

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 026**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2014** **PCT/US2014/022238**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO2014143607**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2014** **E 14713002 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016** **EP 2970295**

54 Título: **Pirrolopiridazinas como inhibidores de canales de iones potasio**

30 Prioridad:

11.03.2013 US 201361775742 P

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

09.06.2017

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

FINLAY, HEATHER;
ADISECHAN, ASHOK KUMAR;
GUNAGA, PRASHANTHA;
LLOYD, JOHN y
SRINIVASU, POTHUKANURI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 616 026 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

Pirrolopiridazinas como inhibidores de canales de iones potasio

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona pirrolopiridazinas útiles como inhibidores de la función de canales de potasio (especialmente inhibidores de la subfamilia K_v1 de canales de K^+ abiertos por tensión, más especialmente inhibidores de $K_v1.5$ (que se han ligado a la corriente de K^+ rectificadora retardada de activación ultrarrápida I_{Kur}), y/o canales $K_v1.3$, y/o canales $K_v1.1$) y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. Dichos compuestos pueden usarse en el tratamiento y la prevención de arritmia, trastornos asociados con I_{Kur} , y otros trastornos mediados por la función de canales iónicos.

Antecedentes de la invención

Se cree que la corriente de K^+ rectificadora retardada de activación ultrarrápida (I_{Kur}) representa el homólogo nativo de un canal de potasio clonado designado $K_v1.5$ y, aunque está presente en la aurícula humana, parece estar ausente del ventrículo humano. Además, debido a su rapidez de activación e inactivación lenta limitada, se cree que I_{Kur} contribuye significativamente a la repolarización en la aurícula humana. En consecuencia, un bloqueador específico de I_{Kur} , que es un compuesto que bloquea $K_v1.5$, superaría el defecto de otros compuestos prolongando la resistencia retardando la repolarización en la aurícula humana sin provocar los retardos de la repolarización ventricular que subyacen en la arritmia después de despolarizaciones y síndrome de QT larga adquirido observado durante el tratamiento con agentes antiarrítmicos de clase III actuales. (Los agentes antiarrítmicos de clase III son fármacos que provocan una prolongación selectiva de la duración del potencial de acción sin depresión cardíaca significativa).

Se ha demostrado que existen anomalías inmunorreguladoras en una amplia diversidad de enfermedades inflamatorias autoinmunitarias y crónicas, incluyendo lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I y II, enfermedad inflamatoria del intestino, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple y otros trastornos tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma. Aunque la patogénesis subyacente de cada una de estas afecciones puede variar, tienen en común la aparición de diversos autoanticuerpos y linfocitos autorreactivos. Dicha autorreactividad puede deberse, en parte, a una pérdida de los controles homeostáticos en los que el sistema inmunitario normal actúa. De forma similar, después de un trasplante de médula ósea o un órgano, los linfocitos reconocen los antígenos tisulares ajenos y comienzan a producir mediadores inmunitarios que conducen a rechazo de injerto o rechazo de injerto contra hospedador.

Un resultado final de un proceso autoinmunitario o uno de rechazo es destrucción tisular provocada por células inflamatorias y los mediadores que liberan. Agentes antiinflamatorios tales como AINE actúan principalmente bloqueando el efecto o la secreción de estos mediadores pero no hacen nada para modificar la base inmunológica de la enfermedad. Por otro lado, agentes citotóxicos, tales como ciclofosfamida, actúan de tal manera no específica en la que se detienen las respuestas tanto normales como autoinmunitarias. De hecho, los pacientes tratados con dichos agentes inmunosupresores no específicos tienen tanta probabilidad de sucumbir a la infección como a su enfermedad autoinmunitaria.

Ciclosporina A, que se aprobó por la FDA de los Estados Unidos en 1983 es actualmente el fármaco principal usado para evitar el rechazo de órganos trasplantados. En 1993, la FDA de Estados Unidos aprobó FK-506 (PROGRAF®) para la prevención de rechazo en trasplante de hígado. La ciclosporina A y FK-506 actúan inhibiendo la movilización por el sistema inmunitario del cuerpo de su vasto arsenal de agentes protectores naturales para rechazar la proteína ajena del trasplante. En 1994, la FDA de Estados Unidos aprobó la ciclosporina A para el tratamiento de psoriasis grave y agencias reguladoras europeas la han aprobado para el tratamiento de dermatitis atópica. Aunque estos agentes son eficaces para combatir el rechazo de trasplantes, se sabe que la ciclosporina A y FK-506 provocan varios efectos secundarios indeseables incluyendo nefrotoxicidad, neurotoxicidad e incomodidad gastrointestinal. Por lo tanto, aún es necesario desarrollar un inmunosupresor selectivo sin estos efectos secundarios. Los inhibidores de canales de potasio como se describen en el presente documento prometen ser la solución a este problema, ya que los inhibidores de $K_v1.3$, por ejemplo, son inmunosupresores. Véase Wulff *et al.*, "Potassium channels as therapeutic targets for autoimmune disorders", Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 6(5): 640-647 (Sep. 2003); Shah *et al.*, "Immunosuppressive effects of a $K_v1.3$ inhibitor", Cell Immunol., 221(2): 100-106 (Feb. 2003); Hanson *et al.*, "UK-78,282, a novel piperidine compound that potently blocks the $K_v1.3$ voltage-gated potassium channel and inhibits human T cell activation", Br. J. Pharmacol., 126(8): 1707-1716 (Abr. 1999).

Los inhibidores de $K_v1.5$ y otros canales $K_v1.x$ estimulan la movilidad gastrointestinal. Por lo tanto, se cree que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos de la movilidad tales como esofagitis de reflujo. Véase Frey *et al.*, "Blocking of cloned and native delayed rectifier K channels from visceral smooth muscles by phencyclidine", Neurogastroenterol. Motil., 12(6): 509-516 (Dic. 2000); Hatton *et al.*, "Functional and molecular expression of a voltage-dependent K (+) channel ($K_v1.1$) in interstitial cells of Cajal", J. Physiol., 533(Pt 2): 315-327

(1 Jun., 2001); Vianna-Jorge *et al.*, "Shaker-type Kv1 channel blockers increase the peristaltic activity of guinea-pig ileum by stimulating acetylcholine and tachykinins release by the enteric nervous system", *Br. J. Pharmacol.*, 138(1): 57-62 (Ene. 2003); Koh *et al.*, "Contribution of delayed rectifier potassium currents to the electrical activity of murine colonic smooth muscle", *J. Physiol.*, 515(Pt. 2): 475-487 (1 Mar., 1999).

Los inhibidores de Kv1.5 relajan el músculo liso de la arteria pulmonar. Por lo tanto, se cree que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la hipertensión y mejora de otro modo de la salud vascular. Véase Davies *et al.*, "Kv channel subunit expression in rat pulmonary arteries", *Lung*, 179(3): 147-161 (2001), Epub. 4 Feb., 2002; Pozeg *et al.*, "In vivo gene transfer of the O₂-sensitive potassium channel Kv1.5 reduces pulmonary hypertension and restores hypoxic pulmonary vasoconstriction in chronically hypoxic rats", *Circulation*, 107(15): 2037-2044 (22 Abr., 2003), Epub. 14 Abr., 2003.

Los inhibidores de Kv1.3 aumentan la sensibilidad a insulina. Por tanto, se cree que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la diabetes. Véase Xu *et al.*, "The voltage-gated potassium channel Kv1.3 regulates peripheral insulin sensitivity", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 101(9): 3112-3117 (2 Mar., 2004), Epub. 23 Feb., 2004; MacDonald *et al.*, "Members of the Kv1 and Kv2 voltage-dependent K (+) channel families regulate insulin secretion", *Mol. Endocrinol.*, 15(8): 1423-1435 (Ago. 2001); MacDonald *et al.*, "Voltage-dependent K (+) channels in pancreatic beta cells: role, regulation and potential as therapeutic targets", *Diabetologia*, 46(8): 1046-1062 (Ago. 2003), Epub. 27 Jun., 2003.

Se cree que la estimulación de Kv1.1 reduce la actividad de ataque por neuronas hiperpolarizantes. Por lo tanto, se cree que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de ataques, incluyendo ataques asociados con epilepsia y otras enfermedades neurológicas. Véase Rho *et al.*, "Developmental seizure susceptibility of kv1.1 potassium channel knockout mice", *Dev. Neurosci.*, 21(3-5): 320-327 (Nov. 1999); Coleman *et al.*, "Subunit composition of Kv1 channels in human CNS", *J. Neurochem.*, 73(2): 849-858 (Ago. 1999); Lopantsev *et al.*, "Hyperexcitability of CA3 pyramidal cells in mice lacking the potassium channel subunit Kv1.1", *Epilepsia*, 44(12): 1506-1512 (Dic. 2003); Wickenden, "Potassium channels as anti-epileptic drug targets", *Neuropharmacology*, 43(7): 1055-1060 (Dic. 2002).

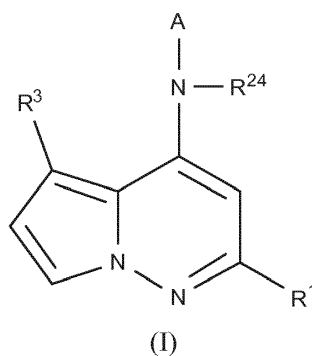
La inhibición de canales Kv1.x mejora la cognición en modelos animales. Por lo tanto, se cree que los compuestos de la invención son útiles en la mejora de la cognición y/o tratamiento de trastornos cognitivos. Véase Cochran *et al.*, "Regionally selective alterations in local cerebral glucose utilization evoked by charybdotoxin, a blocker of central voltage-activated K⁺-channels", *Eur. J. Neurosci.*, 14(9): 1455-1463 (Nov. 2001); Kourrich *et al.*, "Kalitoxin, a Kv1.1 and Kv1.3 channel blocker, improves associative learning in rats", *Behav. Brain Res.*, 120(1): 35-46 (8 Abr., 2001).

El documento WO 2009/026254 desvela heterociclos, composiciones y métodos útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central o periférico y como agentes neuroprotectores modulando los canales de potasio asociados con la aparición o reaparición de las afecciones indicadas.

El documento WO 2004/099213 desvela compuestos de pirrolo[1,2-b]piridazinas sustituidos que interaccionan con receptores CRF₁.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos acíclicos y compuestos relacionados que tienen la estructura general de fórmula (I):



en la que A, R¹, R³, y R₂₄ se definen a continuación.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar (incluyendo aliviar), reducir el riesgo de o prevenir arritmias, fibrilación auricular, aleteo auricular, arritmias supraventriculares, trastornos gastrointestinales (tales como esofagitis de reflujo o un trastorno de la motilidad), enfermedad inflamatoria o

inmunológica (tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica), diabetes, trastornos cognitivos, migraña, epilepsia, hipertensión o tratamiento de afecciones asociadas con I_{Kur} , o controlar la frecuencia cardíaca.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en el presente documento y un vehículo o transportador farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichas composiciones pueden comprender además uno o más agentes adicionales. Por ejemplo, al menos otro agente antiarrítmico (tal como sotalol, dofetilida, dilitiazem o verapamilo), al menos un bloqueador del canal de calcio, al menos un agente antiplaquetario (tal como clopidogrel, cangrelor, ticlopidina, CS-747, ifetrobán y aspirina), al menos un agente antihipertensivo (tal como un bloqueador beta adrenérgico, inhibidor de ACE (por ejemplo, captoprilo, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril o lisinopril), antagonista de A II, antagonista de ET, antagonista doble de ET/A II o inhibidor de vasopepsidasa (por ejemplo, omapatrilat o gemopatrilat)), al menos un agente antitrombótico/anti trombolítico (tal como tPA, tPA recombinante, TNK, nPA, inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor Xa (tales como apixabán), inhibidores del factor XIa o inhibidores de trombina), al menos un anticoagulante (tal como warfarina o una heparina), o al menos un inhibidor de HMG-CoA reductasa (pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 o ZD-4522), al menos un agente antidiabético (tal como una biguanida o una combinación de biguanida/gliburida), al menos un mimético tiroideo, al menos un antagonista de receptor de mineralocorticoide (tal como espironolactona o eplerinona) o al menos un glucósido cardíaco (tal como digitalis o uabaina).

Otro aspecto de la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento, la inhibición o el alivio de los síntomas de una enfermedad o trastorno que se modula o está afectada de otro modo por inhibidores de la función del canal de potasio (especialmente inhibidores de la subfamilia K_v1 de canales de K^+ abiertos por tensión, más especialmente inhibidores de $K_v1.5$ (que se han ligado a la corriente de K^+ rectificadora retardada de activación ultrarrápida I_{Kur}) y/o canales $K_v1.3$ y/o canales $K_v1.1$).

Otro aspecto de la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento, la inhibición o el alivio de arritmia, o el mantenimiento del ritmo sinusal normal.

Otro aspecto de la invención se dirige a un compuesto de la presente invención o a un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el control de la frecuencia cardíaca.

DEFINICIONES

Las expresiones "alk" o "alquilo" se refieren a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, o de 1 a 3 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, o cualquier subconjunto de los anteriores. La expresión "alquilo sustituido" se refiere a grupos alquilo sustituidos con uno o más grupos (tal como por los grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R^{10}), tales como seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquilico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

El término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono, y al menos un doble enlace carbono a carbono (cis o trans), tal como etenilo. La expresión "alqueno sustituido" se refiere a grupos alqueno sustituidos con uno o más grupos (tal como por los grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R^{10}), tales como seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquilico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

El término "alquino" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono, y al menos un triple enlace carbono a carbono, tal como etinilo. La expresión "alquino sustituido" se refiere a grupos alquino sustituidos con uno o más grupos (tal como por los grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R^{10}), tales como seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquilico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

El término "arilo" se refiere a grupos que contienen un anillo mono, bi o tricíclico aromáticos homocíclicos (es decir, hidrocarburo) tales como los que tienen de 6 a 12 miembros, tales como fenilo, naftilo y bifenilo. Fenilo es un

ejemplo de un grupo arilo. La expresión "arilo sustituido" se refiere a grupos arilo sustituidos con uno o más grupos (tal como por los grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R¹⁰), tales como seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alqueno (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), heterociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxí, alcoxi (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), alcanoilo (opcionalmente sustituido), aroilo, (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores, donde opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros.

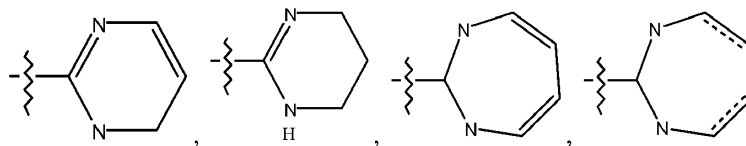
El término "cicloalquilo" se refiere a grupos de anillo mono, bi o tri-homocíclico de 3 a 15 átomos de carbono que están, respectivamente, completamente saturados y parcialmente insaturados. Los anillos de grupos cicloalquilo multi-anillo pueden estar condensados, puenteados y/o unidos a través de una o más uniones espiro. La expresión "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más grupos (tal como por los grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R¹⁰), tales como seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxí, alcoxi (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanoilo (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

Las expresiones "halógeno" y "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal, por ejemplo CF₃, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógeno, hasta, e incluyendo, alquilo perhalo (donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno).

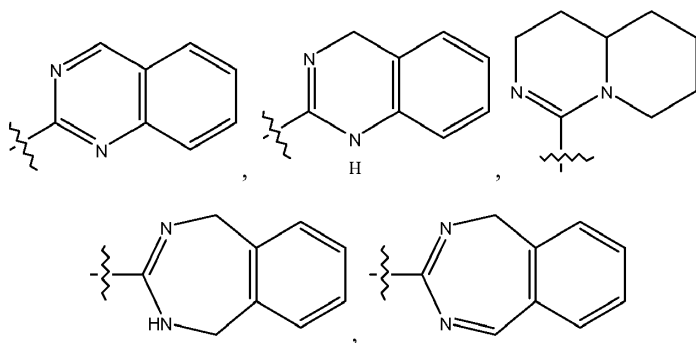
Las expresiones "heterociclo", "heterocíclico", "grupo heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos completamente saturados o parcial o completamente insaturados, incluyendo aromáticos ("heteroarilo") o no aromáticos (por ejemplo, sistemas anulares monocíclicos de 3 a 13 miembros en el anillo, bicíclicos de 7 a 17 miembros en el anillo, o tricíclicos de 10 a 20 miembros en el anillo, tales como, en ciertas realizaciones, un anillo monocíclico o bicíclico que contiene un total de 3 a 10 átomos en el anillo) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema anular. Los anillos de heterociclos multi-anillo pueden estar condensados, puenteados y/o unidos a través de una o más uniones espiro.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos a modo de ejemplo incluyen azetidino, pirrolidino, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrahidropirano, tetrazoilo, triazolilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo,



y similares.

Los grupos heterocíclicos bicíclicos a modo de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizino, benzofurilo, benzofuranilo, dihydrobenzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzodioxolilo, dihydrobenzodioxolilo, benzodioxinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolipiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo) o furo[2,3-b]piridinilo), dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahydroquinolinilo, azabicycloalquilo (tal como 6-azabicyclo[3,2,1]octano), azaespiroalquilo (tal como 1,4 dioxo-8-azaespiro[4,5]decano), imidazopiridinilo (tal como imidazo[1,5-a]piridin-3-ilo), triazolopiridinilo (tal como 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-ilo), y hexahidroimidazopiridinilo (tal como 1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-ilo),



5 y similares.

Los grupos heterocíclicos tricíclicos a modo de ejemplo incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

10 Las expresiones "heterociclo sustituido", "heterocíclico sustituido", "grupo heterocíclico sustituido" y "heterociclo sustituido" se refieren a heterociclo, heterocíclico y grupos heterocíclicos sustituidos con uno o más grupos (tal como por los grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R¹⁰), tales como seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, 1, oxo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), éster alquilico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amido, amino, amino sustituido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores, donde opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros.

20 El término "alcanoilo" se refiere a un grupo alquilo (que puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente) unido a un grupo carbonilo (es decir, -C(O)-alquilo). De forma análoga, el término "aroilo" se refiere a un grupo arilo (que puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente) unido a un grupo carbonilo (es decir, -C(O)-arilo).

25 A lo largo de toda la memoria descriptiva, pueden escogerse grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos estables y compuestos.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden formar sales o solvatos que también están dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto descrito en el presente documento se entiende que incluye referencia a las sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal(es)", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto descrito en el presente documento contiene tanto un resto básico como un resto ácido, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento. En una realización, las sales son farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Las sales de los compuestos descritos en el presente documento pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

40 La presente invención pretende incluir los compuestos en su estado neutro, sales de estos compuestos, o mezclas de los compuestos en su estado neutro con una o más formas de sal, o mezclas de formas de sal.

Los compuestos descritos en el presente documento que contienen un resto básico pueden formar sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácidos a modo de ejemplo incluyen acetatos (tal como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbates, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con hidrogenobromuro), yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tal como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tal como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos, tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

Los compuestos descritos en el presente documento que contienen un resto ácido pueden formar sales con diversas bases orgánicas en inorgánicas. Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como benzatinas, dicitohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, *t*-butil aminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares.

Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para entrar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otros problemas o complicaciones acordes con una relación beneficio/riesgo razonable, o que de otro modo, han sido aprobados por la United States Food and Drug Administration como aceptables para su uso en seres humanos o animales domésticos.

Los diversos compuestos descritos en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a isómeros, tales como enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas. Tales formas pueden definirse, en cuando a estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*), o como (*D*) o (*L*) para los aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos estereoisómeros individuales posibles y mezclas de los mismos, incluyendo sus formas racémicas y enantioméricas o diastereoméricas ópticamente puras. Los compuestos pueden prepararse en forma de racematos y pueden usarse convenientemente como tal, o isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*) y (*S*), o (*D*) y (*L*), o pueden prepararse los diastereómeros correspondientes usando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse a partir de mezclas racémicas usando técnicas convencionales, tales como cromatografía quiral o HPLC de fase inversa. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos *E* como *Z*.

La invención también incluye compuestos marcados con isótopos de la invención, en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H o *D* y ^3H o *T*, carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S . Ciertos compuestos marcados con isótopos de la invención, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radioactivos tritio, ^3H , y carbono-14, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su fácil incorporación y fácil medio de detección. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, ^2H o *D*, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

En la medida en que los compuestos descritos en el presente documento, y sales de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica, todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos, tales como aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos en los diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos) y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos, o con todos los demás estereoisómeros, u otros seleccionados.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y una formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incluir compuestos estables.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^{13}) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición, es independiente de su definición en cada aparición diferente. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra un grupo que está sustituido con 0-2 R^{13} , entonces dicho grupo puede estar sustituido opcionalmente con hasta dos grupos R^{13} , y R^{13} en cada aparición se selecciona independientemente entre

la definición de R¹³. Además, las combinaciones sustituyentes y/o variables únicamente se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, al administrarse a un sujeto, es suficiente para realizar el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento. La cantidad de un compuesto que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, el trastorno y su gravedad, y la edad del sujeto a tratar, pero puede determinarse de forma rutinario por un experto en la técnica.

“Tratar” o “tratamiento” como se usa en el presente documento abarca el tratamiento, la profilaxis y/o la reducción del riesgo, de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento, o el tratamiento, la profilaxis o la reducción del riesgo de un síntoma de una enfermedad o un trastorno, en un sujeto, tal como un ser humano, e incluye:

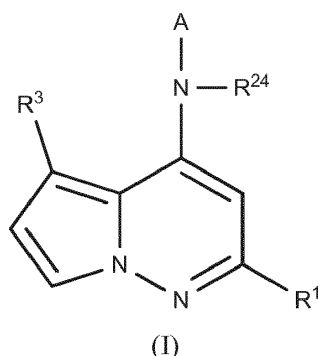
- i. inhibir una enfermedad o trastorno, es decir, detener su desarrollo; o
- ii. aliviar una enfermedad o trastorno, es decir, provocar regresión del trastorno.

"Sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero, tal como un ser humano, o un niño humano, que está aquejado de, o tiene el potencial de estar aquejado de una o más enfermedades y trastornos descritos en el presente documento.

Se entiende que las expresiones “incluyendo”, “tal como”, “por ejemplo” y similares se refieren a realizaciones a modo de ejemplo y no a limitar el alcance de la presente invención.

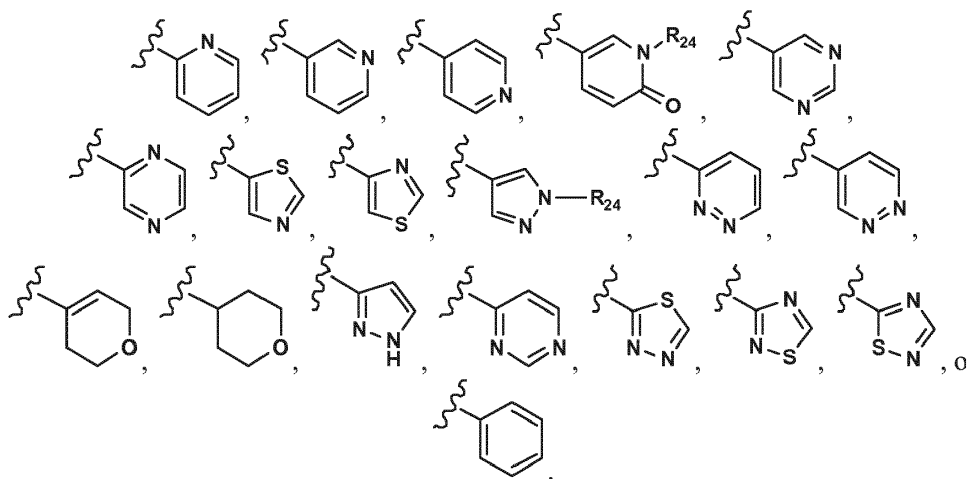
Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I)



o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

A es $-(CH_2)_m-R^2$, $-CH(R^{26})-R^2$, $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$, $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-R^2$, $-CH(R^{26})-CO_2-R^2$, o $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-CO_2-R^2$; R^1 es alquilo C_{1-10} sustituido con 1-2 -OH, haloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-12} , o cicloalquilo C_{3-10} , en la que el cicloalquilo puede estar sustituido con 0-2 R^{13} ; o R^1 es



cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-2 R¹³;

R² es fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piridinona, pirrolidinilo, tetrahidropiranos, o tiazolilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2 R^{2a};

R^{2a}, en cada aparición, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril-alquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -CN, -NO₂, -(CH₂)_m-SO₂R¹⁴, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, =O, -CONR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂R¹⁴, -(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -C(=NOR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -CONR¹⁴OR¹⁴ o -NCOR¹⁴, en la que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a}, y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S, o O;

R³ es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o dihidropirano, o tetrahidropirano cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-1 R^{3a};

R^{3a} es halo, CN, NH₂, -O-alquilo C₁₋₃, o morfolinilo;

R¹³, en cada aparición, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, CN, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril-alquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -CN, -NO₂, -(CH₂)_m-SO₂R¹⁴, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, =O, -CONR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂R¹⁴, -(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -C(=NOR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -CONR¹⁴OR¹⁴, -NCOR¹⁴, o OR¹⁴, en la que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a}, y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S, o O;

R¹⁴, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en la que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0-3 R^{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S, o O; o

como alternativa, dos R¹⁴ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cíclico, en la que el anillo cíclico puede estar sustituido con 0-1 R^{14a} y opcionalmente contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S, o O;

R^{14a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CO₂R²⁶, -CO₂NR²⁴R²⁴, -OCF₃, -OR²⁵, =O, -CONR²⁴R²⁴, -COR²⁴, -SO₂R²⁴, -NR²⁴R²⁴, -NR²⁴CO₂R²⁴, -SO₂NR²⁴R²⁴, o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en la que el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S, o O;

R²⁴, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

R²⁵, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

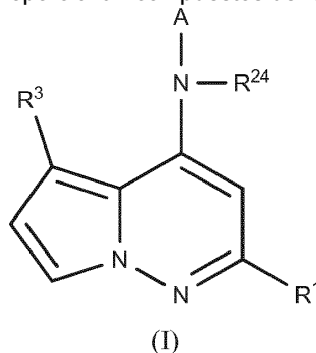
R²⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

m es de 0 a 4;

n es de 0 a 4; y

n-1 es de 2 a 4.

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I)

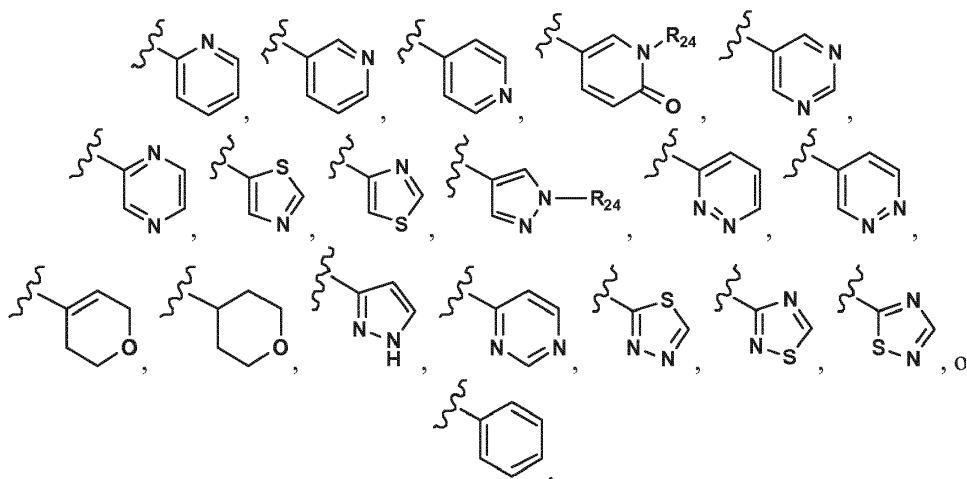


o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que

A es -(CH₂)_m-R², -CH(R²⁶)-R², -(CH₂)_{n-1}-O-R², -(CH₂)_{n-1}-NR²⁵-R², -CH(R²⁶)-CO₂-R², o -(CH₂)_{n-1}-NR²⁵-CO₂-R²;

R¹ es alquilo C₁₋₁₀ sustituido con 1-2 -OH, haloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, o cicloalquilo C₃₋₁₀, en la que el cicloalquilo puede estar sustituido con 0-2 R¹³; o

R¹ es



5

cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-2 R^{13} ,

R^2 es fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piridinona, pirrolidinilo, tetrahidropiranos, o tiazolilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2 R^{2a} ;

10

R^{2a} , en cada aparición, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril-alquilo C_{1-10} de 4 a 12 miembros, -CN, -NO₂, -(CH₂)_m-SO₂R¹⁴, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, =O, -CONR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂R¹⁴, -(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -C(=NOR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -CONR¹⁴OR¹⁴ o -NCOR¹⁴, en la que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a} , y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S, o O;

15

R^3 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o dihidropirano, o tetrahidropirano cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-1 R^{3a} ;

20

R^{3a} es halo, CN, NH₂, -O-alquilo C_{1-3} , o morfolinilo;

R^{13} , en cada aparición, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, CN, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril-alquilo C_{1-10} de 4 a 12 miembros, -CN, -NO₂, -(CH₂)_m-SO₂R¹⁴, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, =O, -CONR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂R¹⁴, -(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -C(=NOR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -CONR¹⁴OR¹⁴, o OR¹⁴, en la que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a} , y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S, o O;

25

R^{14} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en la que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0-3 R^{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S, o O; o

30

como alternativa, dos R^{14} se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cíclico, en la que el anillo cíclico puede estar sustituido con 0-1 R^{14a} y opcionalmente contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S, o O;

35

R^{14a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CO₂R²⁶, -CO₂NR²⁴R²⁴, -OCF₃, -OR²⁵, =O, -CONR²⁴R²⁴, -COR²⁴, -SO₂R²⁴, -NR²⁴R²⁴, -NR²⁴CO₂R²⁴, -SO₂NR²⁴R²⁴, o aril C_{6-10} -alquilo C_{1-10} , en la que el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S, o O;

40

R^{24} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo;

R^{25} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo;

45

R^{26} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo; m es de 0 a 4;

n es de 0 a 4; y

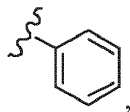
n-1 es de 2 a 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en la que:

50

A es -(CH₂)_m-R²;

R¹ es



que puede estar sustituido con 0-2 R¹³;

R² es fenilo, sustituido con 0-2 R^{2a};

R^{2a}, en cada aparición, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, o SO₂NH₂;

R³ es fenilo;

R¹³, en cada aparición, es independientemente H, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, -CONR¹⁴R¹⁴, -SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴COR¹⁴, o OR-CO₂R¹⁴ -;

R¹⁴, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo;

R²⁴ en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

R²⁵ en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

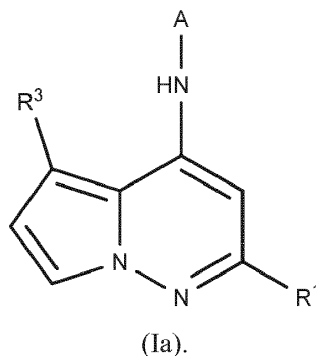
R²⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

m es de 0 a 4;

n es de 0 a 4; y

n-1 es de 2 a 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia),

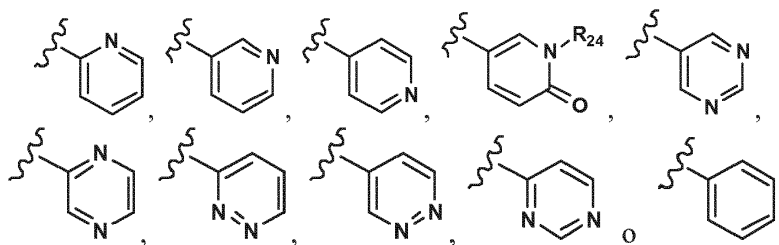


o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que: A, R¹ y R³ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula (I).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en las que:

R¹ es alquilo C₁₋₁₀ sustituido con 1-2 -OH, haloalquilo C₁₋₁₀, o cicloalquilo C₃₋₁₀, en las que el cicloalquilo puede estar sustituido con 0-2 R¹³; o

R¹ es

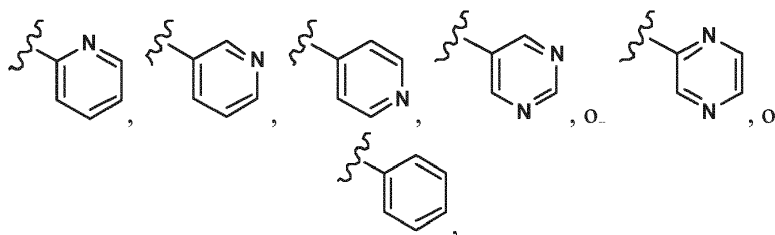


cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-2 R¹³.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en las que:

R¹ es alquilo C₁₋₁₀ sustituido con 1-2 -OH, haloalquilo C₁₋₁₀, o cicloalquilo C₃₋₁₀, en las que el cicloalquilo puede estar sustituido con 0-1 R¹³; o

R¹ es

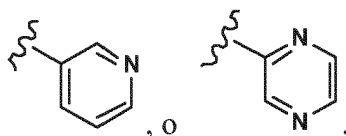


cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-2 R^{13} .

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en las que:

R^1 es alquilo C_{1-10} sustituido con 1-2 -OH, haloalquilo C_{1-10} , o cicloalquilo C_{3-10} , en las que el cicloalquilo puede estar sustituido con 0-1 R^{13} ; o

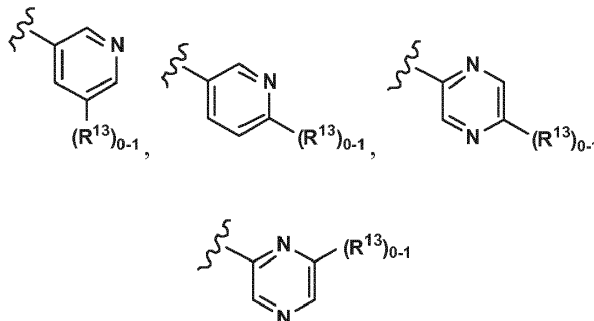
R^1 es



cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-2 R^{13} .

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en las que:

R^1 es



En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en las que:

R^{13} , en cada aparición, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, en las que el heteroarilo se selecciona entre tetrazolilo, -CN, -NO₂, -(CH₂)_m-SO₂R¹⁴, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, -CONR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR^{14b}R^{14b}, -NR¹⁴COR¹⁴, -NR¹⁴CO₂R¹⁴, -CO₂R¹⁴, o -NR¹⁴R¹⁴, en las que el alquilo, cicloalquilo, fenilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a} , y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S, o O; R^{14} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, en las que el alquilo, cicloalquilo y el fenilo pueden estar sustituidos con 0-3 R^{14a} ; dos R^{14b} se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cíclico, en las que el anillo cíclico es morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo, y puede estar sustituido con 0-1 alquilo C_{1-6} ; y R^{14a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, o cicloalquilo C_{3-6} .

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en las que:

R^{13} , en cada aparición, es independientemente H, alquilo C_{1-6} , o un heteroarilo de 4 a 12 miembros, en las que el heteroarilo se selecciona entre tetrazolilo, -CN, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, -CONR¹⁴R¹⁴, -SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -

$\text{NR}^{14}\text{CO}_2\text{NR}^{14b}\text{R}^{14b}$, $-\text{NR}^{14}\text{COR}^{14}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, o $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, en las que el alquilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a} ;

R^{14} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo, en las que el alquilo, cicloalquilo y el fenilo pueden estar sustituidos con 0-3 R^{14a} ;

dos R^{14b} se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cíclico, en las que el anillo cíclico es morfolinilo, y puede estar sustituido con 0-1 alquilo C_{1-6} ; y

R^{14a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, o cicloalquilo C_{3-6} .

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en las que:

R^{13} , en cada aparición, es independientemente H, $-\text{CN}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{NHCO}_2\text{NR}^{14b}\text{R}^{14b}$, $-\text{NHCOR}^{14}$, o $-\text{NH}_2$; y

R^{14} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, o metilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en las que:

R^{13} , en cada aparición, es $-\text{SO}_2\text{NH}_2$.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en las que:

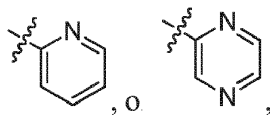
A es $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^2$, $-\text{CH}(\text{R}^{26})-\text{R}_2$, $-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{O}-\text{R}_2$, $-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{NR}^{25}-\text{R}_2$, $-\text{CH}(\text{R}^{26})-\text{CO}_2-\text{R}^2$, o $-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{NR}^{25}-\text{CO}_2-\text{R}^2$; R^2 es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, o piridinona, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2 R^{2a} ; y

R^{2a} , en cada aparición, es independientemente H, $-\text{OH}$, F, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , 6- $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en las que:

A es $-(\text{CH}_2)-\text{R}^2$;

R^2 es fenilo,



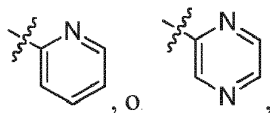
cualquiera de los cuales está sustituido con 0-1 R^{2a} ; y

R^{2a} , en cada aparición, es independientemente H, $-\text{OH}$, F, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , o $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en las que:

A es $-(\text{CH}_2)-\text{R}^2$;

R^2 es fenilo,



cualquiera de los cuales está sustituido con 0-1 R^{2a} ; y

R^{2a} , en cada aparición, es independientemente H, $-\text{OH}$, F, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , o $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en las que:

A es $-(\text{CH}_2)-\text{R}^2$; y

R^2 es fenilo o



En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en las que:

A es $-(CH_2)-R^2$;

R^2 es fenilo, que está sustituido con 0-1 R^{2a} ;

R^{2a} , en cada aparición, es independientemente H o F;

R^1 es piridinilo;

R^3 es fenilo;

R^{3a} es halo;

R^{13} , en cada aparición, es independientemente H, $-NR^{14}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}SO_2R^{14}$, $-NR^{14}COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}COR^{14}$, o $-CO_2R^{14}$; y

R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} .

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en las que:

R^3 es fenilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en las que:

R^{24} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo;

R^{25} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo;

y

R^{26} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), en las que:

R^{24} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo o etilo;

R^{25} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno metilo o etilo; y

R^{26} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo o etilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en las que:

m es 0-2; y

n-1 es 1-2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en las que:

m es 1 o 2;

n-1 es 2; y

n es 1.

En otra realización, los compuestos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, de la presente invención se seleccionan entre los compuestos ilustrados en los ejemplos.

En una realización, composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), (Ia) y/o compuestos ejemplificados en los ejemplos.

En otra realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), (Ia) y/o compuestos ejemplificados en los ejemplos, y al menos otro agente terapéutico, por ejemplo, agentes antiaritmicos, bloqueadores de canales de calcio, agentes antiplaquetarios, agentes antihipertensivos, agentes antitrombóticos/antitrombolíticos, anticoagulantes, inhibidores de HMG-CoA reductasa, agentes antidiabéticos, miméticos tiroideos, antagonistas de receptor de mineralocorticoides y glucósidos cardiacos.

En otra realización más, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), (Ia), o compuestos ejemplificados en los ejemplos, y al menos otro agente terapéutico, por ejemplo, sotalol, dofetilida, diltiazem, verapamilo, clopidogrel,

cangrelor, ticlopidina, CS-747, ifetrobán, aspirina, un bloqueador beta adrenérgico, un inhibidor de ACE, un antagonista de A II, un antagonista de ET, un antagonista de ET/A II doble, un inhibidor de vasopepsidasa, tPA, tPA recombinante, TNK, nPA, un inhibidor de factor VIIa, un inhibidor de factor Xa, un inhibidor de factor XIa, un inhibidor de trombina, warfarina, una heparina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104, ZD-4522, una biguanida, una combinación de biguanida/gliburida, espironolactona, eplerinona, digitalis y uabaína.

En otra realización más, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o compuestos ejemplificados en los ejemplos, y al menos otro agente terapéutico, por ejemplo, captoprilo, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril, omapatrilat, gemopatrilat y apixabán.

En una realización, la presente invención proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o compuestos ejemplificados en los ejemplos, para su uso en el tratamiento o la prevención de arritmia.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o compuestos ejemplificados en los ejemplos, para su uso en el tratamiento o la prevención de arritmia supraventricular, por ejemplo, fibrilación auricular y aleteo auricular.

En una realización, la presente invención proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o compuestos ejemplificados en los ejemplos, para su uso en el control de la frecuencia cardíaca.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o compuestos ejemplificados en los ejemplos, para su uso en el tratamiento de una afección asociada con I_{Kur} , por ejemplo, trastornos gastrointestinales, tales como esofagitis de reflujo y un trastorno de movilidad, enfermedades inflamatorias y/o inmunológicas, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; diabetes; trastornos cognitivos; migrañas; epilepsia e hipertensión.

Otro aspecto de la presente invención se dirige a una composición que comprende un compuesto de la invención junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el agua es un vehículo o diluyente, la composición comprende opcionalmente además otro vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dentro de este aspecto están dichas composiciones para su uso farmacéutico.

Otro aspecto de la presente invención se dirige a una composición que comprende un compuesto de la invención junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el agua es un vehículo o diluyente, la composición comprende además opcionalmente otro vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dentro de este aspecto están dichas composiciones para su uso farmacéutico.

Otro aspecto de la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la inhibición de la función del canal de potasio, en el que la enfermedad o el trastorno es fibrilación auricular, control de la frecuencia cardíaca y/o tratamiento profiláctico de la arritmia.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en terapia.

Los compuestos de la invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos asociados con la inhibición de la función del canal de potasio, de la subfamilia K_v1 de canales de K^+ abiertos por tensión, de $K_v1.5$ (que se han ligado a la corriente de K^+ rectificadora retardada de activación ultrarrápida I_{Kur} , y/o canales $K_v1.3$ y/o canales $K_v1.1$).

Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más, preferentemente uno a dos agentes adicionales.

La invención puede realizarse en otras formas específicas sin alejarse de los atributos esenciales de la misma. La presente invención también abarca todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, cualquier elemento de una realización puede combinarse con todos y cada uno de elementos adicionales de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales.

SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o

por variaciones en los mismos, como se apreciará por los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o mezcla de disolventes apropiada para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones a realizar. Se entenderá por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto, con frecuencia, requerirá un criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

Los compuestos novedosos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Además, en la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección de disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de tratamiento, se escogen para ser las condiciones estándar para esa reacción, que se reconocerán fácilmente por un experto en la técnica. Las restricciones a los sustituyentes que sean compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes fácilmente para un experto en la técnica y deben usarse entonces métodos alternativos.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por los procesos a modo de ejemplo descritos en los siguientes esquemas y ejemplos de trabajo, así como los procedimientos bibliográficos pertinentes que se usen por un experto en la técnica. Los reactivos y procedimientos a modo de ejemplo para estas reacciones aparecen en lo sucesivo en el presente documento y en los ejemplos de trabajo. La protección y desprotección de grupos funcionales en los procesos a continuación puede realizarse mediante procedimientos generalmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley (1999). Se encuentran métodos generales de síntesis orgánica y transformaciones de grupos funcionales en: Trost, B.M. et al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, Nueva York, NY (1991); March, J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Cuarta Edición, Wiley & Sons, Nueva York, NY (1992); Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations*, Primera Edición, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (1995); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY (1989); y referencias en los mismos.

ABREVIATURAS

Las abreviaturas como se usan en el presente documento, se definen como se indica a continuación: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "nM" para nanomolar, "mol" para mol o moles, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "Tr" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada al cuadrado, "conc." para concentrado, "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "p.f." para punto de fusión, "MS" o "Espec. de masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para cromatografía líquida-espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alto rendimiento, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto Overhauser nuclear, ¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuádruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio, y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas para un experto en la técnica.

Los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente por un experto en la técnica usando métodos conocidos. Para todos los esquemas y compuestos descritos a continuación, X¹, X², A y R¹ son como se describe para un compuesto de Fórmula (I). Las siguientes son las definiciones de los símbolos usados en el Esquema 1 y los Ejemplos:

AcOH	Ácido acético
Ar	Arilo
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butóxido potásico
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ CN	Acetonitrilo
CDCl ₃	Deutero-cloroformo
CHCl ₃	Cloroformo
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetil formamida
EtOAc	Acetato de etilo
Et	Etilo

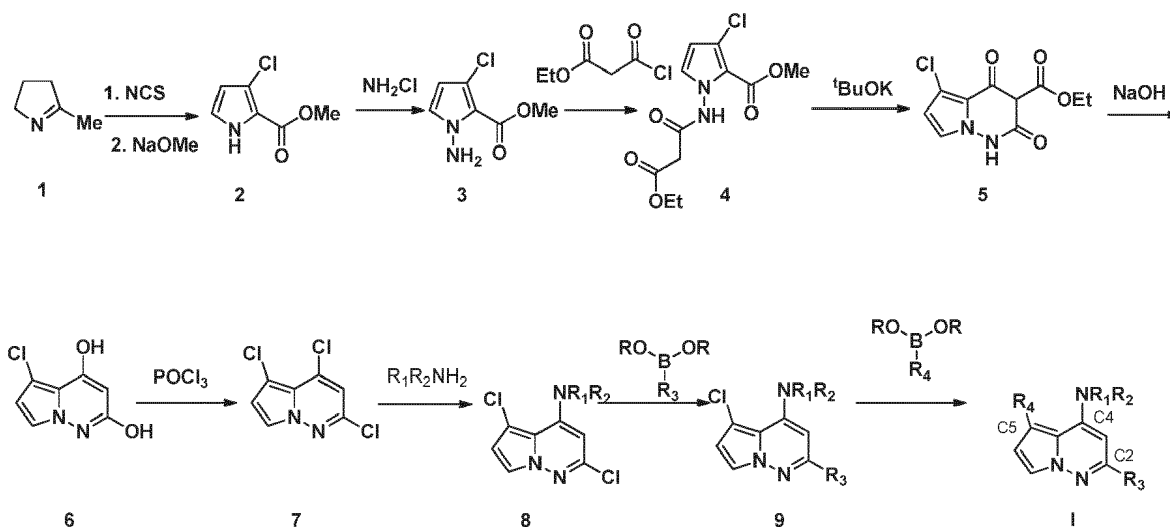
HCOOH	Ácido fórmico
HCl	Ácido clorhídrico
K ₂ CO ₃	Carbonato potásico
Me	Metilo
MeOH	Metanol
MTBE	Metil <i>terc</i> -butil éter
NaCl	Cloruro sódico
NaH	Hidruro sódico
NaHCO ₃	Bicarbonato sódico
NaOH	Hidróxido sódico
NaOMe	Metóxido sódico
Na ₂ SO ₄	Sulfato sódico
NCS	N-Cloro succinamida
NH ₂ Cl	Monocloroamina
NH ₄ COOH	Formiato de amonio
NH ₄ HCO ₃	Bicarbonato de amonio
NH ₄ OAc	Acetato de amonio
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio (II)
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(TPP) ₄	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
Pd(TPP) ₂ Cl ₂	Dicloruro de bis(difenilfosfina) paladio (II)
POCl ₃	Oxicloruro de fósforo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Puede encontrarse un compendio particularmente útil de métodos de síntesis que pueden ser aplicables para la preparación de compuestos de la presente invención en Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH, Nueva York (1989). Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación.

Los compuestos novedosos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas que se describen en esta sección. Además, en la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección de disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de tratamiento, se escogen para que sean las condiciones estándar para esa reacción, que deberán reconocerse fácilmente por un experto en la técnica. Las restricciones a los sustituyentes que sean compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y deben usarse entonces métodos alternativos.

También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una descripción autorizada que describe las muchas alternativas al médico preparado es Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons (1991)).

Esquema 1



Los compuestos de fórmula general (I) pueden sintetizarse mediante la secuencia general mostrada en el Esquema 1. El 5-metil-3,4-dihidro-2H-pirrol **1** disponible en el mercado se trató con N-clorosuccinimida seguido de metóxido

sódico para generar cloro pirrol éster **2**. El compuesto **2** se convirtió en 1-amino-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**3**) utilizando reactivos de amidación, tales como monocloramina y **3** se aciló posteriormente para producir el intermedio β -cetoéster **4**. El compuesto **4** se trató con una base, por ejemplo, terc-butóxido potásico en un disolvente, tal como THF, para producir 5-cloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo **5**. El compuesto **5** se trató con una base, tal como NaOH, para hidrolizar el éster y afectar a la descarboxilación del intermedio ácido para obtener el compuesto **6**. El compuesto **6** se convirtió en el derivado **7** en tratamiento con agentes de cloración, por ejemplo, POCl₃. El desplazamiento posterior del cloro C4 con una amina dio el intermedio **8** de forma regioselectiva. Usando diferentes combinaciones de reactivo de paladio/ligando, se pueden conseguir acoplamientos cruzados de Suzuki regioselectivos en C2 y C5 para llegar a los compuestos de fórmula general (**I**).

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos se ofrecen para ilustrar mejor, pero no limitar, algunas de las realizaciones preferidas de la solicitud y no pretenden ser limitantes del alcance de la invención. Las abreviaturas y los símbolos químicos tienen sus significados habituales y usuales, a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique otra cosa, los compuestos descritos en el presente documento se han preparado, aislado y caracterizado utilizando los esquemas y otros métodos desvelados en el presente documento, o pueden prepararse utilizando los mismos.

Métodos generales

Se usaron los siguientes métodos en los ejemplos de trabajo, excepto cuando se indicó de otro modo.

Métodos de HPLC analítica y HPLC/MS empleados en la caracterización de los ejemplos

Se realizó HPLC/MS analítica de fase inversa en sistemas Shimadzu LC10AS acoplados con espectrómetros de masas Waters ZMD o un sistema Waters AQUITY® acoplado con un espectrómetro de masas Waters MICROMASS® ZQ. La LC analítica quiral se realizó en un instrumento Berger Analytical SFC.

Condición 1:

Columna = Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, 2,7 μ m
 Disolvente A = CH₃CN (2 %) + NH₄COOH 10 mM en H₂O (98 %)
 Disolvente B = CH₃CN (98 %) + NH₄COOH 10 mM en H₂O (2 %)
 % de inicio de B = 0; % final de B = 100
 Tiempo de gradiente = 1,4 min; Tiempo de detención = 4 min
 Tiempo isocrático = 1,6 min
 Caudal = 1 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

Condición 2:

Columna = XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 2,5 μ m
 Disolvente A = CH₃CN (5 %) + NH₄HCO₃ 10 mM en H₂O (95 %)
 Disolvente B = CH₃CN (95 %) + NH₄HCO₃ 10 mM en H₂O (5 %)
 % de inicio de B = 0; % final de B = 100
 Tiempo de gradiente = 1,7 min; Tiempo de detención = 4 min
 Tiempo isocrático = 1,5 min
 Caudal = 1 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

Condición 3:

Columna = ZORBAX® SB C18, 4,6 x 50 mm, 3,5 μ m
 Disolvente A = CH₃CN (10 %) + NH₄OAc 20 mM en H₂O (90 %)
 Disolvente B = CH₃CN (90 %) + NH₄OAc 20 mM en H₂O (10 %)
 % de inicio de B = 0; % final de B = 100
 Tiempo de gradiente = 2,5 min; Tiempo de detención = 3 min
 Caudal = 2,5 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

Condición 4:

Columna = XBridge BEH C18, 2,1 x 50 mm, 2,5 μ m
 Disolvente A = HCOOH al 0,1 % en H₂O
 Disolvente B = HCOOH al 0,07 % en CH₃CN
 % de inicio de B = 10; % final de B = 100
 Tiempo de gradiente = 2,0 min; Tiempo de detención = 4,0 min
 Tiempo isocrático = 1, min
 Caudal = 1,2 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

Condición 5:

5 Columna = Acquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm
 Disolvente A = Tampón:CH₃CN (95:5)
 Disolvente B = Tampón:CH₃CN (5:95)
 Tampón = NH₄OAc 10 mM en H₂O (pH 5, ajustado con HCOOH)
 % de inicio de B = 5; % final de B = 95
 Tiempo de gradiente = 1,1 min; Tiempo de detención = 2,4 min
 Tiempo isocrático = 0,6 min
 10 Caudal = 0,8 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

Condición 6:

15 Columna: Acquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm
 Disolvente A = TFA al 0,1 % en H₂O
 Disolvente B = TFA al 0,1 % en CH₃CN
 % de inicio de B = 2; % final de B = 98
 Tiempo de gradiente = 1 min; Tiempo de detención = 2,2 min
 Tiempo isocrático = 0,6 min
 20 Caudal = 0,8 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

Condición 7:

25 Columna = XBridge BEH C18, 2,1 x 50 mm, 2,5 µm
 Disolvente A = HCOOH al 1 % en H₂O
 Disolvente B = CH₃CN
 % de inicio de B = 5; % final de B = 100
 Tiempo de gradiente = 2,5 min; Tiempo de detención = 4 min
 Flujo = 1 ml/min; Longitud de onda = 220 nm
 30

Condición 8:

35 Columna = Inertsil 3 V ODS C18, 20 x 250 mm, 5 µm
 Disolvente A = NH₄OAc 10 mM en H₂O
 Disolvente B = CH₃CN
 % de inicio de B = 70; % final de B = 90
 Tiempo de gradiente = 16 min; Tiempo de detención = 30 min
 Tiempo isocrático = 9 min
 40 Caudal = 16 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

Condición 9:

45 Columna = PHENOMENEX® C18, 19 x 250 mm, 5 µm
 Disolvente A = NH₄OAc 10 mM en H₂O (pH 4,5, ajustado con AcOH)
 Disolvente B = CH₃CN
 % de inicio de B = 6; % final de B = 60
 Tiempo de gradiente = 20 min; Tiempo de detención = 35 min
 Flujo = 16 ml/min; Longitud de onda = 220 nm
 50

Condición 10:

55 Columna = SunFire C18, 20 x 250 mm, 5 µm
 Disolvente A = NH₄OAc 10 mM en H₂O (pH 4,5, ajustado con AcOH)
 Disolvente B = CH₃CN
 % de inicio de B = 50; % final de B = 90
 Tiempo de gradiente = 10 min; Tiempo de detención = 20 min
 Tiempo isocrático = 5 min
 Flujo = 16 ml/min; Longitud de onda = 220 nm
 60

Condición 11:

65 Columna = YMC C18, 150 x 20 mm, 5 µm
 Disolvente A = NH₄OAc 10 mM en H₂O (pH 4,6, ajustado con AcOH)
 Disolvente B = CH₃CN
 % de inicio de B = 30; % final de B = 70
 Tiempo de gradiente-1 = 10 min;

% de inicio de B = 70; % final de B = 100

Tiempo de gradiente-2 = 7,1 min; Tiempo de detención = 20 min

Tiempo isocrático = 5 min

Flujo = 15 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

5

Condición 12:

Columna = SYMMETRY® C18, 21,2 x 250 mm, 7 µm

Disolvente A = NH₄OAc 10 mM en H₂O (pH 4,5, ajustado con AcOH)

10

Disolvente B = CH₃CN

% de inicio de B = 30; % final de B = 65

Tiempo de gradiente = 5 min; Tiempo de detención = 25 min

Flujo = 16 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

15

Condición 13:

Columna = Luna C18, 19 x 250 mm, 7 µm

Disolvente A = NH₄OAc 10 mM en H₂O

Disolvente B = CH₃CN

20

% de inicio de B = 30; % final de B = 100

Tiempo de gradiente = 8 min; Tiempo de detención = 20 min

Tiempo isocrático = 7 min

Flujo = 16 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

25

Condición 14:

Columna = XBridge Fenilo, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm

Disolvente A = Tampón:CH₃CN (95:5)

Disolvente B = Tampón:CH₃CN (5:95)

30

Tampón = TFA al 0,05 % en H₂O (pH 2,5, ajustado con amoníaco diluido)

% de inicio de B = 10; % final de B = 100

Tiempo de gradiente = 12 min; Tiempo de detención = 23 min

Tiempo isocrático = 3 min

Caudal = 1 ml/min; Longitud de onda = 220 y 254 nm

35

Condición 15:

Columna = SunFire C18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm

Disolvente A = Tampón:CH₃CN (95:5)

40

Disolvente B = Tampón:CH₃CN (5:95)

Tampón = TFA al 0,05 % en H₂O (pH 2,5, ajustado con amoníaco diluido)

% de inicio de B = 10; % final de B = 100

Tiempo de gradiente = 12 min; Tiempo de detención = 23 min

Tiempo isocrático = 3 min

45

Caudal = 1 ml/min; Longitud de onda = 220 y 254 nm

RMN empleada en la caracterización de los ejemplos

Los espectros de ¹H RMN se obtuvieron con espectrómetros de transformada de Fourier Bruker o JEOL® funcionando a las frecuencias que se indican a continuación: ¹H RMN: 400 MHz o 300 MHz (Bruker) ¹³C RMN: 100 MHz o 75 MHz (Bruker). Los datos espectrales se indican en el formato: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento, número de hidrógenos). Los desplazamientos químicos se especifican en ppm campo debajo de un estándar interno de tetrametilsilano (unidades δ, tetrametilsilano = 0 ppm) y/o en referencia a picos de disolvente, que en los espectros de ¹H RMN aparecen a 2,49 ppm para CD₂HSOCD₃, 3,30 ppm para CD₂HOD, y 7,24 ppm para CHCl₃, y que en los espectros de ¹³C RMN aparecen a 39,7 ppm para CD₃SOCD₃, 49,0 ppm para CD₃OD, y 77,0 ppm para CDCl₃. Todos los espectros de ¹³C estaban desacoplados del protón.

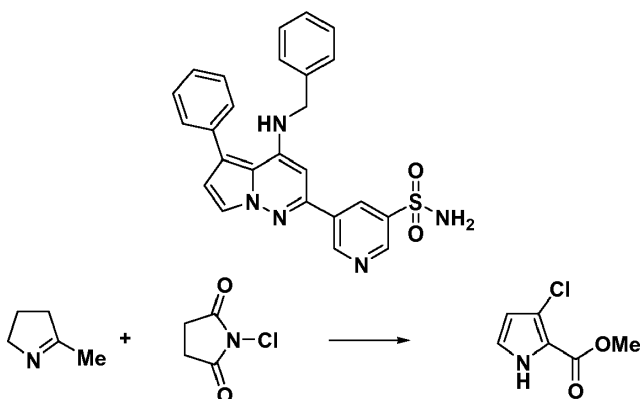
50

55

Ejemplo 1

5-(4-(Bencilamino)-5-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-sulfonamida

5



10

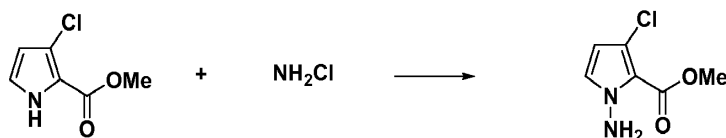
El 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo disponible en el mercado (1,50 g, 94,0 %, sólido de color amarillo) se sintetizó de acuerdo con Fang et al., J. Med. Chem., 53: 7967-7978 (2010) usando 2-metil-1-pirrolina (0,831 g, 10,0 mmol, comercial), NCS (10,7 g, 80,0 mmol) y NaOMe en MeOH (3M, 20 ml, 60,0 mmol). LCMS (*Condición 6*): tiempo de retención 1,71 min, $[M+1] = 160,10$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,90 (s, 3 H), 6,25 (t, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 6,86 (t, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 9,17 (s a, 1 H).

15

Síntesis del reactivo de monocloramina

20

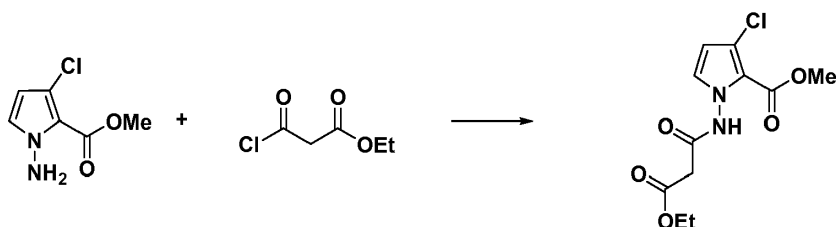
Se disolvió cloruro de amonio (3,00 g, 60,0 mmol) en éter (110 ml) y la solución se enfrió a -5°C . Se añadió gota a gota hidróxido de amonio concentrado (28 M, 4,70 ml, 120 mmol). Se añadió lejía comercial, es decir, hipoclorito sódico (2 M, 72,0 ml, 0,144 mol) mediante un embudo de adición durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre CaCl_2 en polvo en un congelador durante 1 h y se almacenó a -40°C . La concentración aproximada de monocloramina es de 0,15 M.



25

A una solución agitada de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (1,00 g, 6,30 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió NaH (0,45 g, 18,80 mmol, 99 %, seco) y el contenido se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió NH_2Cl (42,0 ml, 0,327 g, 6,30 mmol) a -10°C , y el contenido se agitó durante 30 min más a -10°C . Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se extrajo con MTBE. La capa de MTBE se pasó a través de Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color pardo. El residuo en bruto se purificó por combiflash (REDISEP®, gel de sílice, 40 g, EtOAc al 20 %/hexanos) para dar 1-amino-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0,750 g, 69,0 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Condición 3*): tiempo de retención 0,68 min, $[M+1] = 175,1$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,80 (s, 3 H), 6,11 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 6,28 (s, 2 H), 7,06 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H).

30



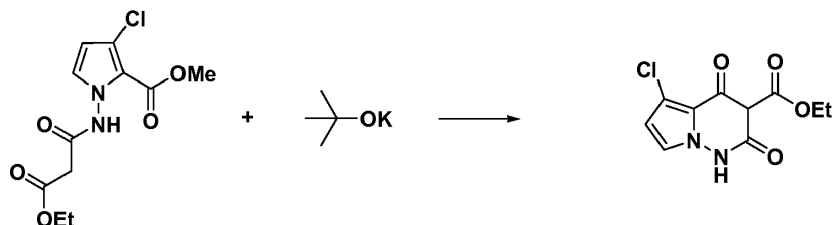
35

40

A una solución agitada de 1-amino-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (3,80 g, 21,7 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se le añadió piridina (5,28 ml, 65,3 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota monocloruro de etil malonilo (3,28 g, 21,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por combiflash (REDISEP®, gel de sílice, 40 g, EtOAc al 30 %/hexanos) para

proporcionar 3-cloro-1-(3-etoxi-3-oxopropanamido)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (2,85 g, 43,1 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (*Condición 7*): tiempo de retención 1,79 min, $[M+1] = 289,0$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 3,41 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 4,13 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 6,32 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 11,53 (s, 1 H).

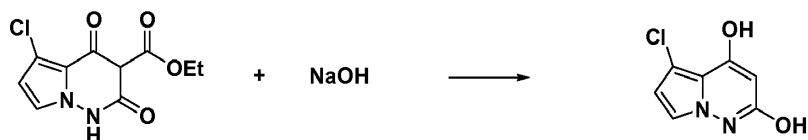
5



A una solución de 3-cloro-1-(3-etoxi-3-oxopropanamido)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (2,85 g, 9,87 mmol) en THF (50 ml) se le añadió *t*-BuOK (3,32 g, 29,6 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de ácido cítrico. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por combiflash (REDISEP®, gel de sílice, 40 g, EtOAc al 40 %/hexanos) para proporcionar 5-cloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (1,70 g, 67,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Condición 1*): tiempo de retención 1,36 min, $[M+1] = 256,6$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 4,35 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 6,68 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 11,51 (s a, 1 H).

10

15

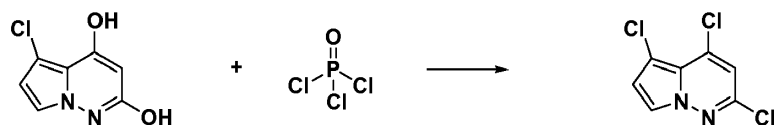


20

A una solución agitada de 5-cloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (1,70 g, 6,62 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadió NaOH (2,65 g, 66,2 mmol) en agua (3 ml). La suspensión resultante se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a la mezcla de reacción se le añadió agua. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de una solución ac. 1,5 N de HCl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por combiflash (REDISEP®, gel de sílice, 12 g, EtOAc al 50 %/hexanos) para obtener 5-cloropirrolo[1,2-b]piridazin-2,4-diol (1,00 g, 79,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (*Condición 7*): tiempo de retención 1,81 min, $[M+1] = 185,0$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,61 (s, 1 H), 6,48 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 10,76 (s a, 1 H), 11,50 (s, 1 H).

25

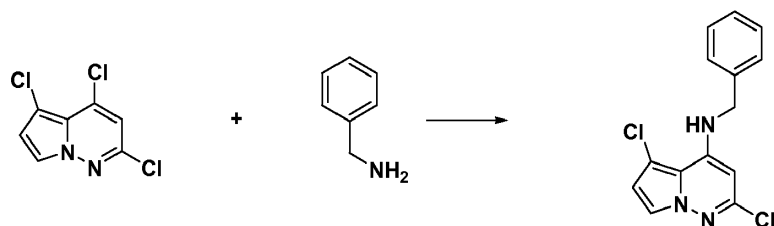
30



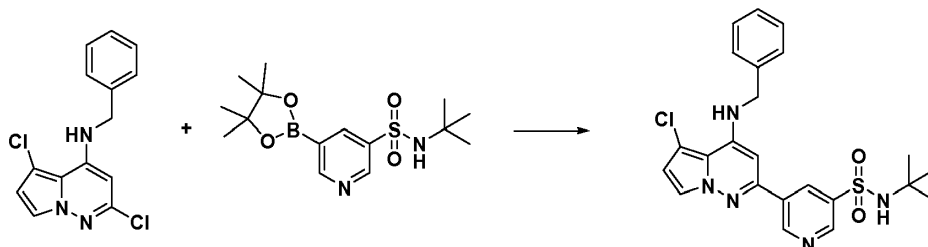
A una suspensión agitada de 5-cloropirrolo[1,2-b]piridazin-2,4-diol (1,00 g, 5,42 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió DIPEA (1,89 ml, 10,8 mmol) seguido de POCl_3 (2,02 ml, 21,6 mmol). La solución resultante se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 125 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno tres veces y el residuo se purificó por combiflash (REDISEP®, gel de sílice, 12 g, EtOAc al 2 %/hexanos) para obtener 2,4,5-tricloropirrolo[1,2-b]piridazina (140 mg, 11,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,07 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 8,07 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H).

35

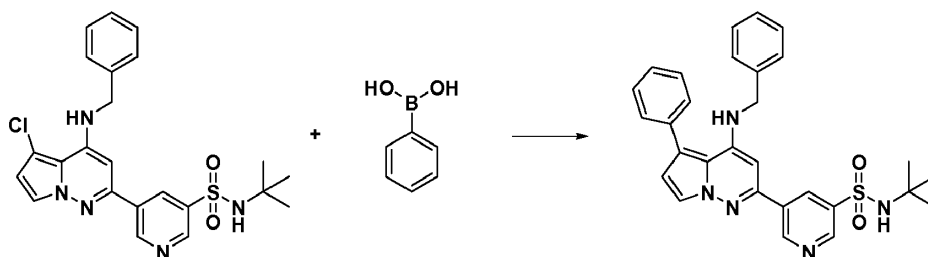
40



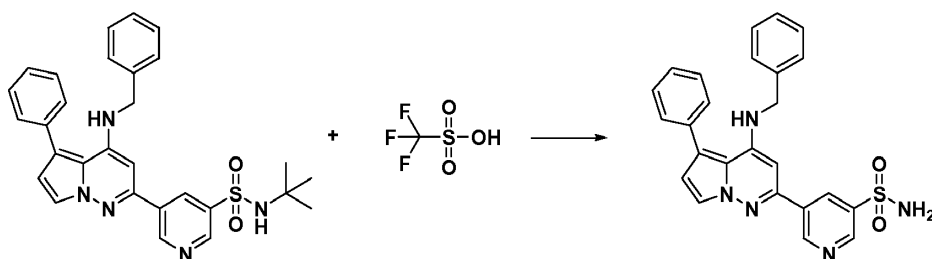
Se irradió 2,4,5-Tricloropirrolo[1,2-b]piridazina (140 mg, 0,632 mmol) en bencilamina (0,800 ml, 7,32 mmol) en microondas a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por combiflash (REDISEP®, gel de sílice, 12 g, EtOAc al 5 %/hexanos) para obtener N-bencil-2,5-dicloropirrolo[1,2-b]piridazin-4-amina (135 mg, 71,6 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (*Condición 1*): tiempo de retención 2,15 min, [M+1] = 291,6. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 5,69 (s, 1 H), 6,71 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,26-7,28 (m, 1 H), 7,37-7,40 (m, 5 H), 7,64 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H).



A una solución agitada de N-bencil-2,5-dicloropirrolo[1,2-b]piridazin-4-amina (135 mg, 0,462 mmol) y N-(*terc*-butil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-sulfonamida (314 mg, 0,924 mmol) (Johnson et al., WO 2011/28741) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1 ml) se le añadió Pd(TPP)₄ (53,4 mg, 0,0460 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (452 mg, 1,39 mmol). La suspensión resultante se purgó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y diluyó con agua. Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por combiflash (REDISEP®, gel de sílice, 12 g, EtOAc al 30 %/hexanos) y el producto resultante se purificó adicionalmente por TLC preparativa (gel de sílice, EtOAc al 30 %/hexanos) para proporcionar 5-(4-(bencilamino)-5-cloropirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)-N-(*terc*-butil)piridin-3-sulfonamida (115 mg, 47,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Condición 1*): tiempo de retención 2,33 min, [M+1] = 470,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13 (s, 9 H), 4,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 6,29 (s, 1 H), 6,78 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,25-7,27 (m, 2 H), 7,34-7,38 (m, 2 H), 7,46-7,48 (m, 2 H), 7,78 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,63 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 9,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 9,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H).



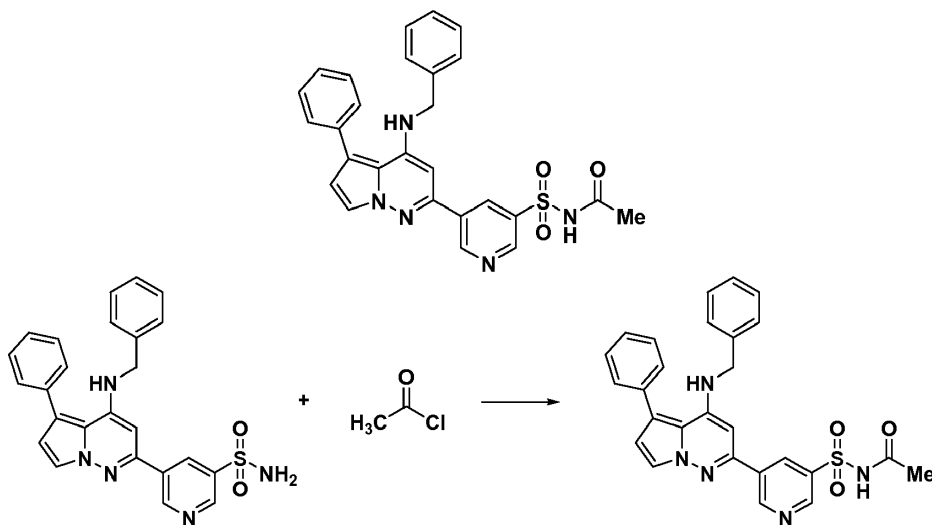
A una solución agitada de 5-(4-(bencilamino)-5-cloropirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)-N-(*terc*-butil)piridin-3-sulfonamida (50,0 mg, 0,106 mmol) y ácido fenilborónico (15,6 mg, 0,128 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml) se le añadieron 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (10,1 mg, 0,0210 mmol), Pd(OAc)₂ (2,38 mg, 0,0106 mmol) seguido de K₂CO₃ (44,1 mg, 0,319 mmol). La suspensión resultante se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa (gel de sílice, EtOAc al 40 %/hexanos) para proporcionar 5-(4-(bencilamino)-5-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)-N-(*terc*-butil)piridin-3-sulfonamida (30,0 mg, 54,0 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Condición 1*): tiempo de retención 2,33 min, [M+1] = 512,2. HPLC (*Condición 15*): tiempo de retención = 24,50 min, pureza al 99,70 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (s, 9 H), 4,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 5,58 (dd, *J* = 5,2 Hz, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,77 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,26-7,36 (m, 6 H), 7,39-7,43 (m, 2 H), 7,48-7,51 (m, 2 H), 7,87 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,73 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 9,04 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 9,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H).



A una solución de 5-(4-(bencilamino)-5-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)-N-(terc-butil)piridin-3-sulfonamida (35,0 mg, 0,0680 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió ácido triflico (0,300 ml, 3,38 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución al 10 % de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (*Condición 9* como se describe en los métodos generales) para producir 5-(4-(bencilamino)-5-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-sulfonamida (21,0 mg, 66,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Condición 1*): tiempo de retención 2,10 min, [M+1] = 456,0. HPLC (*Condición 15*): tiempo de retención 10,85 min, pureza al 99,93 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,59 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 5,56 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,25-7,52 (m, 11 H), 7,88 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,76 (dd, J = 2,0 Hz, J = 2,4 Hz, 1 H), 9,05 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 9,37 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 2

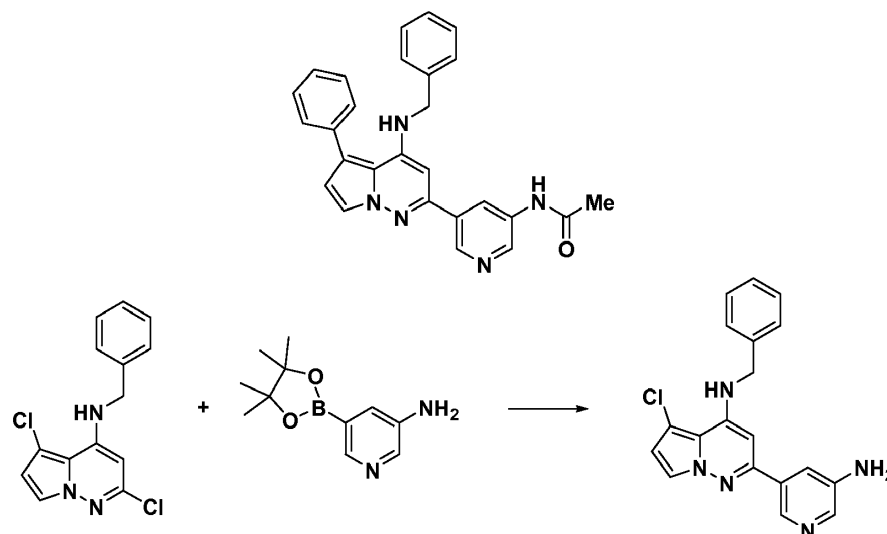
N-((5-(4-(Bencilamino)-5-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-il)sulfonil)acetamida



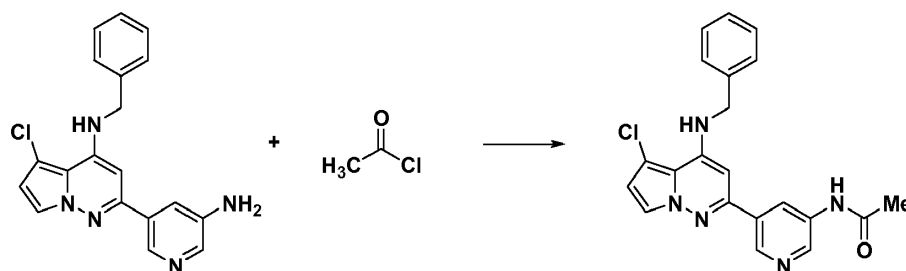
A una suspensión de 5-(4-(bencilamino)-5-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-sulfonamida (15,0 mg, 0,0330 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió trietilamina (0,0140 ml, 0,0990 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,00351 ml, 0,0490 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (*Condición 10* como se describe en los métodos generales) para proporcionar N-((5-(4-(bencilamino)-5-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-il)sulfonil)acetamida (8,00 mg, 47,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Condición 2*): tiempo de retención 1,89 min, [M+1] = 497,6. HPLC (*Condición 15*): tiempo de retención 20,82 min, pureza al 98,40 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,85 (s, 3 H), 4,58 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 5,57 (dd, J = 5,2 Hz, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,77 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,25-7,51 (m, 11 H), 7,90 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,72 (s a, 1 H), 9,02 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 9,32 (s a, 1 H).

Ejemplo 3

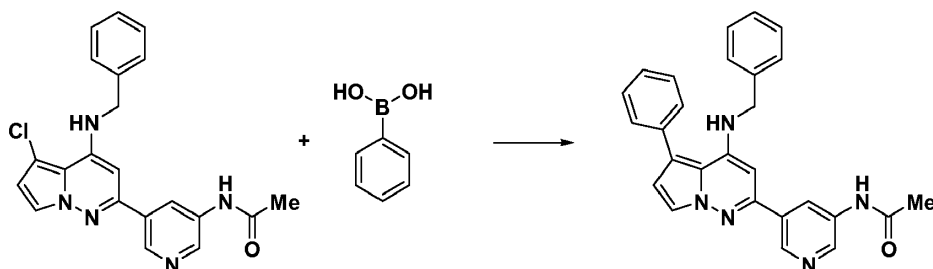
N-(5-(4-(Bencilamino)-5-cloropirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-il)acetamida



Se preparó 2-(5-(4-(bencilamino)-5-cloropirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-il)acetamida (100 mg, 47,3 %, sólido de color blanquecino) a partir de N-bencil-2,5-dicloropirrolo[1,2-b]piridazin-4-amina (150 mg, 0,513 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (226 mg, 1,03 mmol, comercial), Pd(TPP)₄ (59,3 mg, 0,0510 mmol) y Cs₂CO₃ (502 mg, 1,54 mmol) mediante los métodos descritos para la preparación de 5-(4-(bencilamino)-5-cloropirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)-N-(*terc*-butil)piridin-3-sulfonamida en el Ejemplo 1. El residuo se purificó por combiflash (REDISEP®, gel de sílice, 12 g, MeOH al 2 %/DCM) y el producto resultante se purificó adicionalmente mediante lavado con éter dietílico. LCMS (*Condición 4*): tiempo de retención 2,00 min, [M+1] = 350,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,67 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 5,45 (s a, 2 H), 6,04 (s, 1 H), 6,71 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,13 (t, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,25-7,28 (m, 1 H), 7,35-7,45 (m, 5 H), 7,67 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H).



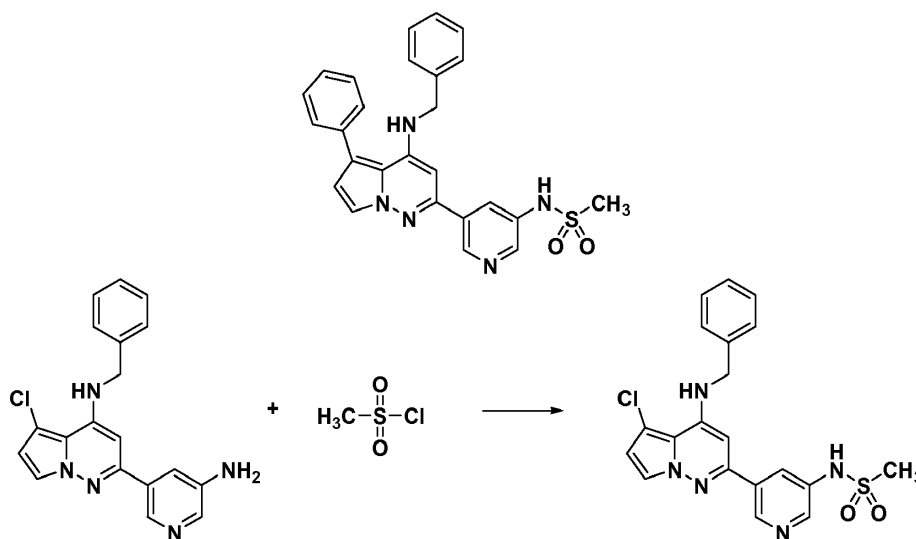
Se preparó N-(5-(4-(Bencilamino)-5-cloropirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-il)acetamida (30,0 mg, 53,0 %, sólido de color amarillo) a partir de 2-(5-(4-(bencilamino)-5-cloropirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-il)acetamida (50,0 mg, 0,143 mmol), trietilamina (0,0600 ml, 0,429 mmol) y cloruro de acetilo (0,0120 ml, 0,172 mmol) mediante los métodos descritos para la preparación de N-(5-(4-(bencilamino)-5-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-il)sulfonil)acetamida en el Ejemplo 2. El residuo se purificó por TLC preparativa (gel de sílice, MeOH al 5 %/DCM). LCMS (*Condición 4*): tiempo de retención 2,48 min, [M+1] = 392,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,04 (s, 3 H), 4,69 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 6,74 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,23-7,27 (m, 2 H), 7,34-7,38 (m, 2 H), 7,45-7,47 (m, 2 H), 7,72 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,99 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 9,92 (s a, 1 H).



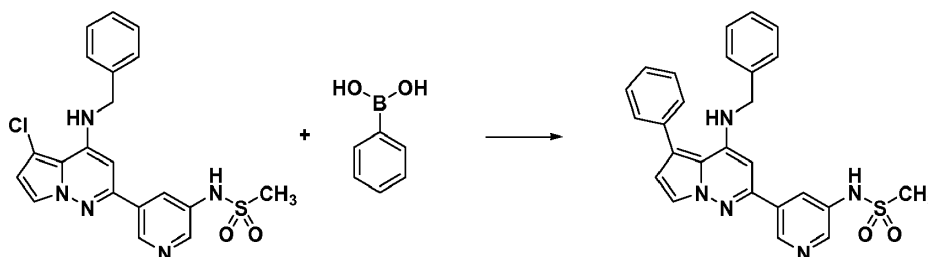
Se preparó N-(5-(4-(Bencilamino)-5-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-il)acetamida (25,0 mg, 40,7 %, sólido de color amarillo) a partir de N-(5-(4-(bencilamino)-5-cloropirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-il)acetamida (55,0 mg, 0,140 mmol) y ácido fenilborónico (20,5 mg, 0,168 mmol), 2-(dichlohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (13,4 mg, 0,0280 mmol), Pd(OAc)₂ (3,15 mg, 14,0 μmol) y K₂CO₃ (58,2 mg, 0,421 mmol) mediante los métodos descritos para la preparación de 5-(4-(bencilamino)-5-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)-N-(*tert*-butil)piridin-3-sulfonamida en el Ejemplo 1. El residuo se purificó por combiflash (REDISEP®, gel de sílice, 12 g, EtOAc al 15 %/hexanos) y el producto resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Condición 10 como se describe en los métodos generales). LCMS (Condición 4): tiempo de retención 2,55 min, [M+1]⁺ = 434,2. HPLC (Condición 15): tiempo de retención 14,91 min, pureza al 99,16 %. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,12 (s, 3 H), 4,54 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 5,53 (dd, J = 5,1 Hz, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 6,74 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,23-7,52 (m, 10 H), 7,81 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,56 (dd, J = 2,1 Hz, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,83 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 10,31 (s, 1 H).

Ejemplo 4

N-(5-(4-(Bencilamino)-5-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-il)metanosulfonamida



A una solución agitada de 2-(5-(4-(bencilamino)-5-cloropirrolo[1,2-b]piridazin-4-amina (75,0 mg, 0,214 mmol) en THF (3 ml) se le añadió trietilamina (0,179 ml, 1,29 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (25,0 μl, 0,322 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 12 como se describe en los métodos generales) para proporcionar N-(5-(4-(bencilamino)-5-cloropirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-il)metanosulfonamida (37,5 mg, 40,0 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Condición 1): tiempo de retención 2,05 min, [M+1]⁺ = 427,6. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,04 (s, 3 H), 4,69 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 6,74 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,23-7,27 (m, 2 H), 7,34-7,38 (m, 2 H), 7,45-7,47 (m, 2 H), 7,72 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J = 1,6 Hz, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,68 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 9,92 (s, 1 H).

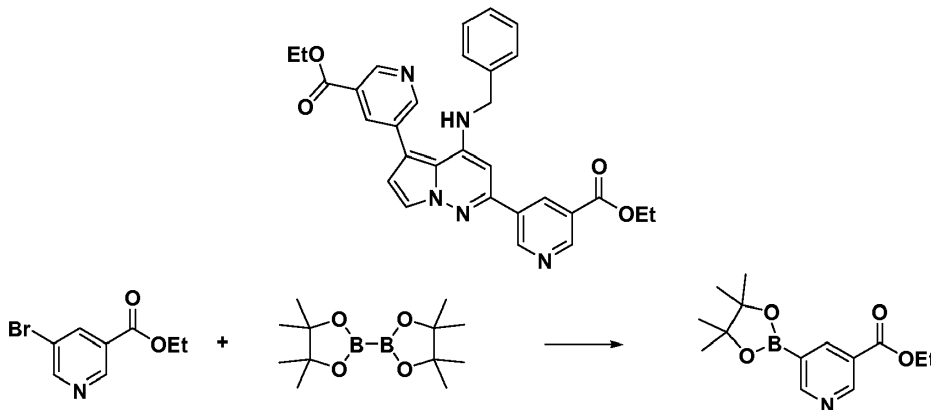


Se preparó N-(5-(4-(Bencilamino)-5-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-il)metanosulfonamida (28,0 mg, 56,1 %, sólido de color amarillo) a partir de N-(5-(4-(bencilamino)-5-cloropirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-il)metanosulfonamida (45,0 mg, 0,105 mmol) y ácido fenilborónico (15,4 mg, 0,126 mmol), 2-(dichlohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (10,0 mg, 0,0210 mmol), Pd(OAc)₂ (2,36 mg, 0,0105 mmol) y K₂CO₃ (43,6 mg, 0,315 mmol) mediante los métodos descritos para la preparación de 5-(4-(bencilamino)-5-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)-N-(*tert*-butil)piridin-3-sulfonamida en el Ejemplo 1. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 8 como se describe en los métodos generales). LCMS (Condición 1): tiempo de retención 2,05 min, [M+1]⁺ = 470,2. HPLC

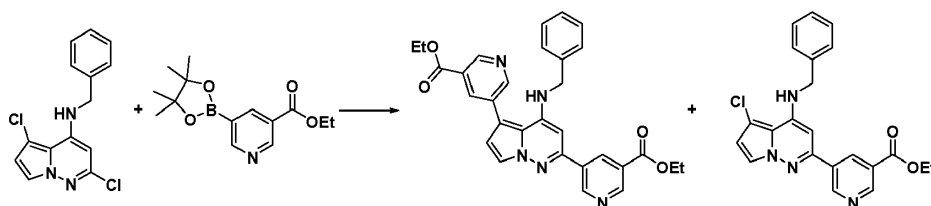
(Condición 15): tiempo de retención = 17,90 min, pureza al 98,87 %. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,11 (s, 3 H), 4,54 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 5,56 (dd, $J = 5,2$ Hz, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 6,74 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,26-7,52 (m, 10 H), 7,81 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,14 (dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,51 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,86 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 10,09 (s, 1 H).

Ejemplo 5

5,5'-(4-(Bencilamino)pirrolo[1,2-b]piridazin-2,5-diil)dinicotinato de dietilo



A la solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-1,3,2-dioxaborolano (1,54 g, 6,09 mmol) y tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (0,112 g, 0,304) en 1,4-dioxano (20 ml) a temperatura ambiente se añadió acetato potásico (1,71 g, 17,4 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C. A la mezcla de reacción se le añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,199 g, 0,217 mmol) y se pasó de nuevo nitrógeno durante los siguientes 10 min a 80 °C. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se añadió una solución de 5-bromonicotinato de etilo (1,00 g, 4,35 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de etilo (1,5 g). El residuo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Condición 5): tiempo de retención 0,52 min, $[\text{M}+1] = 196,1$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (s, 12 H), 1,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 4,36 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 8,43 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,95 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 9,16 (s a, 1 H).



A una solución agitada de N-bencil-2,5-dicloropirrolo[1,2-b]piridazin-4-amina (300 mg, 1,03 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de etilo (427 mg, 1,54 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{TPP})_2\text{Cl}_2$ (36,0 mg, 0,0510 mmol) seguido de NaHCO_3 (259 mg, 3,08 mmol). La suspensión resultante se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y se irradió en microondas a 110 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por combiflash (REDISEP®, gel de sílice, 12 g, EtOAc al 15 %/hexanos) y la mezcla resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Condición 13 como se describe en los métodos generales) para proporcionar 5-(4-(bencilamino)-5-cloropirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)nicotinato de etilo (120 mg, 28,4 %) y 5,5'-(4-(bencilamino)pirrolo[1,2-b]piridazin-2,5-diil)dinicotinato de dietilo (60,0 mg, 11,1 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

5-(4-(Bencilamino)-5-cloropirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)nicotinato de etilo: LCMS (Condición 1): tiempo de retención 2,51 min, $[\text{M}+1] = 407,2$. HPLC (Condición 14): tiempo de retención = 19,12 min, pureza al 99,95 %. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 4,41 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 4,74 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 6,29 (s, 1 H), 6,77 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,22-7,29 (m, 2 H), 7,35-7,49 (m, 4 H), 7,79 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,65 (dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 9,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 9,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H).

5,5'-(4-(Bencilamino)pirrolo[1,2-b]piridazin-2,5-diil)dinicotinato: LCMS (Condición 1): tiempo de retención 2,45 min, $[\text{M}+1] = 522,2$. HPLC (Condición 14): tiempo de retención = 17,61 min, pureza al 99,07 %. ^1H RMN (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,39 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 4,39 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,42 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,57 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 6,21 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,24-7,45 (m, 5 H), 7,95 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,32 (dd, J = 2,0 Hz, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,72 (dd, J = 2,0 Hz, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,96 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 9,02 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 9,15 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 9,32 (d, J = 2,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 6

El Ejemplo 6 se sintetizó a través de los procedimientos que se han descrito anteriormente para el Ejemplo 1. Los datos de LC/MS se recogieron usando el método mencionado en la tabla, y la masa molécula se determinó por MS(ES) mediante la fórmula m/z . Tanto el tiempo de retención como los datos de MS para el Ejemplo 6 se enumeran en la Tabla.

Ej. n.º	Estructura	Nombre	^1H RMN	Tr de LC/MS (min) Método M+H
6		5-(4-(Bencilamino)-5-(3-fluorofenil)pirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)-piridin-3-sulfonamida	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,60 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 5,75 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,82 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,12-7,17 (m, 1 H), 7,26-7,48 (m, 10 H), 7,89 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,75 (dd, J = 2,0 Hz, J = 2,4 Hz, 1 H), 9,04 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 9,35 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).	2,77 Condición 7 474,0

Utilidad

En general, se ha mostrado que los compuestos de la presente invención, tales como compuestos particulares desvelados en los ejemplos precedentes, inhiben la subfamilia de K_v1 de canales de K^+ abiertos por tensión (por ejemplo, presentando % de valores de inhibición ≥ 14 %, preferentemente ≥ 30 %, más preferentemente ≥ 40 %, aún más preferentemente ≥ 50 %, a una concentración de 0,3 micromolar en un ensayo tal como en los expuestos posteriormente). Presentando la actividad como inhibidores de la subfamilia de K_v1 de canales de K^+ abiertos por tensión, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades humanas asociadas con la subfamilia de K_v1 de canales de K^+ abiertos por tensión.

Se conocen bien en la técnica ensayos para determinar el grado de actividad de un compuesto como un inhibidor de I_{Kur} y se describen en referencias tales como J. Gen. Physiol., 101(4): 513-543 (Abr. 1993), y Br. J. Pharmacol., 115(2): 267-274 (May 1995).

También se conocen bien en la técnica ensayos para determinar el grado de actividad de un compuesto como un inhibidor de otros miembros de la subfamilia de K_v1 . Por ejemplo, la inhibición de $K_v1.1$, $K_v1.2$ y $K_v1.3$ puede medirse usando procedimientos descritos en Grissmer, S. *et al.*, Mol. Pharmacol., 45(6): 1227-1234 (Jun. 1994); la inhibición de $K_v1.4$ puede medirse usando procedimientos descritos en Petersen, K.R. *et al.*, Pflugers Arch., 437(3): 381-392 (Feb. 1999); la inhibición de $K_v1.6$ puede medirse usando procedimientos descritos en Bowlby, M.R. *et al.*, J. Neurophysiol., 73(6): 2221-2229 (Jun. 1995); y la inhibición de $K_v1.7$ puede medirse usando procedimientos descritos en Kalman, K. *et al.*, J. Biol. Chem., 273(10): 5851-5857 (6 Mar., 1998).

En los ejemplos 1-6, como se muestra en la Tabla 2, se ensayaron con respecto al bloque de corriente de I_{Kur} en células L-929 de mamífero con pinzamiento zonal a las que se inyectó ARNm de $K_v1.5$ humano y proteína I_{Kur} expresada de forma estable (como se describe en las referencias descritas posteriormente). Los datos de inhibición a una concentración de 0,3 mM para los Ejemplos se muestran en la Tabla 2.

1. Synders, D.J. *et al.*, "A rapidly activating and slowly inactivating potassium channel cloned from human heart: functional analysis after stable mammalian cell culture expression", J. Gen. Physiol., 101:513-543 (1993).
2. Zhou, Z. *et al.*, "Block of HERG potassium channels by the antihistamine astemizole and its metabolites desmethyastemizole and norastemizole", J. Cardiovasc. Electrophysiol., 10(6):836-843 (1999).

Tabla 2

N.º de ejemplo	Porcentaje de inhibición de Kv1.5 en células L-929 a 0,3 µM
1	99
2	37
3	98
4	98
5	34
6	95

Los compuestos dentro del alcance de la presente invención inhiben la subfamilia de Kv1 de canales de K⁺ abiertos por tensión, y como tal se cree que son útiles en el tratamiento y/o la prevención de diversos trastornos: arritmias cardíacas, incluyendo arritmias supraventriculares, arritmias auriculares, aleteo auricular, fibrilación auricular, complicaciones de la isquemia cardíaca, y uso como agentes de control de la frecuencia cardíaca, incluyendo mantenimiento del ritmo sinusal normal; angina de pecho incluyendo alivio de síntomas de Prinzmetal, síntomas vasospásticos y síntomas variantes; trastornos gastrointestinales incluyendo esofagitis por reflujo, dispepsia funcional, trastornos de motilidad (incluyendo estreñimiento y diarrea), y síndrome del intestino irritable; trastornos del músculo liso vascular y visceral incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad vascular periférica (incluyendo claudicación intermitente), insuficiencia venosa, impotencia, espasmo cerebral y coronario y enfermedad de Raynaud; enfermedad inflamatoria e inmunológica incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, rechazo de injertos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y aterosclerosis; trastornos proliferativos celulares incluyendo reestenosis y cáncer (incluyendo leucemia); trastornos del sistema auditivo; trastornos del sistema visual incluyendo degeneración macular y cataratas; diabetes incluyendo retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética; enfermedad muscular incluyendo miotonia y debilitamiento; neuropatía periférica; trastornos cognitivos; migraña; pérdida de memoria incluyendo enfermedad de Alzheimer y demencia; disfunción motora mediada por SNC incluyendo enfermedad de Parkinson, y ataxia; epilepsia; y otros trastornos mediados por canales iónicos.

Como inhibidores de la subfamilia de Kv1 de canales de K⁺ abiertos por tensión se cree que los compuestos de la presente invención son útiles para tratar diversos trastornos adicionales incluyendo resistencia por trasplante de órganos o tejido, enfermedades de injerto contra hospedador ocasionadas por trasplante de la médula ósea, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes de tipo I, uveítis, diabetes mellitus de aparición juvenil o reciente, uveítis posterior, encefalomielitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades infecciosas provocadas por microorganismos patógenos, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigoide ampolloso, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis asociada con enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, cornea cónica, distrofia de la córnea epitelial, leucoma corneano, pénfigo ocular, escleritis de úlcera de Mooren, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversible, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular provocado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades isquémicas del intestino, enfermedades inflamatorias del intestino, enterocolitis necrotizante, lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas y enfermedades mediadas por leucotrieno B4, enfermedades celiacas, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migraña, rinitis, eczema, nefritis intersticial, síndrome de Good-pasture, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia de glóbulos rojos pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmunitaria, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma de linfocitos T cutáneo, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, esclerodermia, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, adiposis, fascitis eosinófila, lesiones de la encía, periodontia, hueso alveolar, sustancia dental ósea, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculina o alopecia senil evitando la epilación o proporcionando germinación de pelo y/o promoviendo la generación de pelo y crecimiento del pelo, distrofia muscular; pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión de reperusión por isquemia de órganos que aparece tras la conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque por endotoxina, colitis pseudomembranosa, colitis provocada por fármaco o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis provocada por oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, catarata, siderosis, retinitis, pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización vítrea, quemadura por álcali corneana, eritema de dermatitis multiforme, dermatitis ampollosa de

IgA lineal y dermatitis de cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades provocadas por contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad provocada por histamina o liberación de leucotrieno C4, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección de hígado parcial, necrosis de hígado aguda, necrosis provocada por toxina, hepatitis viral, choque o anoxia, hepatitis por virus B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática "aguda y crónica", aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo e infección bacteriana crónica.

Los compuestos de la presente invención son agentes antiarrítmicos sospechados que son útiles en la prevención y el tratamiento (incluyendo alivio parcial o cura) de arritmias. Como inhibidores de $K_{v1.5}$, los compuestos dentro del alcance de la presente invención son particularmente útiles en la prevención selectiva y el tratamiento de arritmias supraventriculares tales como fibrilación auricular, y aleteo auricular. Por "prevención selectiva y tratamiento de arritmias supraventriculares" se entiende la prevención o el tratamiento de arritmias supraventriculares en las que la relación de la prolongación del periodo refractario eficaz auricular con respecto a la prolongación del periodo refractario eficaz ventricular es mayor de 1:1. Esta relación también puede ser mayor de 4:1, incluso mayor de 10:1. Además, la relación puede ser tal que se consiga prolongación del periodo de respuesta refractario eficaz auricular sin prolongación significativamente detectable del periodo refractario eficaz ventricular.

Además, los compuestos dentro del alcance de la presente invención bloquean I_{Kur} , y por lo tanto pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de todas las afecciones asociadas con I_{Kur} . Una "afección asociada con I_{Kur} " es un trastorno que puede prevenirse, aliviarse parcialmente o curarse por la administración de un bloqueador de I_{Kur} . Se sabe que el gen de $K_{v1.5}$ se expresa en tejido del estómago, tejido intestinal/del colon, la arteria pulmonar y células beta pancreáticas. Por lo tanto, la administración de un bloqueador de I_{Kur} puede proporcionar tratamiento útil para trastornos tales como: esofagitis de reflujo, dispepsia funcional, estreñimiento, asma y diabetes. Adicionalmente, se sabe que $K_{v1.5}$ se expresa en la hipófisis anterior. Por lo tanto, la administración de un bloqueador de I_{Kur} puede estimular la secreción de hormona del crecimiento. Los inhibidores de I_{Kur} pueden ser adicionalmente útiles en trastornos proliferativos celulares tales como leucemia y enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y rechazo de trasplantes.

La presente invención proporciona por lo tanto un compuesto de la Fórmula (I), (Ia) o compuesto ejemplificado en los ejemplos, para su uso en la prevención o el tratamiento de uno o más de los trastornos anteriormente mencionados. Otros agentes terapéuticos tales como los descritos anteriormente pueden emplearse con los compuestos de la invención. Dichos otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes de, simultáneamente con o después de la administración del compuesto o los compuestos de la presente invención.

Dosificación y formulación

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprende al menos uno de los compuestos de la Fórmula (I), (Ia) o compuestos ejemplificados en los ejemplos, o sales de los mismos capaces de prevenir o tratar uno o más de los trastornos anteriormente mencionados en una cantidad eficaz para lo mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describen posteriormente, y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizadores, saporíferos, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica.

Los compuestos de la Fórmula (I), (Ia) o compuestos ejemplificados en los ejemplos, pueden administrarse por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas estériles inyectables); por vía nasal tal como mediante pulverización de inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal tal como en forma de supositorios, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Los presentes compuestos pueden, por ejemplo, administrarse en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación extendida. Puede conseguirse liberación inmediata o liberación extendida mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos o, particularmente, en el caso de liberación extendida, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. En el caso en que los compuestos de Fórmula (I), (Ia) o compuestos ejemplificados en los ejemplos, se administran para prevenir o tratar arritmias, los compuestos pueden administrarse para conseguir conversión química a ritmo sinusal normal, o pueden usarse opcionalmente junto con cardioconversión eléctrica.

Las composiciones a modo de ejemplo para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para proporcionar volumen, ácido alginico o alginato sódico como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes saporíferos tales como los

conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de Fórmula (I), (Ia) o compuestos ejemplificados en los ejemplos, también pueden suministrarse a través de la cavidad oral por administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, comprimidos preparados por compresión o comprimidos liofilizados son formas a modo de ejemplo que pueden usarse. Las composiciones a modo de ejemplo incluyen las que formulan el compuesto o los compuestos presentes con diluyentes de solución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También pueden incluirse en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar en la adhesión a la mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez) y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbpol 934). También pueden añadirse lubricantes, emolientes, saporíferos, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

Las composiciones a modo de ejemplo para administración por aerosol nasal o inhalación incluyen soluciones en solución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión tales como los conocidos en la técnica.

Las composiciones a modo de ejemplo para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes no tóxicos, parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3 butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución de cloruro sódico isotónica, u otros agentes de suspensión y humectantes o de dispersión adecuados, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Las composiciones a modo de ejemplo para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Las composiciones a modo de ejemplo para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede determinarse por un experto en la materia, e incluye cantidades de dosificación a modo de ejemplo para un adulto humano de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que pueden administrarse en una única dosis o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variarse y dependerá de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el momento de administración, la velocidad de secreción, la combinación farmacológica, y la gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies mamíferas tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos y similares, sujetos a los trastornos anteriormente mencionados.

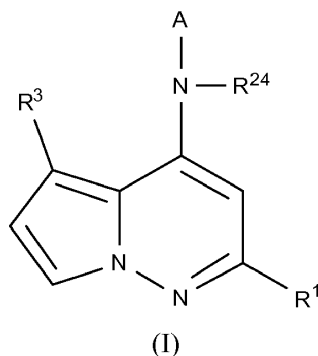
Los compuestos de la presente invención pueden emplearse solos o en combinación entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados u otros trastornos, incluyendo: otros agentes antiarrítmicos tales como agentes de clase I (por ejemplo, propafenona), agentes de clase II (por ejemplo, carvedilol y propranolol), agentes de clase III (por ejemplo, sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida), agentes de clase IV (por ejemplo, diltiazem y verapamilo), antagonistas de 5HT (por ejemplo, sulamserod, serralina y tropsetrón), y dronedarona; bloqueadores de canales de calcio (ambos de tipo L y tipo T) tales como diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo; inhibidores de ciclooxigenasa (es decir, inhibidores de COX-1 y/o COX-2) tales como aspirina, indometacina, ibuprofeno, piroxicam, naproxeno, CELEBREX®, VIOXX® y AINE; agentes antiplaquetarios tales como bloqueadores de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida y tirofiban), antagonistas de P2Y₁₂ (por ejemplo, clopidogrel, cangrelor, ticlopidina y CS-747), antagonistas de P2Y₁, antagonistas de receptor de tromboxano (por ejemplo, ifetrobán), aspirina e inhibidores de PDE-III (por ejemplo, dipiridamol) con o sin aspirina; diuréticos tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzitiazida, tricinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosemda, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida y espironolactona; agentes antihipertensivos tales como bloqueadores alfa adrenérgicos, bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de canales de calcio, diuréticos, inhibidores de renina, inhibidores de ACE, (por ejemplo, captoprilo, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas de A II (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas de ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrsentán) y compuestos desvelados en las patentes de Estados Unidos n.º 5.612.359 y 6.043.265), antagonista doble de ET/AII (por ejemplo, compuestos desvelados en el documento WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP),

inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), nitratos y combinaciones de dichos agentes antihipertensivos; agentes antitrombóticos/trombolíticos tales como activador de plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores de factor VIIa, inhibidores de factor Xa (tales como razaxabán), inhibidores de XIa, inhibidores de trombina (por ejemplo, hirudina y argatrobán), inhibidores de PAI-1 (es decir, inactivadores de inhibidores de activadores de plasminógeno tisular), inhibidores de antiplasmina α_2 , estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa, complejo activador de estreptoquinasa de plasminógeno anisoilado, y activadores de plasminógeno de glándulas salivares o animales; anticoagulantes tales como warfarina y heparinas (incluyendo heparinas de bajo peso molecular y no fraccionadas tales como enoxaparina y dalteparina); inhibidores de HMG-CoA reductasa tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocido como itavastatina o nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, atavastatina o visastatina); otros agentes reductores de lípidos/colesterol tales como inhibidores de escualeno sintetasa, fibratos y secuestrantes de ácido biliar (por ejemplo, QUESTRAN®); agentes antiproliferativos tales como ciclosporina A, TAXOL®, FK 506 y adriamicina; agentes antitumorales tales como TAXOL®, adriamicina, epotilonas, cisplatino y carboplatino; agentes antidiabéticos tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (es decir, GLUCOVANCE®), tiozolidinedionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-gamma, inhibidores de α_2 e inhibidores de DP4; miméticos de tiroides (incluyendo antagonistas de receptor tiroideo) (por ejemplo, tirotropina, politiroide, KB-130015, y dronedarona); antagonistas de receptor de mineralocorticoides tales como espironolactona y eplerinona; secretagogos de hormonas del crecimiento; agentes antiosteoporosis (por ejemplo, alendronato y raloxifeno); agentes de terapia de reemplazo de hormonas tales como estrógeno (incluyendo estrógenos conjugados en premarina) y estradiol; antidepresivos tales como nefazodona y sertralina; agentes antiansiedad tales como diazepam, lorazepam, buspirona y pamoato de hidroxicina; anticonceptivos orales; agentes de enfermedad de reflujo gastroesofágico y antiulcerosos tales como famotidina, ranitidina y omeprazol; agentes antiobesidad tales como orlistat; glucósidos cardíacos incluyendo digitalis y uabaina; inhibidores de fosfodiesterasa incluyendo inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafil); inhibidores de proteína tirosina quinasa; agentes antiinflamatorios esteroideos tales como prednisona y dexametasona; y otros agentes antiinflamatorios tales como ENBREL®. Las combinaciones pueden coformularse o estar en forma de kits envasados para proporcionar dosificaciones apropiadas para coadministración.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) o como se determina de otro modo por un experto habitual en la materia.

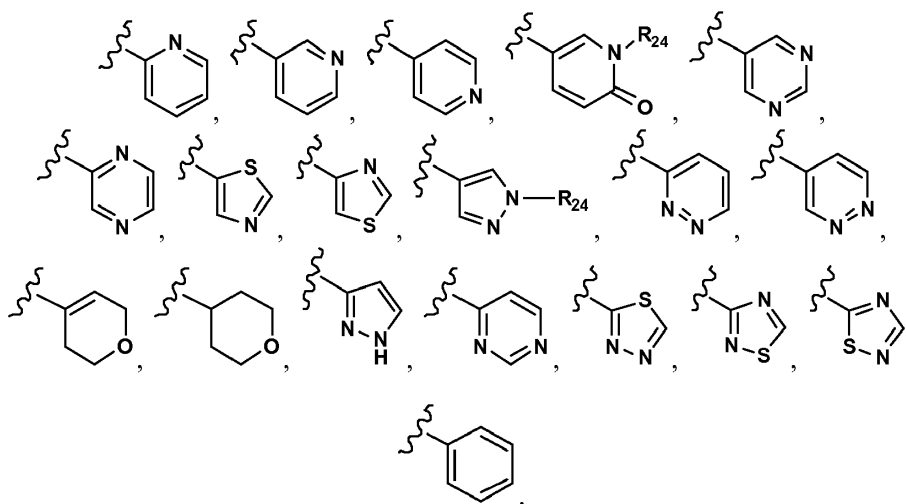
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o un enantiómero, un diastereómero, un tautómero, una sal o un solvato del mismo, en la que:

A es $-(CH_2)_m-R^2$, $-CH(R^{26})-R^2$, $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$, $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-R^2$, $-CH(R^{26})-CO_2-R^2$, o $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-CO_2-R^2$;
 R^1 es alquilo C_{1-10} sustituido con 1-2 -OH, haloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-12} o cicloalquilo C_{3-10} , en donde el cicloalquilo puede estar sustituido con 0-2 R^{13} ; o
 R^1 es



o

cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-2 R^{13} ;

R^2 es fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piridinona, pirrolidinilo, tetrahidropiranos o tiazolilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2 R^{2a} ;

R^{2a} , en cada aparición, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterocicilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril-alquilo C_{1-10} de 4 a 12 miembros, -CN, -NO₂, $-(CH_2)_m-SO_2R^{14}$, $-NR^{14}SO_2R^{14}$, =O, -CONR¹⁴R¹⁴, $-(CH_2)_mSO_2NR^{14}R^{14}$, $-(CH_2)_mNR^{14}SO_2R^{14}$, $-(CH_2)_n-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$, -CO₂NR¹⁴R¹⁴, $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}CONR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}CO_2R^{14}$, -CO₂R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, $-C(=NOR^{14})NR^{14}R^{14}$, CONR¹⁴OR¹⁴ o -NCOR¹⁴, en donde el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocicilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a} , y el heteroarilo y el heterocicilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R^3 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o dihidropirano o tetrahidropirano, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-1 R^{3a} ;

R^{3a} es halo, CN, NH₂, -O-alquilo C_{1-3} o morfolinilo;

R^{13} , en cada aparición, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, CN, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterocicilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril-alquilo C_{1-10} de 4 a 12 miembros, -CN, -NO₂, $-(CH_2)_m-SO_2R^{14}$, $-NR^{14}SO_2R^{14}$, =O, -CONR¹⁴R¹⁴, $-(CH_2)_mSO_2NR^{14}R^{14}$, $-(CH_2)_mNR^{14}SO_2R^{14}$, $-(CH_2)_n-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$, -CO₂NR¹⁴R¹⁴, $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}CONR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}CO_2R^{14}$, -CO₂R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, $-NR^{14}CONR^{14}R^{14}$, $-C(=NOR^{14})NR^{14}R^{14}$, -CONR¹⁴OR¹⁴ u OR¹⁴, en donde el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocicilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a} , y el

heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R^{14} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0-3 R^{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S, u O; o

como alternativa, dos R^{14} se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cíclico, en donde el anillo cíclico puede estar sustituido con 0-1 R^{14a} y opcionalmente contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R^{14a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CO₂R²⁶, -CO₂NR²⁴R²⁴, -OCF₃, -OR²⁵, =O, -CONR²⁴R²⁴, -COR²⁴, -SO₂R²⁴, -NR²⁴R²⁴, -NR²⁴CO₂R²⁴, -SO₂NR²⁴R²⁴ o aril C_{6-10} -alquilo C_{1-10} , en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R^{24} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo;

R^{25} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo;

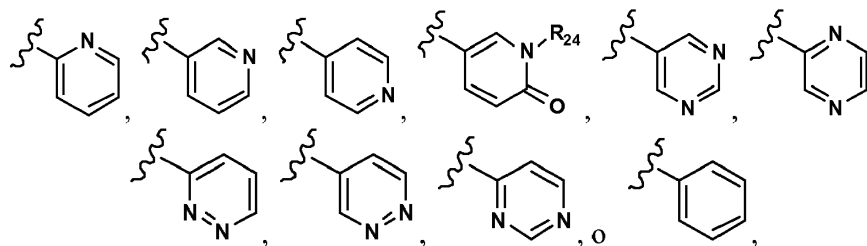
R^{26} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo; m es de 0 a 4;

n es de 0 a 4; y

n-1 es de 2 a 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que:

uno de R^1 o R^{1a} es alquilo C_{1-10} sustituido con 1-2 -OH, haloalquilo C_{1-10} o cicloalquilo C_{3-10} , en donde el cicloalquilo puede estar sustituido con 0-2 R^{13} ; o



cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-2 R^{13} .

3. El compuesto de las reivindicaciones 1-2, o una sal del mismo, en el que:

R^{13} , en cada aparición, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, en donde el heteroarilo se selecciona entre tetrazolilo, -CN, -NO₂, -(CH₂)_m-SO₂R¹⁴, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, -CONR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_mSO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR^{14b}R^{14b}, -NR¹⁴COR¹⁴, -NR¹⁴CO₂R¹⁴, -CO₂R¹⁴ o -NR¹⁴R¹⁴, en donde el alquilo, cicloalquilo, fenilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a} , y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R^{14} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo, en donde el alquilo, cicloalquilo y fenilo pueden estar sustituidos con 0-3 R^{14a} ;

dos R^{14b} se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cíclico, en donde el anillo cíclico es morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo, y puede estar sustituido con 0-1 alquilo C_{1-6} ; y

R^{14a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} .

4. El compuesto de las reivindicaciones 1-3, o una sal del mismo, en el que:

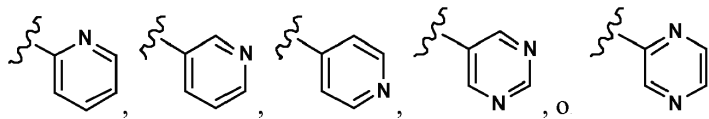
A es -(CH₂)_m-R², -CH(R²⁶)-R², -(CH₂)_{n-1}-O-R², -(CH₂)_{n-1}-NR²⁵-R², -CH(R²⁶)-CO₂-R² o -(CH₂)_{n-1}-NR²⁵-CO₂-R²; R² es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidinilo o piridinona, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2 R^{2a} ; y

R^{2a} , en cada aparición, es independientemente H, -OH, F, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o 6-SO₂NR¹⁴R¹⁴.

5. El compuesto de las reivindicaciones 1-4, o una sal del mismo, en el que:

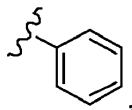
R^1 es alquilo C_{1-10} sustituido con 1-2 -OH, haloalquilo C_{1-10} o cicloalquilo C_{3-10} , en donde el cicloalquilo puede estar sustituido con 0-1 R^{13} ; o

R¹ es



o

5



cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-2 R¹³.

10 6. El compuesto de las reivindicaciones 1-5, o una sal del mismo, en el que:

15 R¹³, en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁₋₆ o un heteroarilo de 4 a 12 miembros, en donde el heteroarilo se selecciona entre tetrazolilo, -CN, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, -CONR¹⁴R¹⁴, -SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR^{14b}R^{14b}, -NR¹⁴COR¹⁴, -CO₂R¹⁴ o -NR¹⁴R¹⁴, en donde el alquilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a};

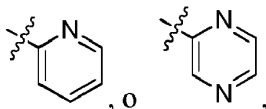
R¹⁴, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, en donde el alquilo, cicloalquilo y fenilo pueden estar sustituidos con 0-3 R^{14a};

dos R^{14b} se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cíclico, en donde el anillo cíclico es morfolinilo y puede estar sustituido con 0-1 alquilo C₁₋₆; y

20 R^{14a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo o cicloalquilo C₃₋₆.

7. El compuesto de las reivindicaciones 1-6, o una sal del mismo, en el que:

25 A es -(CH₂)-R²;
R² es fenilo,



30 cualquiera de los cuales está sustituido con 0-1 R^{2a}; y

R^{2a}, en cada aparición, es independientemente H, -OH, F, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, o SO₂NR¹⁴R¹⁴.

8. El compuesto de las reivindicaciones 1-7, o una sal del mismo, en el que:

35 R³ es fenilo.

9. El compuesto de las reivindicaciones 1-8, o una sal del mismo, en el que:

40 R²⁴, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

R²⁵, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

y

R²⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 o 6, o una sal del mismo, en el que:

45 R¹³, en cada aparición, es independientemente H, -CN, -NHSO₂R¹⁴, -CONH₂, -SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NHCO₂NR^{14b}R^{14b}, -NHCOR¹⁴ o -NH₂; y

R¹⁴, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno o metilo.

50 11. Un compuesto, un enantiómero, un diastereómero o una sal del mismo, seleccionado entre:

5-(4-(Bencilamino)-5-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-sulfonamida;

N-((5-(4-(Bencilamino)-5-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-il)sulfonyl)acetamida;

N-(5-(4-(Bencilamino)-5-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-il)acetamida;

55 N-(5-(4-(Bencilamino)-5-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)piridin-3-il)metanosulfonamida;

5,5'-(4-(bencilamino)pirrolo[1,2-b]piridazin-2,5-diil)dinicotinato de dietilo; y

5-(4-(Bencilamino)-5-(3-fluorofenil)pirrolo[1,2-b]piridazin-2-il)-piridin-3-sulfonamida.

- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que comprende además al menos otro agente terapéutico.
14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en terapia.
- 10 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de arritmia o en el control de la frecuencia cardíaca.