, 4,64-4,60, 3,93-3,42, 2,56-2,35, 2,10-1,93, 1,52-1,38, 0,84-0,62, 0,50-0,38, 0,17-0,05. MS (ES+) *m/z* 374,3 (M+1).

## Ejemplo de referencia 15.13

40 [2-(3-Fluorofenil)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la [2-(3-fluorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietyl)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (71% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,93, 7,74, 7,64-7,56, 7,37-7,35, 7,26-7,24, 7,01-6,90, 4,10-4,03, 3,89-3,70, 3,36-3,33, 2,92.

## Ejemplo de referencia 15.14

[2-(4-Fluorofenil)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

50 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la [2-(4-fluorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietyl)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el

compuesto del título en forma de un polvo blanco (59,8% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,92, 7,72-7,76, 7,66-7,54, 7,38-7,34, 7,20-7,14, 7,0-6,94, 4,10-4,02, 3,92-3,84, 3,80-3,68, 3,37-3,36, 2,90.

Ejemplo de referencia 15.15

[2-(2-Fluorofenil)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la [2-(2-fluorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etilamida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (70,7% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04, 7,95, 7,75-7,72, 7,63, 7,55, 7,36, 7,22-7,15, 7,05-6,97, 4,07-4,02, 3,89-3,83, 3,79-3,67, 3,35-3,32, 2,96.

10 Ejemplo de referencia 15.16

[2-(4-Clorofenil)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la [2-(4-clorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etilamida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo amarillo claro (46,5% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10, 7,95, 7,75, 7,65, 7,58, 7,35, 7,25, 7,15, 7,00, 4,10, 3,95-3,66, 3,38, 2,90.

Ejemplo de referencia 15.17

[2-(3-Clorofenil)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la [2-(3-clorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etilamida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo amarillo claro (59,6% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,94, 7,75, 7,64, 7,57, 7,37, 7,26, 7,24-7,19, 7,12, 7,00, 4,10, 3,95-3,66, 3,38, 2,90.

Ejemplo de referencia 15.18

- 25 (2-Fenilpropil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (2-fenilpropil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etilamida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (63,2% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97, 7,80, 7,68, 7,57, 7,50, 7,30, 7,24, 7,20-7,12, 6,92, 3,98, 3,80, 3,74-3,60, 3,53, 3,28, 3,00, 1,28.

Ejemplo de referencia 15.19

(2-Bifenil-4-il-etil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (2-bifenil-4-il-etil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etilamida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (63,2% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 7,98, 7,76, 7,64, 7,60-7,52, 7,44, 7,38-7,30, 7,00, 4,06, 3,88, 3,82-3,68, 3,36, 2,98.

Ejemplo de referencia 15.20

(3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etilamida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (63,2% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,98, 7,75, 7,64, 7,57, 7,37, 7,00, 4,06, 3,89, 3,82-3,64, 3,49, 3,36, 1,70, 1,50, 0,95.

45 Ejemplo de referencia 15.21

(4-Hidroxibutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (4-hidroxibutil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etilamida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el

compuesto del título en forma de un polvo blanco (30% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,98, 7,75, 7,63, 7,57, 7,37, 6,99, 4,06, 3,88, 3,82-3,67, 3,52, 3,36, 1,70.

Ejemplo de referencia 15.22

(2-Hidroxi-2-feniletíl)amida del ácido (R)-6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (2-hidroxi-2-feniletíl)amida del ácido (R)-6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (64,5% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28, 8,05, 7,76, 7,64, 7,58, 7,44-7,32, 7,29, 7,00, 4,96, 4,08, 3,92-3,68, 3,61, 3,36.

10 Ejemplo de referencia 15.23

(2-Hidroxi-2-feniletíl)amida del ácido (S)-6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (2-hidroxi-2-feniletíl)amida del ácido (S)-6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (64,5% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28, 8,05, 7,76, 7,64, 7,58, 7,44-7,32, 7,29, 7,00, 4,96, 4,08, 3,92-3,68, 3,61, 3,36. MS (ES+) *m/z* 500 (M+1).

Ejemplo de referencia 15.24

Éster etílico del ácido 4-((6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carbonil)amino)butírico

- 20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar el éster etílico del ácido 2-[(6-cloropiridazina-3-carbonil)amino]butírico en lugar de (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (37,8% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,96, 7,75, 7,65, 7,57, 7,37, 7,00, 4,16-4,04, 3,92-3,70, 3,56, 3,36, 2,40, 1,25. MS (ES+) *m/z* 494 (M+1).

Ejemplo de referencia 15.25

- 25 (3-Hidroxi-4,4-dimetilpentil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (39% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18, 8,05, 7,74, 7,63, 7,56, 7,36, 6,99, 4,05, 3,92-3,67, 3,45-3,32, 3,26, 1,76, 1,55, 0,88. MS (ES+) *m/z* 494 (M+1).

Ejemplo de referencia 15.26

(3-Hidroxi-3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (3-hidroxi-3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (46,4% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30, 8,05, 7,75, 7,65, 7,57, 7,37, 6,98, 4,06, 3,88, 3,81-3,69, 3,64, 3,40-3,32, 1,80, 1,64, 1,30. MS (ES+) *m/z* 466 (M+1).

Ejemplo de referencia 15.27

(2-Etoxietil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (2-etoxietil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (24,8% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18, 8,07, 7,76, 7,65, 7,58, 7,38, 7,00, 4,07, 3,90, 3,83-3,65, 3,60, 3,52, 3,36, 1,20. MS (ES+) *m/z* 452 (M+1).

45 Ejemplo de referencia 15.28

Pentilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la pentilamida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del

título en forma de un sólido blanco (94% de rendimiento). P.f. 123-125°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03, 7,85, 7,62, 7,54, 7,35, 6,97, 4,06-3,99, 3,91-3,69, 3,44, 3,33, 1,62-1,55, 1,37-1,33, 0,95-0,81. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,6, 162,9, 160,0, 145,5, 132,4, 129,5, 127,2, 127,1, 126,9-127,8, 112,5, 77,2, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3, 39,4, 29,3, 29,1, 22,4, 14,0. MS (ES+) *m/z* 450,2 (M+1), 472,2 (M+Na).

5 Ejemplo de referencia 15.29

(2-Hidroxi-3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-il]piridazina-3-carboxílico

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón (75% de rendimiento). P.f. 236-240°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90, 7,83-7,79, 7,75-7,73, 7,69-7,65, 7,54-7,52, 7,30, 4,29, 3,91-3,73, 3,43-3,32, 3,20-3,11, 2,81, 2,77, 0,95. MS (ES+) *m/z* 480 (M+1).

Ejemplo de referencia 15.30

15 (2-Hidroxi-3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(5-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón (51% de rendimiento). P.f.: 186-189°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20, 8,04, 7,75, 7,22, 7,07, 6,98, 4,06-3,98, 3,91-3,71, 3,47-3,23, 2,45, 0,96. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,3, 164,1, 160,1, 160,0, 130,1, 127,2, 116,9, 116,6, 115,0, 114,7, 112,4, 79,4, 46,4, 44,5, 44,3, 41,9, 41,3, 34,4, 25,7. MS (ES+) *m/z* 498 (M+1).

Ejemplo de referencia 15.31

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-metilciclopropanocarbonil)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-metilciclopropil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (88% de rendimiento). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177,1, 163,5, 159,5, 144,9, 131,3, 126,4, 115,1, 49,7, 45,2, 39,5, 37,5, 37,2, 35,3, 34,6, 29,9, 28,5, 26,5, 23,4, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 360 (M+3).

30 Ejemplo de referencia 15.32

Pentilamida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la pentilamida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(5-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (31% de rendimiento). P.f. 162-164°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,87, 7,24, 7,07, 6,99, 4,08-3,99, 3,90-3,66, 3,45, 3,35, 1,65-1,55, 1,37-1,30. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,1, 162,9, 160,0, 145,7, 129,7, 127,2, 116,9, 116,6, 115,0, 114,7, 112,6, 77,2, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3, 39,4, 29,3, 29,1, 22,4, 14,0.

40 Ejemplo de referencia 15.33

(4-Metilpentil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (4-metilpentil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (36% de rendimiento). P.f. 43-45°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71, 7,66-7,52, 7,34, 6,96, 4,06-3,98, 3,87-3,68, 3,63, 3,53, 3,19, 3,25, 3,09, 1,65-1,58, 1,36-1,33, 1,26-1,12, 0,85. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,6, 166,9, 166,2, 159,0, 158,9, 149,5, 149,4, 134,4, 132,4, 129,5, 129,2, 127,2, 126,9, 126,8, 112,6, 112,5, 51,4, 48,8, 46,4, 44,7, 44,4, 41,3, 37,8, 34,8, 34,0, 29,7, 29,0, 28,7, 27,1, 26,7, 22,5, 22,3, 14,0, 13,9. MS (ES+) *m/z* 464,2 (M+1), 486,2 (M+Na).

50

Ejemplo de referencia 15.34

(3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(5-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (28,3% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,86, 7,78-7,75, 7,28-7,22, 7,12-7,08, 7,02, 4,08-4,01, 3,91-3,86, 3,82-3,68, 3,55-3,46, 3,38, 1,73-1,65, 1,56-1,48, 0,94.

Ejemplo de referencia 15.35

10 (3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(4-fluoro-2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(4-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (63,8% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08, 7,85, 7,48-7,46, 7,41-7,32, 7,02, 4,08-4,05, 3,95-3,88, 3,80-3,68, 3,52-3,45, 3,35, 1,73-1,68, 1,51, 0,94.

Ejemplo de referencia 15.36

(3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-fluoro-6-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(6-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (16,8% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06, 7,85, 7,57-7,55, 7,39-7,36, 7,01, 4,04-3,94, 3,86-3,79, 3,49, 3,44-3,36, 1,73-1,68, 1,52, 0,94.

Ejemplo de referencia 15.37

(3-Metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2,6-difluorobenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2,6-difluorofenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (42,2% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 7,85, 7,44-7,38, 7,03-6,97, 4,0-3,99, 3,86-3,83, 3,52-3,48, 1,73-1,67, 1,51, 0,94.

30 Ejemplo de referencia 15.38

(2-Ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarbonil)l]piperazin-1-il]-piridazina-3-carboxílico

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (35% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07, 8,01, 7,01, 3,91-3,89, 3,81-3,65, 3,57, 1,21, 1,19, 0,79-0,72, 0,49-0,46, 0,11-0,10. MS (ES+) *m/z* 400 (M+1).

Ejemplo de referencia 15.39

(2-Metilciclopropilmetil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (2-metilciclopropilmetil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (26% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06, 7,96, 7,75, 7,65, 7,58, 7,38, 7,01, 4,04-4,10, 3,86-3,93, 3,69-3,83, 3,25-3,42, 1,12, 1,05, 0,71-0,80, 0,64-0,72, 0,39-0,45, 0,25-0,30. MS (ES+) *m/z* 448 (M+1).

45 Ejemplo de referencia 15.40

Éster *t*-butílico del ácido 4-[6-(3-metilbutilcarbamoil)l]piperazina-1-carboxílico

50 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxi)etil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con el éster *t*-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (83% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

8,03, 7,86, 6,97, 3,75, 3,56-3,63, 3,49, 1,65-1,76, 1,52, 0,94. MS (ES+) *m/z* 378 (M+1).

Ejemplo de referencia 15.41

(2-Ciclobutiletíl)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (2-ciclobutiletíl)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietyl)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (47% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02, 7,74, 7,73, 7,57, 7,35, 6,98, 4,03, 3,89-3,66, 3,40-3,31, 2,36, 2,09-2,00, 1,92-1,57. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,6, 134,3, 132,4, 129,5, 127,2, 127,0, 126,9, 126,8, 126,7, 125,5, 121,8, 112,6, 46,4, 44,6, 44,5, 41,3, 37,6, 36,5, 33,7, 10 28,3, 18,6. MS (ES+) *m/z* 462,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 15.42

Hexilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la hexilamida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietyl)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (35% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02, 7,85, 7,72, 7,56, 7,34, 6,97, 4,00, 3,90-3,64, 3,48-3,28, 1,58, 1,29, 0,85. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,6, 162,9, 160,0, 145,5, 134,3, 132,8, 129,5, 127,6, 127,2, 126,9, 125,4, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3, 39,4, 31,5, 29,5, 26,6, 22,6, 14,0. MS (ES+) *m/z* (%) 464 (M+1).

20 Ejemplo de referencia 15.43

(3-Ciclobutilpropil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (3-ciclobutilpropil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietyl)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (28% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03, 7,85, 7,73, 7,57, 7,34, 6,99, 4,05, 3,89-3,65, 3,45, 3,33, 2,27, 1,99, 1,76, 1,58-1,39. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,6, 162,8, 159,9, 145,4, 134,2, 132,4, 129,5, 127,2, 126,9, 126,7, 112,7, 46,4, 44,6, 44,5, 41,2, 39,4, 35,7, 34,1, 28,3, 27,2, 18,4. MS (ES+) *m/z* 475,9 (M+1).

Ejemplo de referencia 15.44

30 Heptilamina del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la heptilamina del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietyl)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (41% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05, 7,85, 7,72, 7,58, 7,34, 6,98, 4,03, 3,94-3,64, 3,47-3,28, 1,58, 1,32-1,25, 0,84. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,6, 162,9, 160,0, 145,5, 134,3, 132,4, 129,5, 126,9, 126,3, 125,4, 121,8, 112,6, 46,4, 44,5, 41,3, 39,4, 31,7, 29,6, 29,0, 26,9, 22,6, 14,1. MS (ES+) *m/z* 478,2 (M+1).

Ejemplo de referencia 15.45

(4-Ciclopropilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (4-ciclopropilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico en lugar de la (3-ciclobutilpropil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (21% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03, 7,86, 7,72, 7,58, 7,34, 6,98, 4,05, 3,89-3,62, 3,48-3,31, 1,64-1,41, 1,20, 0,60, 0,39-0,30, -0,04. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 45 δ 167,6, 162,9, 160,0, 145,4, 134,3, 132,4, 129,5, 127,2, 126,9, 126,7, 125,4, 121,8, 112,6, 46,4, 44,6, 44,4, 41,2, 39,5, 34,4, 29,4, 27,0, 10,7, 4,4. MS (ES+) *m/z* 476,1 (M+1).

Ejemplo de referencia 16

Síntesis de ácido 4-metil-2-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carbonil}amino)pentanoico

50 Se añadió hidróxido de litio monohidrato (25 mg, 0,595 mmol) a una disolución del éster metílico del ácido 4-metil-2-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carbonil}amino)pentanoico (130 mg, 0,256 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se

separó el THF por evaporación, el residuo se ajustó con ácido cítrico al 5% a pH de aproximadamente 6, y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para dar el ácido 4-metil-2-([6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carbonil]amino)pentanoico (94 mg, 74%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,17, 8,02, 7,78, 7,66-7,53, 7,38, 6,99, 6,72, 4,88-4,73, 4,25-3,60, 3,44-3,21, 1,79-1,06, 1,33-1,19, 1,03, 0,99.

## Ejemplo de referencia 17

Síntesis del hidrocloreto de la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-{4-[1-(2-trifluorometilfenil)etil]piperazin-1-il]-piridazina-3-carboxílico

Se añadió isopropóxido de titanio (0,6 ml, 2,0 mmol) a una disolución de 2-(ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxílico (282 mg, 1,02 mmol) y 2-(trifluorometil)acetofenona (0,23 ml, 1,53 mmol) en THF (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió cianoborohidruro sódico (130 mg, 1,96 mmol) y se continuó agitando durante otras 13 horas. Se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico (2,0 ml, 1,0 M). Después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-{4-[1-(2-trifluorometilfenil)etil]piperazin-1-il]-piridazina-3-carboxílico (126 mg). Este producto se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) y después se añadió HCl en éter (7 M, 0,2 ml, 1,4 mmol). Esta mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado blanco se recogió por filtración y se lavó con éter y se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (104 mg, 21% de rendimiento). P.f. 158-163°C. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,10, 8,81, 8,67, 7,90-7,81, 7,64, 7,40, 4,70-2,85, 1,69, 1,38, 0,72-0,58, 0,40-0,32, 0,023-0,02. MS (ES+)  $m/z$  374,3 (M+1-HCl).

## Ejemplo de referencia 18

Síntesis de (2-oxo-2-feniletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

A una disolución de la (2-hidroxi-2-feniletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico (0,517 g, 1,03 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (0,53 g) en una porción con agitación en un baño de agua fría. Después de agitar en un baño de agua fría durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (20 ml). La mezcla se vertió en una disolución de tiosulfato sódico (1,176 g, 7,44 mmol) en disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (29 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 15$  ml) y agua ( $2 \times 15$  ml). Los lavados acuosos combinados después se extrajeron con acetato de etilo ( $2 \times 80$  ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtraron, y después el disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, que después se eluyó secuencialmente con hexano:acetato de etilo (1:1), hexano:acetato de etilo (1:2) y acetato de etilo puro. El producto se obtuvo en forma de un polvo blanco (0,261 g, 51% de rendimiento). P.f. 196-198°C. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,72, 7,97-8,06, 7,74, 7,47-7,66, 7,36, 6,99, 4,96, 4,02-4,11, 3,70-3,92, 3,27-3,42. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193,4, 167,7, 163,4, 160,0, 145,1, 134,6, 134,2, 134,0, 132,4, 129,6, 128,9, 128,0, 127,2, 126,9, 126,8, 112,3, 46,4, 44,7, 44,4, 41,3. MS (ES+)  $m/z$  498 (M+1).

## Ejemplo de referencia 19

Síntesis del éster de 1-fenil-2-([6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carbonil]amino)etilo del ácido acético

A una disolución de la (2-hidroxi-2-feniletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico (50 mg, 0,1 mmol) en cloroformo (2 ml), se añadieron anhídrido acético (0,25 ml), trietilamina (0,25 ml) y 4-dimetilaminopiridina (18 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua ( $3 \times 10$  ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El producto bruto obtenido después de separación del disolvente, se purificó por cromatografía en columna eluida secuencialmente con hexano:acetato de etilo = 1:1 y 1:2 para dar un polvo blanco (49,6 mg, 91,5% de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10, 8,04, 7,75, 7,65, 7,57, 7,40-7,28, 7,00, 5,92, 4,07, 3,98, 3,90, 3,82-3,68, 3,36, 2,10. MS (ES+)  $m/z$  508 (M+1).

## Ejemplo de referencia 19.1

Éster de 1,1-dimetil-3-([6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazina-3-carbonil]amino)propilo del ácido acético

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 19, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar la (3-hidroxi-3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico en lugar de la (2-hidroxi-2-feniletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico para hacer reaccionar con anhídrido acético, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (80% de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05, 8,01, 7,75, 7,65, 7,57, 7,37, 6,99, 4,06, 3,88, 3,81-3,67, 3,58, 3,36, 2,06, 2,01, 1,52. MS

(ES+) *m/z* 508 (M+1).

Ejemplo de referencia 20

Síntesis de (2-metoxi-3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 5 A una disolución de la (2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico (81,6 mg, 0,17 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió hidruro sódico (5,0 mg, 0,19 mmol), seguido de yoduro de metilo (15 ml, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se separó el disolvente. El material gomoso se diluyó con diclorometano (5 ml), se lavó con agua (2 x 2 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el sólido se separó por filtración. Después de concentrar el disolvente a sequedad, el material bruto
- 10 se sometió a cromatografía en columna eluida secuencialmente con acetato de etilo:hexano (1:1) y acetato de etilo para obtener 25,3 mg (30%) del producto en forma de un sólido. P.f. 65-68°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73-7,69, 7,62, 7,53, 7,33, 6,98-6,93, 4,18-3,59, 3,48, 3,41, 3,37-3,26, 3,18, 3,03-2,98, 1,76, 0,98, 0,75. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,6, 166,4, 158,9, 149,8, 149,3, 134,3, 132,4, 129,5, 129,4, 129,3, 129,1, 127,2, 126,9-126,7, 112,7, 88,1, 61,7, 61,4, 52,7, 52,0, 46,4, 44,7, 44,6, 44,5, 44,4, 41,3, 41,2, 40,5, 35,8, 35,3, 35,0, 26,0, 25,9, 25,7.
- 15 MS (ES+) *m/z* 508 (M+1).

Ejemplo de referencia 21

Síntesis de (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[3,5-dimetil-4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- 20 A una disolución de la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridazina-3-carboxílico (0,40 g, 1,33 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,34 g, 0,46 ml, 2,66 mmol) seguido de cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo (0,31 g, 0,22 ml, 1,46 mmol) a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó durante 16 horas y se vertió en agua fría (10 ml). La capa orgánica se extrajo con diclorometano (50 ml) y se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de filtrar, el filtrado se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo (100%) para obtener
- 25 0,18 g de sólido incoloro (28% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03-7,91, 7,70, 7,63-7,49, 7,32, 6,99-6,95, 5,00, 4,39-4,22, 3,64, 3,55-3,47, 3,39-3,17, 1,51-1,38, 1,24-1,14, 0,76-0,67, 0,42, 0,05. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,0, 163,0, 160,9, 144,9, 132,3, 131,9, 129,4, 129,3, 127,2, 127,0, 126,8, 111,5, 50,4, 49,1, 48,7, 48,5, 48,2, 45,5, 45,3, 39,6, 34,6, 20,2, 19,5, 8,6, 4,2.

Ejemplo de referencia 22

- 30 Síntesis de pentilamida del ácido 6-[2,5-dimetil-4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

- A una mezcla de pentilamida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (304 mg, 1,00 mmol) en 2-propanol (12 ml) se añadió 2,5-dimetilpiperazina (1,37 g, 12,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 días. Se añadieron otros 0,25 g de 2,5-dimetilpiperazina y 1,0 ml de trietilamina a la mezcla de reacción y se continuó calentando durante otras 24 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó mediante rotavapor. A la disolución en diclorometano del material bruto (20 ml) se añadió la disolución de cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo (0,63 g, 3,00 mmol) en diclorometano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La capa orgánica se diluyó con diclorometano (50 ml) y después se lavó con HCl al 10%, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de filtrar, el filtrado se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo (100%) para dar 300 mg (31% de rendimiento)
- 35 del producto en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74-7,43, 7,36-7,24, 5,17-5,04, 4,91-4,79, 4,52, 4,52, 3,68-3,57, 3,54-3,44, 3,39-3,11, 2,93, 2,85-2,71, 1,36-1,31, 1,27-1,15, 1,23-1,05.
- 40

Ejemplo de referencia 23

Síntesis de ácido 2-{4-[6-(2-ciclopropiletilcarbamoil)piridazin-3-il]piperazina-1-carbonil}benzoico

- 45 Se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,066 g, 1,57 mmol) a una disolución de éster metílico del ácido 2-{4-[6-(2-ciclopropiletilcarbamoil)piridazin-3-il]piperazina-1-carbonil}benzoico (0,230 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (5 ml) agitada a temperatura ambiente durante la noche. El THF se separó a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se neutralizó por adición de disolución de HCl al 5%, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se recrystalizó en diclorometano y hexanos para dar 0,107 g del compuesto del título (42% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67, 9,07-7,87, 7,54, 7,41, 7,26-7,24, 6,95, 4,12-3,27, 1,55-1,40, 0,77-0,64, 0,50-0,34, 0,13-0,01; RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,7, 168,2, 163,2, 159,9, 145,0, 137,7, 133,1, 131,2, 129,2, 127,9, 127,2, 126,6, 112,6, 46,2, 44,1, 41,4, 39,7, 34,4, 8,6, 4,2; MS (ES+) *m/z* 424,2 (M+1).
- 50

## Ejemplo de referencia 24

Síntesis de 2,2-(dimetilciclopropilmetil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

5 A una disolución de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico (1,00 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,8 ml, 4,60 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,203 g, 1,50 mmol) e hidrocloreuro de la 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (0,384 mg, 2,00 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min, después se añadió 2,2-(dimetilciclopropil)metilamina (0,149 mg, 1,5 mmol). Se continuó agitando durante otras 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó secuencialmente con agua y salmuera y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) y recristalización en acetato de etilo y hexanos dio el compuesto del título (0,089 g, 19%). P.f. 132-134°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06-8,02, 1,90-7,80, 7,75, 7,64-7,52, 7,34, 6,98, 4,05-3,33, 1,11, 1,04, 0,89-0,79, 0,50-0,46, 0,16-0,13; RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,6, 162,7, 159,9, 145,4, 134,2, 132,3, 129,5, 127,2, 126,8, 125,4, 121,8, 112,5, 46,3, 44,6, 44,4, 40,5, 27,1, 23,5, 19,9, 18,7, 15,9; MS (ES+) *m/z* 462 (M+1).

## 15 Ejemplo de referencia 24.1

(2-Tiofen-2-il-etil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 24, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 2-tiofen-2-il-etilamina en lugar de 2,2-(dimetilciclopropil)metilamina para hacer reaccionar con el ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (40% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01, 7,73, 7,58, 7,34, 7,12, 6,98, 6,90, 6,84, 4,03, 3,89-3,55, 3,33, 3,12. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,6, 163,1, 160,0, 145,2, 141,1, 134,2, 132,4, 129,5, 127,2, 127,0, 126,9, 125,3, 123,9, 121,8, 112,5, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3, 40,9, 30,9. MS (ES+) *m/z* 490,0 (M+1).

## Ejemplo de referencia 24.2

(6-Cloropiridazin-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 24, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 3-amino-6-cloropiridazina en lugar de 2,2-(dimetilciclopropil)metilamina para hacer reaccionar con el ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (8% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,75, 8,62, 8,06, 7,75-7,50, 7,36, 7,03, 4,12-3,76, 3,36. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,7, 162,2, 160,1, 154,0, 152,3, 143,8, 134,1, 132,4, 129,7, 129,6, 127,3, 127,2, 126,94, 126,88, 126,7, 120,7, 112,2, 46,3, 44,6, 44,3, 41,3. MS (ES+) *m/z* 492,1 (M + 1).

## Ejemplo de referencia 25

Síntesis de (2-ciclopropil-2-oxoetil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

35 Se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,55 g, 1,3 mmol) a una disolución de (2-ciclopropil-2-hidroxi-etil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico (0,50 g, 1,07 mmol), la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10%, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida y se recristalizó en acetato de etilo-hexanos para dar el compuesto del título con 87% de rendimiento (0,43 g). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45-8,41, 8,02, 7,72, 7,63-7,51, 7,34, 7,00, 4,48, 4,47-3,28, 2,00-1,94, 1,18-1,11, 1,10-0,82. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204,4, 167,6, 163,1, 159,8, 144,9, 134,2, 132,3, 129,5, 129,0, 127,5, 127,2, 126,9, 121,8, 118,1, 112,4, 49,5, 46,3, 44,6, 44,4, 41,2, 18,7, 11,4. MS (ES+) *m/z* 462,0 (M+1).

## Ejemplo de referencia 26

Síntesis de (3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-Sulfamoilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

45 A una disolución helada de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-metanosulfonilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico (0,078 g, 0,17 mmol) en 5 ml de THF enfriada se añadió cloruro de metilmagnesio (0,071 ml, 0,212 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a 0°C, y después 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C, y después se añadió tributilborano (0,255 ml, 0,255 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se calentó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar la mezcla a 0°C, se añadieron acetato sódico, agua y ácido hidroxilamina-o-sulfónico (0,067 g). La mezcla se agitó durante 3 h, y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando metanol en acetato de etilo al 20% para dar el producto del título (0,033 g, 42% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58, 7,98, 7,81, 7,75-7,68, 7,64-7,58, 7,43, 7,19, 4,03-3,88, 3,78-3,59, 3,21-3,20, 3,152-3,147, 1,65-1,50, 1,46-1,35, 0,85. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,1, 165,5, 161,7, 146,3, 139,1, 137,3, 135,5, 131,3, 130,9, 128,8,

127,9, 114,4, 45,6, 45,2, 44,96, 42,6, 39,5, 38,8, 27,1, 22,9. MS (ES+) *m/z* 460,1 (M+1).

#### Ejemplo de referencia 27

Síntesis de (4-clorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

5 Se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (0,105 g, 0,60 mmol) a una disolución enfriada (0°C) de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico (0,190 g, 0,50 mmol) y metilmorfolina (0,07 ml, 0,63 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min, y después a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió 4-cloroanilina (0,0765 g, 0,60 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida y recristalización en acetato de etilo/hexanos  
10 dieron el compuesto del título con 67% de rendimiento (0,164 g). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,79, 8,08, 7,82-7,55, 7,36-7,28, 7,02, 4,10-4,00, 3,93-3,68, 3,35. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,6, 160,7, 160,0, 144,8, 136,2, 134,2, 132,4, 129,5, 129,2, 129,1, 127,2, 126,9, 126,8, 126,7, 125,4, 121,8, 120,7, 112,6, 46,3, 44,5, 44,3, 41,2. MS (ES+) *m/z* 490,1 (M+1).

#### Ejemplo de referencia 27.1

15 (5-Cloropiridin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

Seguendo el procedimiento del ejemplo 27, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 2-amino-5-cloropiridina en lugar de 4-cloroanilina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (36% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,32, 8,32, 8,27, 8,08, 7,83-7,47, 7,36, 7,02, 4,11-4,03, 3,92-3,71, 3,36. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,6, 161,4, 160,0, 149,4, 146,9, 144,4, 137,8, 134,1, 132,4, 129,5, 127,2, 126,9, 126,8, 126,7, 125,4, 121,8, 114,5, 112,2, 46,3, 44,5, 44,3, 41,2. MS (ES+) *m/z* 491,0 (M+1).  
20

#### Ejemplo de referencia 27.2

(2,2-Difluoro-2-piridin-2-ilet)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

25 Seguendo el procedimiento del ejemplo 27, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 2,2-difluoro-2-piridin-2-iletamina en lugar de 4-cloroanilina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (49% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65, 8,27, 8,01, 7,81-7,46, 7,38-7,32, 6,96, 4,43-4,31, 4,12-3,64, 3,32. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,6, 163,3, 159,9, 153,4, 153,1, 149,4, 144,8, 137,2, 134,2, 132,3, 129,5, 127,4, 127,2, 126,9, 126,8, 126,7, 126,3, 125,4, 125,2, 121,95, 121,81, 120,6, 120,5, 118,7, 115,5, 112,4, 46,3, 44,5, 44,4, 43,4, 43,0, 42,6, 41,2; MS (ES+) *m/z* 521,2 (M+1).

#### Ejemplo de referencia 27.3

30 (2,2-Difluoro-2-fenilet)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

Seguendo el procedimiento del ejemplo 27, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 2,2-difluoro-2-feniletamina en lugar de 4-cloroanilina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (53% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17, 8,00, 7,71, 7,64-7,50, 7,41-7,27, 6,97, 4,17-4,01, 3,89-3,66, 3,33. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,6, 163,2, 159,9, 144,6, 134,6, 134,1, 132,3, 130,3, 129,5, 128,5, 127,3, 127,2, 126,8, 125,3, 121,8, 120,3, 117,1, 112,4, 46,3, 45,3, 44,5, 44,3; MS (ES+) *m/z* 520,2 (M+1).  
35

#### Ejemplo de referencia 27.4

[2-(3-Fluorofenil)-2-hidroxi]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

40 Seguendo el procedimiento del ejemplo 27, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 2-amino-1-(3-fluorofenil)etanol en lugar de 4-cloroanilina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (34% de rendimiento). P.f. 117-119°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25, 8,98, 7,72, 7,64-7,52, 7,35-7,23, 7,14-7,10, 6,97-6,78, 4,93, 4,05-3,31, 3,31. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,6, 164,5, 164,3, 161,3, 159,9, 144,8, 144,6, 144,5, 134,1, 132,3, 130,0, 129,9, 129,5, 127,5, 127,2, 127,1, 126,9, 126,8, 126,7, 125,4, 121,8, 121,4, 114,7, 114,4, 113,0, 112,7, 112,4, 73,1, 47,5, 47,0, 46,3, 44,5, 44,3, 41,2; MS (ES+) *m/z* 518,3 (M+1).

#### Ejemplo de referencia 28

45 Síntesis de piridin-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

A una disolución de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico (0,400 g, 1,052 mmol) se añadió DMF (0,03 ml) y cloruro de tionilo (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 70°C durante 17,5 h. La mezcla se evaporó y el residuo se secó durante la noche. El residuo seco se disolvió en diclorometano (8 ml) como una disolución madre de cloruro de ácido para la siguiente etapa de reacción.

50 A una disolución de 2-aminopiridina (0,038 g, 0,395 mmol) y trietilamina (0,1 ml) en diclorometano (2 ml) se añadió

gota a gota la disolución madre de cloruro de ácido anterior (0,1315 M, 2 ml, 0,263 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título con 37% de rendimiento (0,044 g). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,30, 8,35, 8,09, 7,75-6,69, 7,65-7,52, 7,35, 7,09-6,96, 4,10-4,02, 3,92-3,71, 3,35. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,7, 161,5, 160,1, 151,1, 148,3, 144,8, 138,2, 134,2, 132,4, 129,6, 127,2, 126,9, 126,8, 125,5, 121,8, 119,9, 114,0, 112,2, 46,4, 44,6, 44,3, 41,3. MS (ES+)  $m/z$  457,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 28.1

Piridazin-3-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 28, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar piridazin-3-ilamina en lugar de 2-aminopiridina para hacer reaccionar con el cloruro de 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carbonilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (17,3% de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,81, 9,05, 8,70, 8,13, 7,87-7,57, 7,39, 6,95, 4,16-3,80, 3,40. RMN  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,7, 162,3, 160,1, 148,6, 144,1, 132,4, 129,6, 128,1, 127,2, 126,9, 118,3, 112,1, 43,4, 44,6, 44,3, 41,3. MS (ES+)  $m/z$  458,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 28.2

(2-Piridin-2-iletíl)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 28, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 2-piridin-2-iletilamina en lugar de 2-aminopiridina para hacer reaccionar con el cloruro de 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carbonilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (30% de rendimiento). P.f. 151-154°C. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,07, 8,78, 8,43, 7,99-7,61, 7,52, 7,34, 3,79-3,60, 3,35-3,14. MS (ES+)  $m/z$  485,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 29

25 Síntesis de (benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

30 A. Una disolución de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico (0,300 g, 0,789 mmol) en diclorometano (12 ml) y THF (6 ml) se enfrió a 0°C. Se cargó *N*-metilmorfolina (0,806 g, 0,789 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de isobutilo (0,109 g, 0,789 mmol). Después de agitar a 0°C durante 20 min y a temperatura ambiente durante 1,5 h, la mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (60 ml) y la disolución se enfrió a 0°C. Se añadió agua (5 ml) a la disolución con agitación. La mezcla se transfirió pronto a un embudo de separación de 100 ml. Rápidamente después de la separación del agua, la capa orgánica se evaporó a 10°C. El residuo seco se disolvió después en diclorometano seco (15 ml) y estaba listo para la siguiente etapa de reacción.

35 B. A la disolución madre de anhídrido mixto anterior (0,053 M, 5 ml, 0,263 mmol) se añadió gota a gota una disolución de piperonilamina en diclorometano (0,5 M, 0,52 ml, 0,26 mmol) a temperatura ambiente en 5 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título con 93% de rendimiento (0,136 g).

Ejemplo de referencia 30

Síntesis de (piridin-2-il-metil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

40 Una mezcla del éster metílico del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico (0,099 g, 0,25 mmol), piridin-2-il-metilamina (0,7 ml) y cianuro sódico (0,245 g, 0,5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título con 48% de rendimiento (0,057 g). P.f. 179-181°C. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,81, 8,59, 8,12, 7,78-7,50, 7,37, 7,21-7,13, 6,93, 4,83, 4,17-3,66, 3,37. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,6, 163,3, 160,0, 156,5, 149,0, 145,3, 137,0, 134,2, 132,4, 129,5, 127,2, 122,5, 121,9, 112,3, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3. MS (ES+)  $m/z$  471 (M+1).

Ejemplo de referencia 30.1

(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico

50 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 30, haciendo variaciones sólo según sea necesario para usar 2-benzo[1,3]dioxol-5-iletilamina en lugar de piridin-2-il-metilamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (99%). P.f. 162-164°C. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02, 7,89, 7,72, 7,64-7,51, 7,34, 6,97, 6,72-6,63, 5,89, 4,10-3,63, 3,34-3,31, 2,81. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,6, 163, 159,9, 147,7, 146,1, 145,2, 134,2, 132,4, 132,3, 129,5, 127,2, 127,1, 126,9, 126,8, 126,7, 121,6, 112,4, 109,0, 108,4, 100,8, 46,3, 44,5, 44,4, 41,2, 40,8, 35,5. MS (ES+)  $m/z$  528,2 (M+1).

## Ejemplo de referencia 31

Síntesis de (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazina-3-carboxílico

- 5 A. Una mezcla del éster terc-butílico del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazina-1-carboxílico (3,58 g, 10,0 mmol) y reactivo de Lawesson (2,12 g, 5,2 mmol) en tolueno se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h, y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el éster terc-butílico del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil)peperazine-1-carboxílico (2,87 g, 76%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64, 7,54, 7,42, 7,21, 4,53-4,45, 4,27-4,19, 3,71-3,25, 1,42.
- 10 B. Una disolución del éster terc-butílico del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazina-1-carboxílico (2,1 g, 5,61 mmol) en diclorometano y ácido trifluoroacético (30 ml, 2:1) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, los disolventes se separaron por evaporación. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para dar la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanotiona (1,47 g, 5,36 mmol) que se usó directamente para la siguiente etapa sin más purificación.
- 15 C. Una mezcla de piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanotiona (1,1 g, 4,0 mmol), (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (0,98 g, 3,98 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,83 g, 6,0 mmol) y *n*-Bu<sub>4</sub>NI (0,010 g) en dioxano (10 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 21 h, y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna y recristalización en acetato de etilo y hexanos para dar el compuesto del título con 76% de rendimiento (1,42 g). P.f. 117-120°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05-7,93, 7,65, 7,55, 7,44, 7,24, 6,98, 4,61-4,40, 3,98-3,40, 1,51-1,47, 0,73-0,64, 0,44-0,35, 0,07-0,01. <sup>13</sup>CRMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197,0, 162,8, 159,6, 145,6, 140,2, 132,4, 128,8, 127,2, 127,0, 126,9, 125,5, 124,8, 124,4, 124,0, 121,8, 112,5, 50,4, 47,6, 44,2, 43,6, 40,0, 39,6, 34,4, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 464,0 (M+1).
- 20

## Ejemplo de referencia 32

Los siguientes compuestos de referencia se sintetizan por los procedimientos sintéticos descritos antes:

- (2-fenoxietil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 25 [3-(4-fluorofenil)propil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 1-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea;
- 1-[3-(4-fluorofenil)propil]-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}urea;
- 3-ciclopentil-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}propionamida;
- fenetilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 30 (5-trifluorometilpiridin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (4-carbamoilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (3-carbamoilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- m*-tolilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- p*-tolilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 35 *o*-tolilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2-propilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (4-propilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (4-isopropilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2-isopropilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 40 (2-cloro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2-ciano-3-fluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2,4-dimetilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2,5-dimetilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2,6-dimetilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;

- (2,3-dimetilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (3,5-dimetilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (3,4-dimetil-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (4-etil-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 5 (2-etil-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (3-fluoro-2-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2-fluoro-4-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (4-fluoro-2-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2-fluoro-5-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 10 (3-fluoro-5-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (3-fluoro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2-fluoro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (4-fluoro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2,4-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 15 (2,5-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (3,4-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2,3-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2,6-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (7*H*-purin-6-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 20 pirazin-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- indan-1-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (1*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (3-metil-isoxazol-5-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 25 (5-metil-isoxazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (1*H*-pirazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- pirimidin-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- pirazin-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 30 (4-metil-pirimidin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2-oxo-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hex-3-en-4-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 35 (5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- [1,3,4]tiadiazol-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- tiazol-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;

- indan-5-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- piridin-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- piridin-3-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- piridin-4-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 5 (6-oxo-1,6-dihidro[1,3,5]triazin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (5-fluoro-piridin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (4-ciano-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2-ciano-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (3-ciano-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 10 (5-ciano-piridin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (4,6-dimetilpirimidin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2-cloro-piridin-4-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (1*H*-indol-6-il)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (1*H*-indol-4-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 15 (1*H*-indazol-5-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (1*H*-indazol-6-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (4-metil-tiazol-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (5-metil-tiazol-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 20 (5-tioxo-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (1*H*-benzoimidazol-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (6-metilpiridazin-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (6-metoxipiridazin-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (3-cloro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 25 (3-cloro-2-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2-cloro-3-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2,5-diclorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2-cloro-5-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2-cloro-6-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 30 (4-cloro-2-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (4-cloro-3-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (3-cloro-4-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2-cloro-4-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2-cloro-5-fluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 35 (5-cloro-2-fluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2,5-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- (2,6-diclorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;

- (2-trifluorometilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;  
 (4-trifluorometilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;  
 (3-trifluorometilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;  
 fenilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 5 (5-cloro-2-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;  
 (2,5-dimetoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;  
 (2-cloro-4-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;  
 (4-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;  
 (2-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;
- 10 (3-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;  
 éster metílico del ácido 4-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carbonil}amino)-benzoico;  
 ácido 4-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carbonil}amino)-benzoico;  
 éster metílico del ácido 2-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carbonil}amino)-benzoico;  
 ácido 2-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carbonil}amino)-benzoico;
- 15 (3,4-diclorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico;  
 1-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]-piridazin-3-il}urea.

## Ejemplo 33

Medición de la actividad de inhibición de la estearoil-CoA desaturasa de un compuesto de ensayo usando microsomas hepáticos de ratón

- 20 La identificación de compuestos de la invención como inhibidores de la SCD se llevó a cabo fácilmente usando enzimas SCD y el procedimiento de ensayo microsómico descrito en Brownlie *et al*, solicitud de patente publicada PCT, WO 01/62954.

## Preparación de microsomas hepáticos de ratón

- 25 Ratones ICR macho, con una dieta baja en grasas y alta en hidratos de carbono, bajo ligera anestesia de halotano (15% en aceite mineral) se sacrifican por desangrado durante periodos de alta actividad enzimática. Los hígados se lavan inmediatamente con disolución fría de NaCl al 0,9%, se pesan y se pican con tijeras. Todos los procedimientos se llevan a cabo a 4°C salvo que se especifique otra cosa. Los hígados se homogeneizan en una disolución (1:3 p/v) que contiene sacarosa 0,25 M, tampón de fosfato potásico 62 mM (pH 7,0), KCl 0,15 M, *N*-acetil-cisteína 1,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y EDTA 0,1 mM, usando 4 golpes de un homogeneizador de tejidos Potter-Elvehjem. El
- 30 homogeneizado se centrifuga a 10.400 x g durante 20 min para eliminar los residuos mitocondriales y celulares. El líquido sobrenadante se filtra a través de una estopilla de 3 capas y se centrifuga a 105.000 x g durante 60 min. El sedimento microsómico se vuelve a suspender suavemente en la misma disolución de homogeneización con un pequeño homogeneizador de vidrio/teflón y se almacena a -70°C. La ausencia de contaminación mitocondrial se evalúa enzimáticamente. La concentración de proteínas se mide usando albúmina de suero bovino como referencia.

- 35 Incubación de microsomas hepáticos de ratón con compuestos de ensayo:

- Las reacciones se iniciaron por la adición de 2 mg de proteína microsómica a tubos previamente incubados que contenían 0,20 µCi del ácido graso sustrato (1-<sup>14</sup>C ácido palmítico) en una concentración final 33,3 µM en 1,5 ml de la disolución de homogeneización, que contenía NaF 42 mM, niacinamida 0,33 mM, ATP 1,6 mM, NADH 1,0 mM, coenzima A 0,1 mM y una concentración 10 µM del compuesto de ensayo. Los tubos se agitan enérgicamente con vórtice y después de 15 min de incubación en un baño de agua con agitación (37°C), se detienen las reacciones y se analizan los ácidos grasos.
- 40

- Los ácidos grasos se analizan como sigue: La mezcla de reacción se saponifica con KOH al 10% para obtener ácidos grasos libres que después se metilan usando BF<sub>3</sub> en metanol. Los ésteres de metilo de los ácidos grasos se analizan por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un cromatógrafo Hewlett Packard 1090, Series II equipado con un detector de matriz de diodos ajustado a 205 nm, un detector de radioisótopo (Modelo 171, Beckman, CA) con un cartucho de centelleo sólido (97% de eficacia para la detección de <sup>14</sup>C) y una columna ODS (C-18) Beckman de fase inversa (250 mm x 4,6 mm d.i.; tamaño de partículas de 5 µm) unida a una precolumna con
- 45

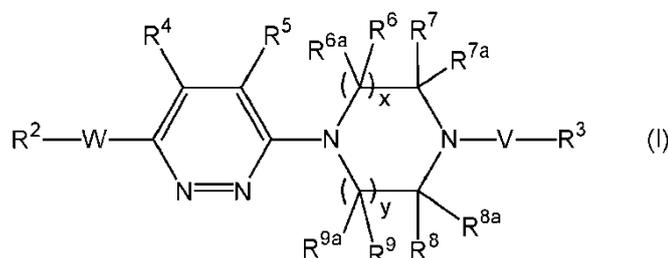
un inserto  $\mu$ Bondapak C-18 (Beckman). Los ésteres de metilo de ácidos grasos se separan de forma isocrática con acetonitrilo/agua (95:5 v:v) con un caudal de 1 ml/min y se identifican por comparación con referencias auténticas. Alternativamente, los ésteres de metilo de ácidos grasos se pueden analizar por cromatografía de gases en columna capilar (GC) o cromatografía de capa fina (TLC).

- 5 Los expertos en la técnica son conscientes de una variedad de modificaciones de este ensayo que pueden ser útiles para medir la inhibición de la actividad de la esteroil-CoA desaturasa en microsomas por los compuestos de ensayo.

- 10 Compuestos representativos de la invención mostraron actividad como inhibidores de la SCD cuando se ensayaron en este ensayo. La actividad se definió en términos de % de la actividad enzimática de la SCD que quedaba a la concentración deseada del compuesto de ensayo.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

5 x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3, con la condición de que x e y no son ambos 1;

W es -C(O)N(R<sup>1</sup>)-; -C(O)N[C(O)R<sup>1a</sup>]-, -N(R<sup>1</sup>)C(O)N(R<sup>1</sup>)- o -N(R<sup>1</sup>)C(O)-;

V es -C(O)-, -C(S)-, o -C(R<sup>10</sup>)H-;

10 cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, metilo o trifluorometilo; y alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxilo;

R<sup>1a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>;

15 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;

o R<sup>2</sup> es una estructura de múltiples anillos que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub> y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y donde algunos o todos los anillos pueden estar condensados entre sí;

20 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;

o R<sup>3</sup> es una estructura de múltiples anillos que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub> y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y donde algunos o todos los anillos pueden estar condensados entre sí;

25 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

30 o R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> juntos, o R<sup>7</sup> y R<sup>7a</sup> juntos, o R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> juntos, o R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> juntos, son un grupo oxo, con la condición de que cuando V es -C(O)-, R<sup>7</sup> y R<sup>7a</sup> juntos, o R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> juntos no forman un grupo oxo, mientras que el resto de R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

o uno de R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>7a</sup> junto con uno de R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> forman un puente alqueno, mientras que el resto de R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y

cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

35 en donde cada alquilo y cada parte alquilo de cada hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heterociclilalquilo y heteroarilalquilo, están no sustituidos o sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, halógeno, halogenoalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, ciano, nitro, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -OR<sup>14</sup>, -OC(O)R<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>14</sup>, -C(O)OR<sup>14</sup>, -C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>) (donde t es de 1 a 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>16</sup> (donde t es de 1 a 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup> (donde t es de 0 a 2), y -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> (donde t es de 1 a 2), donde cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub> (sustituido

40

o no sustituido con uno o más grupos halógeno), aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; y cada R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido;

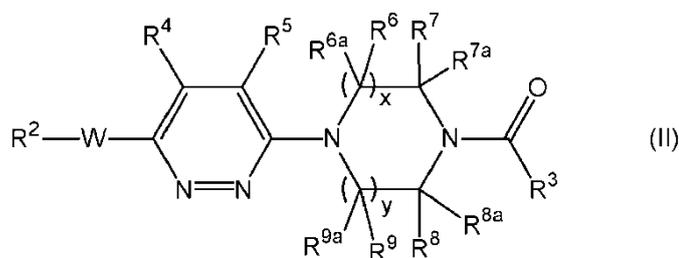
- 5 en donde cada alqueno y cada parte alqueno de cada hidroxialqueno están no sustituidos o sustituidos con uno de los siguientes grupos: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, halógeno, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, halogenoalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, ciano, nitro, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -OR<sup>14</sup>, -OC(O)-R<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>14</sup>, -C(O)OR<sup>14</sup>, -C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>) (donde t es de 1 a 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>16</sup> (donde t es de 1 a 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup> (donde t es de 0 a 2), y -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> (donde t es de 1 a 2) donde cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; y cada R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido;

en donde cada cicloalquilo, cada parte cicloalquilo de cada cicloalquilalquilo, cada arilo y cada parte arilo de cada aralquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, halógeno, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, halogenoalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, ciano, nitro, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -R<sup>15</sup>-OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-OC(O)-R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>) (donde t es de 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>16</sup> (donde t es de 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup> (donde t es de 0 a 2), y -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> (donde t es de 1 a 2) donde cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; cada R<sup>15</sup> es independientemente un enlace directo o un cadena lineal o ramificada de alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>; y cada R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido;

en donde cada heterociclilo, cada parte heterociclilo de cada heterocicilalquilo, cada heteroarilo y cada parte heteroarilo de heteroarilalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, halógeno, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, halogenoalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -R<sup>15</sup>-OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-OC(O)-R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>) (donde t es de 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>16</sup> (donde t es de 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup> (donde t es de 0 a 2), y -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> (donde t es de 1 a 2) donde cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; cada R<sup>15</sup> es independientemente un enlace directo o una cadena lineal o ramificada de alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>; y cada R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido;

uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de los mismos.

- 45 2. Un compuesto de fórmula (II):



en donde:

x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3, con la condición de que x e y no son ambos 1;

W se selecciona de -C(O)N(R<sup>1</sup>)- y -N(R<sup>1</sup>)C(O)-;

cada  $R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, metilo o trifluorometilo; y alquilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxilo;

- 5  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_7-C_{12}$ , alquenilo  $C_3-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_7-C_{12}$ , alcoxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquenilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , aralquilo  $C_{13}-C_{19}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;

o  $R^2$  es una estructura de múltiples anillos que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$  y heteroarilo  $C_1-C_{12}$ , donde algunos o todos los anillos pueden estar condensados entre sí;

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en alquenilo  $C_3-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_3-C_{12}$ , hidroxialquenilo  $C_3-C_{12}$ , alcoxi  $C_3-C_{12}$ , alcoxialquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , aralquilo  $C_7-C_{12}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_5-C_{12}$  y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;

o  $R^3$  es una estructura de múltiples anillos que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$  y heteroarilo  $C_1-C_{12}$  y donde algunos o todos los anillos pueden estar condensados entre sí;

$R^4$  y  $R^5$  se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

$R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^9$  y  $R^{9a}$  se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

o  $R^6$  y  $R^{6a}$  juntos, o  $R^9$  y  $R^{9a}$  juntos son un grupo oxo, mientras que el resto de  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^9$  y  $R^{9a}$  se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

o uno de  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$  y  $R^{7a}$  junto con uno de  $R^8$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^9$  y  $R^{9a}$  forman un puente alqueno, mientras que el resto de  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^9$  y  $R^{9a}$  se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

en donde cada alquilo y cada parte alquilo de cada hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heterociclilalquilo y heteroarilalquilo, están no sustituidos o sustituidos con uno o más de los siguientes grupos:

25 alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenilo  $C_2-C_{12}$ , halógeno, halogenoalquenilo  $C_2-C_{12}$ , ciano, nitro, arilo  $C_6-C_{19}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$ ,  $-OR^{14}$ ,  $-OC(O)R^{14}$ ,  $-N(R^{14})_2$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)OR^{14}$ ,  $-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$  (donde  $t$  es de 1 a 2),  $-S(O)_tOR^{16}$  (donde  $t$  es de 1 a 2),  $-S(O)_tR^{16}$  (donde  $t$  es de 0 a 2), y  $-S(O)_tN(R^{14})_2$  (donde  $t$  es de 1 a 2), donde cada  $R^{14}$  es independientemente

30 hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{12}$ , halogenoalquilo  $C_1-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$  (sustituido o no sustituido con uno o más grupos halógeno), aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  o heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ; y cada  $R^{16}$  es alquilo  $C_1-C_{12}$ , halogenoalquilo  $C_1-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  o heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ , y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido;

en donde cada alquenilo y cada parte alquenilo de cada hidroxialquenilo están no sustituidos o sustituidos con uno de los siguientes grupos: alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenilo  $C_2-C_{12}$ , halógeno, halogenoalquilo  $C_1-C_{12}$ , halogenoalquenilo  $C_2-C_{12}$ , ciano, nitro, arilo  $C_6-C_{19}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$ , heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ,  $-OR^{14}$ ,  $-OC(O)R^{14}$ ,  $-N(R^{14})_2$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)OR^{14}$ ,  $-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$  (donde  $t$  es de 1 a 2),  $-S(O)_tOR^{16}$  (donde  $t$  es de 1 a 2),  $-S(O)_tR^{16}$  (donde  $t$  es de 0 a 2), y  $-S(O)_tN(R^{14})_2$  (donde  $t$  es de 1 a 2) donde cada  $R^{14}$  es

40 independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{12}$ , halogenoalquilo  $C_1-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  o heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ; y cada  $R^{16}$  es alquilo  $C_1-C_{12}$ , halogenoalquilo  $C_1-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  o heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ , y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido;

en donde cada cicloalquilo, cada parte cicloalquilo de cada cicloalquilalquilo, cada arilo y cada parte arilo de cada aralquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenilo  $C_2-C_{12}$ , halógeno, halogenoalquilo  $C_1-C_{12}$ , halogenoalquenilo  $C_2-C_{12}$ , ciano, nitro, arilo  $C_6-C_{19}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$ , heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ,  $-R^{15}-OR^{14}$ ,  $-R^{15}-OC(O)R^{14}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-C(O)R^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$  (donde  $t$  es de 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$  (donde  $t$  es de 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$  (donde  $t$  es de 0 a 2), y  $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$  (donde  $t$  es de 1 a 2) donde

50 cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{12}$ , halogenoalquilo  $C_1-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  o heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ; cada  $R^{15}$  es independientemente un enlace directo o una cadena lineal o ramificada de alqueno  $C_1-C_{12}$  o alquenileno  $C_2-C_{12}$ ; y cada  $R^{16}$  es alquilo  $C_1-C_{12}$ , halogenoalquilo  $C_1-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  o heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ , y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido;

55

en donde cada heterociclilo, cada parte heterociclilo de cada heterociclilalquilo, cada heteroarilo y cada parte heteroarilo de heteroarilalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, halógeno, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, halogenoalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -R<sup>15</sup>-OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-OC(O)-R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>) (donde t es de 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>16</sup> (donde t es de 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup> (donde t es de 0 a 2), y -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> (donde t es de 1 a 2) donde cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; cada R<sup>15</sup> es independientemente un enlace directo o una cadena lineal o ramificada de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>; y cada R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido;

15 uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

V es -C(O)- o -C(S)-;

W se selecciona de -C(O)N(R<sup>1</sup>)- y -N(R<sup>1</sup>)C(O)-;

20 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;

25 o R<sup>2</sup> es una estructura de múltiples anillos que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub> y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, donde algunos o todos los anillos pueden estar condensados entre sí;

30 R<sup>3</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxil, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trihalogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trihalogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>11</sup>, -C(O)OR<sup>11</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), con la condición de que R<sup>3</sup> no es fenilo sustituido con tienilo opcionalmente sustituido;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, o aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>;

35 uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de los mismos.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en particular la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)-[1,4]diazepan-1-il]piridazina-3-carboxílico.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

V es -C(O)-;

40 W es -N(R<sup>1</sup>)C(O)N(R<sup>1</sup>)-;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxilalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;

45 o R<sup>2</sup> es una estructura de múltiples anillos que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub> y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y donde algunos o todos los anillos pueden estar condensados entre sí; y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo;

uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de los mismos.

50

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

V es  $-C(R^{10})H-$ ;

W es  $-C(O)N(R^1)-$ ;  $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$  o  $-N(R^1)C(O)-$ ;

5  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_7-C_{12}$ , alquenilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_7-C_{12}$ , hidroxialquenilo  $C_2-C_{12}$ , alcoxi  $C_1-C_{12}$ , alcoxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , aralquilo  $C_{13}-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterocicilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en alquenilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquenilo  $C_2-C_{12}$ , alcoxi  $C_1-C_{12}$ , alcoxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , aralquilo  $C_7-C_{12}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterocicilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ; y

10 y con la condición, no obstante, de que  $R^2$  no puede ser pirazinilo, piridinonilo, pirrolidinonilo o imidazolilo;

uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de los mismos.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

V es  $-C(R^{10})H-$ ;

15 W es  $-C(O)N(R^1)-$ ;  $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$  o  $-N(R^1)C(O)-$ ;

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquenilo  $C_2-C_{12}$ , alcoxi  $C_1-C_{12}$ , alcoxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , aralquilo  $C_7-C_{12}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterocicilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ; y

20  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en alquenilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquenilo  $C_2-C_{12}$ , alcoxi  $C_1-C_{12}$  o alcoxialquilo  $C_2-C_{12}$ ,

uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de los mismos.

8. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

25 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para tratar una enfermedad o afección mediada por la esteroil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde el mamífero es un ser humano.

30 11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en diabetes de tipo II, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, dislipidemia, acné y síndrome metabólico y cualquier combinación de estos.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde la enfermedad o afección es la diabetes de tipo II.

13. El compuesto de la reivindicación 11, en donde la enfermedad o afección es la obesidad.

14. El compuesto de la reivindicación 11, en donde la enfermedad o afección es el síndrome metabólico.

15. El compuesto de la reivindicación 11, en donde la enfermedad o afección es el hígado graso.

35 16. El compuesto de la reivindicación 11, en donde la enfermedad o afección es la esteatohepatitis no alcohólica.