

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 712**

51 Int. Cl.:

C07D 237/16 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
C07D 237/24 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2012 PCT/FI2012/050220**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012 WO12120195**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2012 E 12754287 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2683711**

54 Título: **Nuevos compuestos de piridazinona y piridona**

30 Prioridad:

08.03.2011 FI 20115234
08.03.2011 US 201161450352 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.08.2017

73 Titular/es:

BIOTIE THERAPIES CORP. (100.0%)
Joukahaisenkatu 6
20520 Turku, FI

72 Inventor/es:

PIHLAVISTO, MARJO;
SMITH, DAVID;
JUHAKOSKI, AUNI;
FULOP, FERENC;
LAZAR, LASZLO;
SZATMARI, ISTVAN;
MIKLOS, FERENC;
SZAKONYI, ZSOLT;
KISS, LORAND y
PALKO, MARTA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 630 712 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

Nuevos compuestos de piridazinona y piridona

Campo de la invención

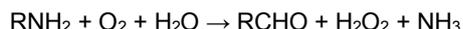
5 La presente invención está en el campo de la química medicinal y se refiere a compuestos de piridazinona y piridona, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, y a su uso como inhibidores de amina oxidasas que contienen cobre. La presente invención también se refiere a la preparación de los compuestos mencionados anteriormente y a composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente o ingredientes activos uno o más de los compuestos mencionados anteriormente, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos.

10 Antecedentes de la invención

15 La amina oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO), también conocida como proteína 1 de adhesión vascular (VAP-1) y codificada por el gen humano AOC3, pertenece a la familia de las amina oxidasas que contienen cobre y es una molécula de adhesión celular endotelial humana con función doble. Por una parte, tiene un patrón de expresión único y restringido que media la unión de los linfocitos al endotelio vascular. El nivel de SSAO/VAP-1 se regula positivamente en la vasculatura en los sitios de inflamación, específicamente en la superficie de las células endoteliales vasculares que median la entrada de leucocitos en los sitios inflamatorios.

20 Por otra parte, SSAO/VAP-1 exhibe actividad de monoamina oxidasa (MAO) que está presente en el dominio extracelular de la proteína. SSAO/VAP-1 se distingue de las flavoproteínas mitocondriales MAO-A y MAO-B ampliamente distribuidas con respecto a la secuencia de aminoácidos, el cofactor 2,4,5-trihidroxifenilalanil quinona (TPQ), la función biológica, los sustratos, y la distribución subcelular.

La SSAO/VAP-1 situada en la superficie de las células endoteliales vasculares cataliza la desaminación oxidativa de monoaminas primarias alifáticas y aromáticas con la siguiente ruta de reacción.



25 La reacción enzimática de la amina da como resultado la formación del correspondiente aldehído, H_2O_2 , y amoníaco, que generalmente son más citotóxicos que los propios sustratos. Los productos de la SSAO/VAP-1 tales como el formaldehído son principalmente extracelulares. Los efectos tóxicos potenciales del formaldehído frente a los vasos sanguíneos se pueden amplificar por la ausencia de la formaldehído deshidrogenasa del plasma sanguíneo, donde se forman los productos de la SSAO/VAP-1.

30 Los sustratos fisiológicos de SSAO/VAP-1 en el hombre no se han identificado claramente, aunque se ha mostrado que metilamina y aminoacetona son buenos sustratos para SSAO/VAP-1. La metilamina es un producto de diversas rutas bioquímicas humanas de la degradación de creatina, sarcosina, y adrenalina, y se encuentra en diversos tejidos de mamíferos y en la sangre. También se puede obtener en la dieta mediante la degradación por parte de las bacterias intestinales de precursores dietéticos o ingerirse en los alimentos y aspirarse del humo de cigarrillo. La concentración de metilamina en la sangre puede aumentar en ciertas situaciones fisiológicas y patológicas tales como diabetes.

35 SSAO/VAP-1 existe unida a membrana y en forma soluble, que está presente en el plasma, y su actividad muestra una amplia distribución tisular. Las fuentes principales de la enzima son las células endoteliales, las células de músculo liso, y los adipocitos. Dado que la expresión de SSAO/VAP-1 es especialmente singular en el músculo liso vascular, endotelio y plasma, los efectos citotóxicos asociados a ella pueden ser pronunciados en tejidos altamente vascularizados, tales como los riñones y la retina. La cantidad de SSAO/VAP-1 soluble se eleva en la diabetes tanto de Tipo I como de Tipo II y el aumento del nivel de aldehídos y radicales de oxígeno tóxicos en el ambiente local de las células endoteliales producidos por la aminación oxidativa de estas sustancias podría dañar las células vasculares conduciendo a una lesión vascular, que puede explicar las complicaciones diabéticas de etapa tardía descubiertas en estos pacientes. Se ha informado de un aumento de los niveles de metilamina y aminoacetona en

40 pacientes con diabetes de Tipo I o Tipo II y se ha propuesto que las vasculopatías tales como la retinopatía, neuropatía, y nefropatía y la aterosclerosis observadas en la diabetes de etapa tardía se podrían tratar con inhibidores específicos de la actividad de SSAO/VAP-1.

45 Se ha propuesto que la ruta de adhesión de leucocitos a las células endoteliales está directamente implicada en la actividad de SSAO/VAP-1 mediante un nuevo mecanismo que implica la interacción directa con un sustrato de amina presentado en un ligando de SSAO/VAP-1 expresado en la superficie del leucocito. Por lo tanto, se podría esperar que los inhibidores de la actividad de SSAO/VAP-1 redujeran la adhesión de leucocitos en áreas de inflamación mediante la reducción del tráfico de leucocitos en el área inflamada y por lo tanto del propio proceso inflamatorio.

55 Además, en muestras de tejido clínico humano, la expresión de SSAO/VAP-1 se induce en los sitios de inflamación. Este aumento de nivel de SSAO/VAP-1 puede conducir además a la producción de H_2O_2 mediante la ruta de

desaminación oxidativa. H_2O_2 es una molécula de señalización conocida que regula positivamente otras moléculas de adhesión. Este aumento de expresión de moléculas de adhesión puede conducir además al aumento del tráfico de leucocitos en las áreas donde se expresa SSAO/VAP-1. De ese modo, los inhibidores de la actividad enzimática de SSAO/VAP-1 pueden servir como agentes antiinflamatorios.

5 También se ha propuesto SSAO/VAP-1 como diana potencial para el tratamiento de la obesidad debido a la observación de que su expresión se induce durante la adipogénesis. También se ha propuesto el papel de SSAO/VAP-1 en la apoptosis. En los seres humanos sanos, la actividad plasmática de SSAO/VAP-1 es bastante constante. Se han observado niveles elevados de SSAO/VAP-1 o la sobreexpresión de la enzima en diversas patologías y enfermedades que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal en etapa final, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, y miopatías y diabetes, enfermedades inflamatorias hepáticas y fibrosis hepática.

Debido a la implicación propuesta de SSAO/VAP-1 en una diversidad de procesos inflamatorios y diversas patologías, los inhibidores de SSAO/VAP-1 que pueden tener valor terapéutico en la prevención o el tratamiento de tales trastornos o enfermedades tienen una gran demanda. Se han identificado varios inhibidores de molécula pequeña de SSAO/VAP-1, incluyendo derivados de hidrazina, fenilalilhidrazinas (documentos de Patente WO2006/094201, WO2005/014530), hidrazina alcoholes e hidrazina indanos (documentos de Patente WO2002/0202090, WO2003/006003, WO2005/08319), arilalquilaminas, propenil y propargilaminas, oxazolidinonas, haloalquilaminas, 1,3,4-oxadiazinas (documento de Patente WO2002/0202541), 4,5,6,7-tetrahidroimidazo-[4,5-c]piridinas (documentos de Patente WO2002/0238153, WO2010/031789), pirazolo[4,3-c]piridinas (documento de Patente WO2010/031791), imidazopiridinas (documento de Patente WO2010/064020), derivados de tiazol (documentos de Patente WO2004/087138, WO2004/067521, WO2004/067521, WO2006/028269, WO2006/011631), haloalilaminas (documentos de Patente WO2009/066152), compuestos que tienen un resto oxima (documento de Patente WO2010/09373), y los compuestos que se describen en el documento de Patente WO2005/082343.

Se han descrito compuestos para uso medicinal que comprenden un resto de piridazinona o piridinona, incluyendo análogos y derivados de pifenidona (documentos de Patente WO2010/135470, US2009/0318455, US2010/0190731) e inhibidores de MEK (US2005/0250782).

Conocido de la base de datos CAPlus y disponible en fuentes comerciales es 5-fenoxi-2-fenil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridazin-3(2H)-ona que entra dentro de la definición de la presente invención. Sin embargo, no se da ningún campo de uso ni datos de identificación para esta molécula.

30 Breve descripción de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos útiles para tratar una diversidad de procesos inflamatorios y diversas patologías asociadas con un nivel elevado o la sobreexpresión de SSAO/VAP-1. Los objetivos de la invención se consiguen mediante los compuestos de piridazinona y/o piridona reivindicados, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos, y mediante su uso como medicamento. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos mencionados anteriormente, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos como ingrediente activo, y a un proceso para la preparación de las piridazinonas y/o piridonas mencionadas anteriormente.

La invención se basa en los descubrimientos sorprendentes de que un grupo específico de compuestos que contienen una cadena principal de piridazinona o piridona como se describe en la presente invención exhibe actividad inhibitoria de SSAO/VAP-1 y se puede usar en el tratamiento de lesión vascular y procesos inflamatorios y diversas patologías asociadas con un nivel elevado o la sobreexpresión de SSAO/VAP-1.

La presente invención proporciona compuestos de piridazinona y/o piridona de fórmula (I) para su uso como un medicamento.

45 La presente invención proporciona nuevos compuestos de piridazinona y/o piridona de fórmula (I').

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de piridazinona y/o piridona de fórmula (I).

Además, se proporciona un proceso para la preparación de nuevos compuestos de piridazinona y/o piridona de fórmula (I').

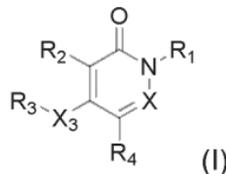
50 Breve descripción de los dibujos

En lo sucesivo, la invención se describirá con mayor detalle por medio de realizaciones preferibles por referencia a los dibujos anexos, en los que

la Figura 1 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto 43 (columna de color gris) y de BTT-2079 (columna de color blanco) en la excreción urinaria diaria de metilamina en ratones transgénicos mTIEhVAP1.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de piridazona y/o piridona que tienen una fórmula general (I), y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos,



5 en donde

X es CH o N;

R₁ es fenilo, opcionalmente sustituido con R₁₁,

en donde R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, halo-alquilo C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₆;

R₂ es H o triazolilo;

10 (i) X₃ es O o S, y

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido una o más veces con R₃₁, cada R₃₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, halo-alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₆; o

(ii) X₃ es NR_{3'}, y

15 R₃ y R_{3'} junto con el nitrógeno, al que están unidos forman conjuntamente un grupo seleccionado del grupo que consiste en N-metil piperazinilo, pirrolidinilo, 1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido, estando dicho 1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido con R₃₂, en donde R₃₂ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, alquilo C₁₋₆, y -CO₂(alquilo C₁₋₃); o

R_{3'} es H o alquilo C₁₋₃, y

20 R₃ se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₁₋₆; ciano-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; bencilo; piridilo; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en donde dicho N está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; R₃₃R_{33'}-N-alquilenilo C₁₋₆; y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con R₃₄;

25 en donde

R₃₃ y R_{33'} son ambos alquilo C₁₋₃, o R₃₃ y R_{33'} junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S;

30 cada R₃₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en NR₃₅R_{35'}, hidroxi y alcoxi C₁₋₆; o dos R₃₄ adyacentes junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico condensado de 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre N, O y S;

en donde R₃₅ y R_{35'} son ambos H o alquilo C₁₋₆; o R₃₅ y R_{35'} junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que comprende además opcionalmente como miembro del anillo O, S, N o NR₃₆, en donde R₃₆ es H, alquilo C₁₋₆ o benzoílo;

35 R₄ se selecciona del grupo que consiste en -CN; -C(=O)X₄R₄₁; fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con R₄₂; y un anillo heterocíclico insaturado de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre N, O y S y estando opcionalmente sustituido una o más veces con R₄₃;

en donde

40 X₄ es NH; y

R₄₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, R₄₄R_{44'}-N-alquilenilo C₁₋₆, y -NHR₄₅,

en donde R₄₄ y R_{44'} son ambos H o alquilo C₁₋₆; o R₄₄ y R_{44'} junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un

anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros; y

R₄₅ es H o imino-alquilo C₁₋₆; o

X₄ y R₄₁ tomados conjuntamente forman -N=CR₄₆R₄₇, en donde

R₄₆ es H o metilo, y

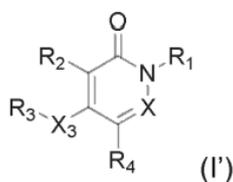
5 R₄₇ es di(alquil C₁₋₃)amino;

R₄₂ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, halo-alquilo C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₆;

cada R₄₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -SH y metilo;

para su uso como un medicamento.

10 Además se proporcionan, de acuerdo con la presente invención, nuevos compuestos de piridazinona y/o piridona de fórmula (I') y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos,



en donde

X es CH o N;

R₁ es fenilo, opcionalmente sustituido con R₁₁,

15 en donde R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, halo-alquilo C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₆;

R₂ es H o triazolilo;

(i) X₃ es O o S, y

20 R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido una o más veces con R₃₁, cada R₃₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, halo-alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₆; o

(ii) X₃ es NR_{3'}, y

25 R₃ y R_{3'} junto con el nitrógeno, al que están unidos forman conjuntamente un grupo seleccionado del grupo que consiste en N-metil piperazinilo, pirrolidinilo, 1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido, estando dicho 1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido con R₃₂, donde R₃₂ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, alquilo C₁₋₆, y -CO₂(alquilo C₁₋₃); o

R_{3'} es H o alquilo C₁₋₃, y

30 R₃ se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₁₋₆; ciano-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; bencilo; piridilo; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en donde dicho N está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; R₃₃R_{33'}N-alquilenilo C₁₋₆; y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con R₃₄;

en donde

35 R₃₃ y R_{33'} son ambos alquilo C₁₋₃, o R₃₃ y R_{33'} junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S;

cada R₃₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en NR₃₅R_{35'}, hidroxi y alcoxi C₁₋₆; o dos R₃₄ adyacentes junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico condensado de 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre N, O y S;

40 en donde R₃₅ y R_{35'} son ambos H o alquilo C₁₋₆; o R₃₅ y R_{35'} junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que comprende además opcionalmente como miembro del anillo O, S, N o NR₃₆, en donde R₃₆ es H, alquilo C₁₋₆ o benzoílo;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en -CN; -C(=O)X₄R₄₁; fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con R₄₂; y un anillo heterocíclico insaturado de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre N, O y S y estando opcionalmente sustituido una o más veces con R₄₃;

5 en donde

X₄ es NH; y

R₄₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, R₄₄R_{44'}N-alquilenilo C₁₋₆, y -NHR₄₅,

en donde R₄₄ y R_{44'} son ambos H o alquilo C₁₋₆; o R₄₄ y R_{44'} junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros; y

10 R₄₅ es H o imino-alquilo C₁₋₆; o

X₄ y R₄₁ tomados conjuntamente forman -N=CR₄₆R₄₇, en donde

R₄₆ es H o metilo, y

R₄₇ es di(alquil C₁₋₃)amino;

R₄₂ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, halo-alquilo C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₆;

15 cada R₄₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -SH y metilo;

con la condición de que cuando X es N, R₂ es H, X₃R₃ es OH, entonces R₄ es distinto de -C(=O)NH₂; y

excluyendo 5-fenoxi-2-fenil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridazin-3(2H)-ona;

5-metoxi-6-(5-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)-2-fenilpiridazin-3(2H)-ona;

5-metoxi-6-(4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)-2-fenilpiridazin-3(2H)-ona;

20 4-metoxi-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carbonitrilo;

4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carbohidrazida;

4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida; y

4,6-dioxo-1-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina-3-carbonitrilo.

25 Los compuestos de fórmula (I) o (I') preferibles son aquellos en donde X es nitrógeno. Otro grupo de compuestos de fórmula (I) o (I') preferibles son aquellos en donde X es carbono.

Los compuestos de Fórmula (I) o (I') más preferibles son aquellos en donde R₂ es hidrógeno. Además, los compuestos de Fórmula (I) o (I') preferibles son aquellos donde el fenilo de R₁ está sin sustituir o sustituido una o dos veces con R₁₁ seleccionado del grupo que consiste en metoxi, trifluorometilo, y halógeno, siendo dicho halógeno preferiblemente o-F, m-F, p-Cl o m-Cl.

30 Los compuestos de Fórmula (I) o (I') preferibles también incluyen compuestos de fórmula (I) en donde X₃ es O; son más preferibles aquellos donde X₃ y R₃ forman conjuntamente un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₆, tal como metoxi o etoxi; y fenoxi opcionalmente sustituido. Los R₃₁ preferibles incluyen p-metoxi y p-Cl.

35 Los compuestos de fórmula (I) o (I') preferibles también incluyen aquellos donde X₃ es NR₃'; son más preferibles aquellos donde X₃ y R₃ forman conjuntamente un grupo seleccionado del grupo que consiste en N-metil piperazinilo, pirrolidinilo, 1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido, y -NR₃R₃'. De forma ventajosa, dicho 1,2,3-triazolilo está sustituido con R₃₂, que se selecciona del grupo que consiste en fenilo, propilo, y -CO₂Me.

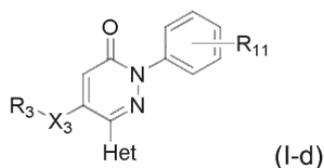
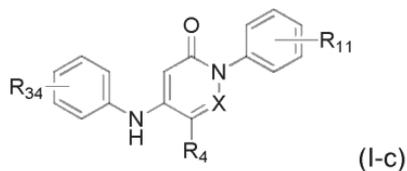
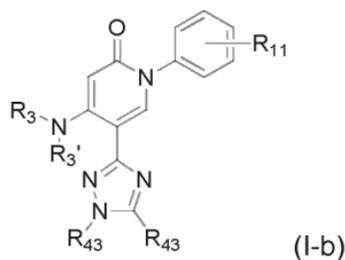
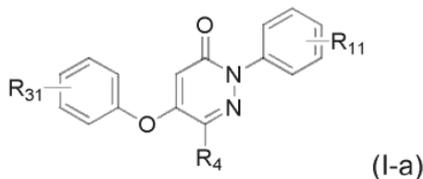
40 Los compuestos de fórmula (I) o (I') más preferibles son aquellos donde X₃ es NH y R₃ se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆, tal como metilo, etilo, o isopropilo; cicloalquilo C₃₋₉, tal como ciclohexilo; fenilo opcionalmente sustituido; bencilo; R₃₃R_{33'}N-alquilenilo C₁₋₆, tal como pirrolidinil etilenilo o morfolinil etilenilo; y heterociclo saturado, tal como pirrolidina o N-metil piperidina; fenilo sustituido con R₃₄ seleccionándose preferiblemente cada R₃₄ independientemente del grupo que consiste en dimetilamino, metoxi y heterociclos de seis miembros saturados, tales como piperidinilo, N-metilo o N-benzoil piperazinilo, o morfolinilo. Los compuestos de fórmula (I) o (I') más preferibles son aquellos donde cuando X₃ es NR₃', el grupo fenilo de R₃ esta monosustituido en la posición *para* con R₃₄, 1, 2 o 3 veces con metoxi o dos sustituyentes R₃₄ adyacentes forman conjuntamente un

45 puente -O-alquilenil C₁₋₃O-.

Otro grupo de compuestos de fórmula (I) o (I') preferibles son aquellos en donde R₄ se selecciona del grupo que consiste en 1,2,3-triazolilo y 1,2,4-triazolilo. Preferiblemente, el punto de unión del grupo triazolilo está en un átomo de carbono del anillo de triazolilo.

5 Los compuestos de fórmula (I) o (I') más preferibles son aquellos en donde X, R₁, R₂, X₃, R₃ y R₄ son cada uno independientemente uno que se encuentra en uno cualquiera de los ejemplos o en una tabla apropiada.

Los compuestos de fórmula (I) o (I') especialmente preferibles son los de fórmula (I-a) - (I-d)



10 en donde X₃, R₃, R₃', R₄, R₁₁, R₃₁, R₃₄, y R₄₃ son cada uno independientemente como se definió anteriormente o R₁₁, R₃₄, o/y R₄₃ es alternativamente H, y Het es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre N, O y S, teniendo preferiblemente de 2 a 3 heteroátomos de N, y estando opcionalmente sustituido una o más veces con R₄₃.

Algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I) o (I') preferibles son

- 2-(4-clorofenil)-5-fenoxi-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;
- 15 5-isopropilamino-2-fenil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;
- 5-ciclohexilamino-2-fenil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;
- 4-isopropilamino-1-fenil-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-piridin-2(1H)-ona;
- 2-(4-clorofenil)-5-[(4-metoxifenil)amino]-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;
- 2-(4-clorofenil)-5-[(3,4-metilendioxifenil)amino]-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;
- 20 2-(4-clorofenil)-5-[[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino]-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;
- 2-(4-clorofenil)-5-[[4-(N,N-dimetilamino)fenil]amino]-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;

2-(4-clorofenil)-5-[(N-metilpiperidin-4-il)amino]-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;

2-(4-clorofenil)-5-[[4-(4-piperazin-1-il)fenil]amino]-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;

1-(4-clorofenil)-4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-piridin-2(1H)-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos.

- 5 El término "halógeno" como se usa en la presente memoria y de aquí en adelante por sí mismo o como parte de otros grupos se refiere a los elementos del Grupo VIIa e incluye los grupos Cl, Br, F o I. Los sustituyentes halógeno preferibles son Cl y F.

10 La expresión "alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₃" como se usa en la presente memoria y de aquí en adelante como tal o como parte de un grupo haloalquilo, alcoxi o cicloalquilo es un grupo hidrocarburo lineal o ramificado alifático que tiene adecuadamente de 1 a 6 o de 1 a 3, respectivamente, átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3, en el resto alquilo y de ese modo alquilo C₁₋₃ incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, y alquilo C₁₋₆ incluye además n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, y pentilo y hexilo de cadena ramificada y lineal.

15 El término "alquilenilo" como se usa en la presente memoria y de aquí en adelante, es un grupo divalente obtenido de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene adecuadamente de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos representativos de alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, --CH₂--, --CH(CH₃)--, --C(CH₃)₂--, --CH₂CH₂--, --CH₂CH₂CH₂CH₂-- y --CH₂CH(CH₃)CH₂--.

20 La expresión "alqueno C₂₋₆" como se usa en la presente memoria y de aquí en adelante es un grupo hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un doble enlace olefínico entre dos átomos de carbono cualesquiera, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, y hexenilo. Algunos ejemplos de grupos alqueno preferibles incluyen, pero no se limitan a, grupos alqueno lineales que tienen un doble enlace terminal tales como los grupos vinilo y alilo.

25 La expresión "alquino C₂₋₆" como se usa en la presente memoria es un grupo hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un triple enlace olefínico entre dos átomos de carbono cualesquiera, tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, y hexinilo. Algunos ejemplos de grupos alquino preferibles incluyen, pero no se limitan a, grupos alquino lineales que tienen un triple enlace terminal.

La expresión "cicloalquilo C₃₋₉" como se usa en la presente memoria y de aquí en adelante se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 9 átomos de carbono y de ese modo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y ciclononilo.

30 El término "haloalquilo" como se usa en la presente memoria y de aquí en adelante se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores sustituido con uno o más halógenos, preferiblemente F o Cl. Algunos ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, fluorometilo, trifluorometilo y triclorometilo. Un haloalquilo preferible es trifluorometilo (-CF₃).

35 La expresión "alcoxi C₁₋₆" como se usa en la presente memoria y de aquí en adelante se refiere a un grupo -O- (alquilo C₁₋₆) donde el "alquilo C₁₋₆" tiene el significado que se definió anteriormente. Algunos ejemplos de grupos alcoxi preferibles incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, y iso-propiloxi.

40 El término "triazol" o "triazolilo" como se usa en la presente memoria y de aquí en adelante se refiere a uno cualquiera de una pareja de compuestos isómeros que tienen un anillo de cinco miembros insaturado de dos átomos de carbono y tres átomos de nitrógeno, es decir, 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol y cualquier tautómero de los mismos, por ejemplo 1H-1,2,4-triazol y 4H-1,2,4-triazol. El grupo triazol puede estar unido en cualquier átomo de nitrógeno o carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable y además puede estar adicionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono o heteroátomo de nitrógeno adecuado para sustitución.

45 La expresión "opcionalmente sustituido" como se usa en la presente memoria y de aquí en adelante en el contexto de un grupo fenilo representa fenilo que está sin sustituir o sustituido independientemente con uno o más, preferiblemente 1, 2 o 3, sustituyentes unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, por ejemplo el fenilo puede estar sustituido una vez con el sustituyente indicado unido a la posición orto, para o meta del anillo de fenilo. En general, "sustituido" se refiere a un grupo sustituyente como se define en la presente memoria en el que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenidos en el mismo se reemplazan con un enlace a un átomo que no es hidrógeno, a menos que se indique otra cosa.

50 La expresión "ciano-alquilo C₁₋₆" como se usa en la presente memoria y de aquí en adelante se refiere a grupos alquilo C₁₋₆ que contienen un grupo ciano (-CN) donde el "alquilo" tiene el significado que se definió anteriormente. El grupo ciano puede estar unido a cualquier átomo de carbono de la cadena de alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable, preferiblemente el carbono terminal de la cadena de alquilo.

La expresión "amino-alquilo C₁₋₆" como se usa en la presente memoria y de aquí en adelante se refiere a grupos alquilo C₁₋₆ que contienen un grupo amina primaria (-NH₂) donde el "alquilo" tiene el significado que se definió

anteriormente. El grupo amina puede estar unido a cualquier átomo de carbono de la cadena de alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable, preferiblemente el carbono terminal de la cadena de alquilo. Algunos ejemplos de grupos alquilamina útiles incluyen, pero no se limitan a, aminometilo, 2-amino-n-etilo, y 3-amino-n-propilo.

- 5 El término "piridilo" como se usa en la presente memoria y de aquí en adelante se refiere a un anillo heterocíclico insaturado de seis miembros que contiene un átomo de nitrógeno conocido como piridina. El anillo de piridilo puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono. Preferiblemente, el grupo piridilo está unido a través de C3 o C4.

- 10 La expresión "anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros" como se usa en la presente memoria y de aquí en adelante representa un anillo monocíclico de 5 a 6 miembros estable que puede ser saturado o insaturado, a menos que se indique otra cosa, y que consiste en átomos de carbono y de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 2 en el caso de anillos heterocíclicos saturados, heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en N, O y S, en donde N, cuando sea aplicable, representa NH o puede estar sustituido además de otro modo. El anillo heterocíclico puede estar unido a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable, a menos que se indique otra cosa. El anillo heterocíclico puede estar además sustituido en cualquier átomo de carbono o heteroátomo de nitrógeno adecuado para sustitución, en donde el sustituyente es preferiblemente hidroxilo, tiol, benciloxi, o un alquilo como se definió anteriormente, más preferiblemente metilo.

- 20 Algunos ejemplos de anillos heterocíclicos insaturados incluyen pirrolilo, furanilo, y tiofenilo (tienilo), imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, dihidropirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, e isotiazolilo, triazolilo como se definió anteriormente, tetrazolilo, y piridinilo, y regioisómeros, tautómeros y derivados opcionalmente sustituidos de los mismos. Algunos ejemplos de anillos heterocíclicos saturados preferibles incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, piperidinilo, N-metil piperidinilo, piperazinilo, N-metil piperazinilo, y morfolinilo.

- 25 La expresión "di(alquilo C₁₋₆)amino" usada en la presente memoria y de aquí en adelante se refiere a un grupo amina terciaria, en donde el átomo de nitrógeno está conectado a dos grupos alquilo C₁₋₆ donde el "alquilo C₁₋₆" tiene el significado que se definió anteriormente y cuyos dos grupos alquilo pueden estar opcionalmente condensados conjuntamente para formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que tiene el significado que se definió anteriormente.

- 30 La expresión "imino-alquilo C₁₋₆" usada en la presente memoria y de aquí en adelante se refiere a grupos alquilo C₁₋₆ que contienen un grupo aldimina primaria donde el "alquilo C₁₋₆" tiene el significado que se definió anteriormente. Dicho grupo aldimina puede estar unido a cualquier átomo de carbono de dicha cadena de alquilo, preferiblemente el carbono terminal.

- 35 Cuando los compuestos que se describen en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretenden incluir los isómeros geométricos E y Z. Además, algunos de los compuestos que se describen en la presente memoria pueden contener uno o más centros asimétricos y de ese modo pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, otras formas estereoisoméricas, y formas cristalinas y no cristalinas. La presente invención también pretende incluir mezclas racémicas y/o estereoisoméricas, formas resueltas, y las mezclas de las mismas en todas las proporciones, así como los enantiómeros y/o diastereómeros individuales que se pueden separar de acuerdo con métodos que conocen los expertos en la técnica. La presente invención pretende incluir además cualquier posible metabolito, profármaco, y las formas tautoméricas de los compuestos de la presente invención.

40 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula (I) o (I'), su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente si tal combinación da como resultado un compuesto estable.

- 45 "Opcional" u "opcionalmente" representa que el suceso o circunstancia que se describe posteriormente puede, pero no necesita, ocurrir, y que la descripción incluye los casos en los que el suceso o la circunstancia ocurre y los casos en los que no. "Comprende" o "que comprende" representa que el conjunto que se describe posteriormente puede, pero no necesita, incluir otros elementos.

- 50 Los compuestos de la presente invención también son útiles en forma de sales de adición de ácido, hidratos, o solvatos de los mismos. Son preferibles los compuestos de fórmula (I) o (I') como se definen en la presente memoria y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La expresión "farmacéuticamente aceptable" representa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica, y no es indeseable ni biológicamente ni de otro modo, e incluye que es útil tanto para uso veterinario como para uso farmacéutico humano.

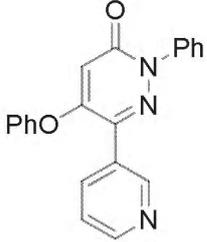
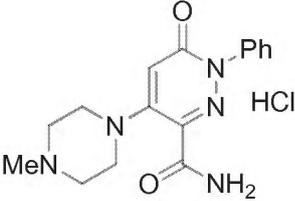
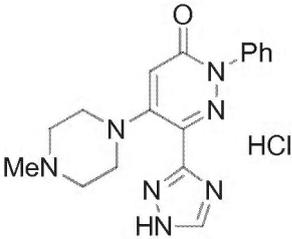
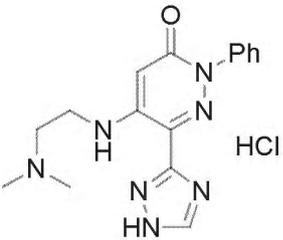
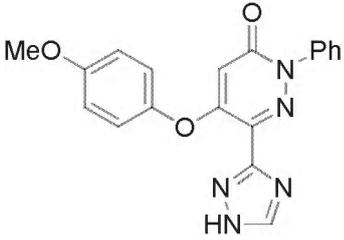
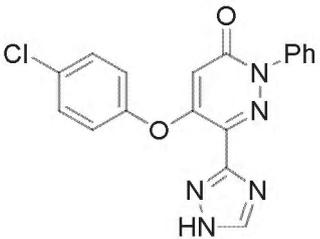
- 55 La expresión "sal de adición de ácido" incluye cualquier sal de adición de ácido orgánico e inorgánico no tóxica que pueden formar los compuestos (I) o (I'). Algunos ácidos inorgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, y los ácidos sulfúrico y fosfórico. Algunos ácidos orgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido láctico,

5 ácido malónico, ácido succínico, ácido glutámico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido cinámico, ácido metanosulfónico, ácido salicílico, y similares. La expresión "sal de adición de ácido" como se usa en la presente memoria también comprende los solvatos que son capaces de formar los compuestos y las sales de los mismos, tales como, por ejemplo, hidratos, alcoholatos, y similares. Estas sales también incluyen sales útiles para la resolución quiral de racematos.

Algunos ejemplos ilustrativos, pero no limitantes, de los compuestos (I) y (I') de la presente invención son los que se presentan en la siguiente Tabla 1.

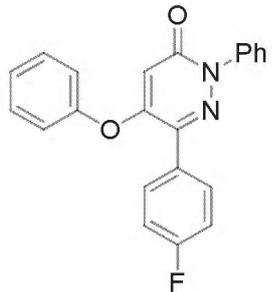
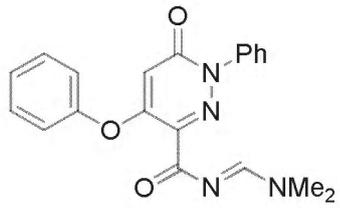
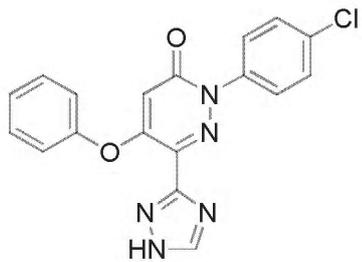
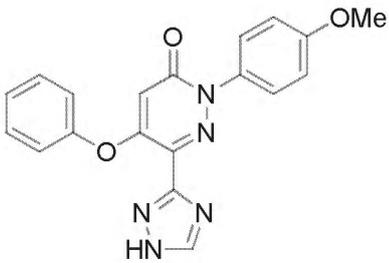
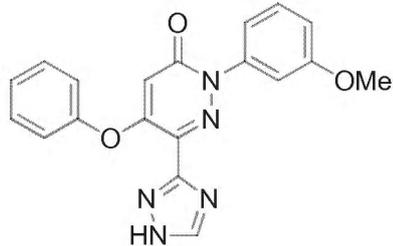
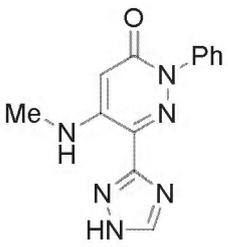
Tabla 1.

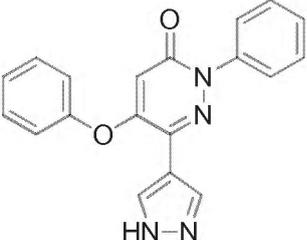
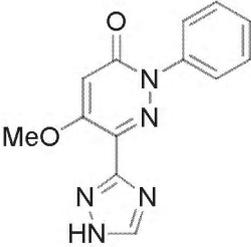
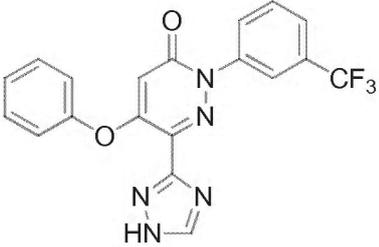
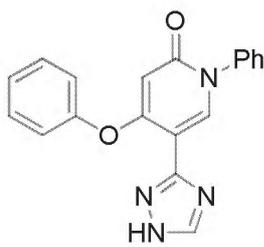
Número	Estructura	Fórmula	p.f. (°C)
1		$C_{20}H_{16}N_4O_2$	118-119
3		$C_{12}H_9N_5O_2$	218-220
4		$C_{21}H_{23}ClN_4O_3$	138-141
5		$C_{23}H_{25}ClN_4O_3$	175-178
8		$C_{18}H_{15}N_5O_2S$	236-238

Número	Estructura	Fórmula	p.f. (°C)
9		$C_{21}H_{15}N_3O_2$	155-157
11		$C_{16}H_{19}N_5O_2$	248-250
12		$C_{17}H_{20}ClN_7O$	215-218
13		$C_{16}H_{20}ClN_7O$	211-214
14		$C_{19}H_{15}N_5O_3$	253-257
15		$C_{18}H_{12}ClN_5O_2$	235-240

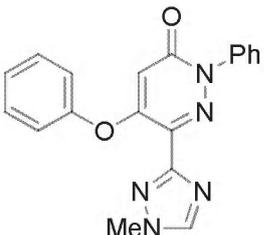
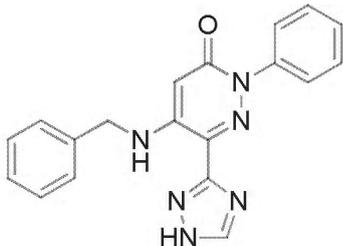
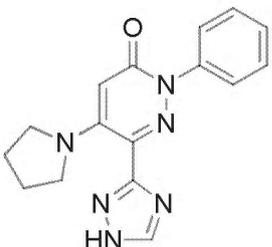
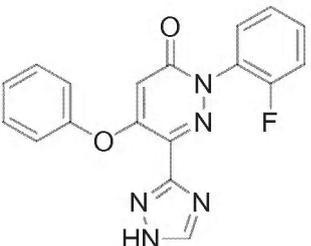
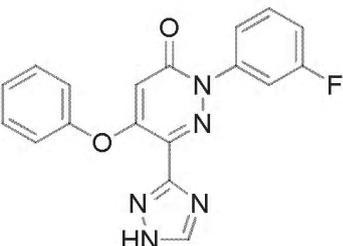
ES 2 630 712 T3

Número	Estructura	Fórmula	p.f. (°C)
16		$C_{18}H_{13}N_5OS$	245-250
17		$C_{20}H_{16}N_4O_2$	195-197
18		$C_{20}H_{14}N_2O_3$	232-234
19		$C_{21}H_{17}N_3O_3$	122-124
20		$C_{21}H_{16}N_2O_2S$	212-214
21		$C_{23}H_{15}F_3N_2O_2$	146-148

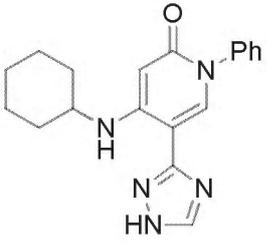
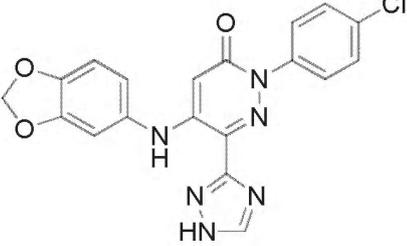
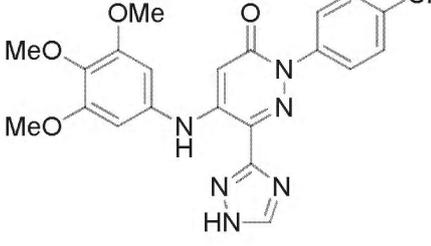
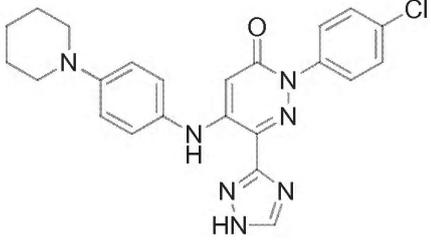
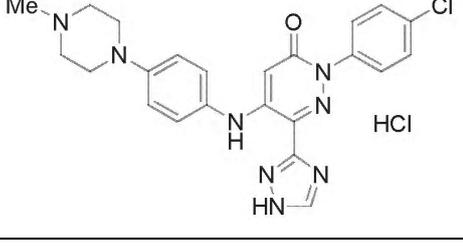
Número	Estructura	Fórmula	p.f. (°C)
22		$C_{22}H_{15}FN_2O_2$	146-148
23		$C_{20}H_{18}N_4O_3$	175-176
25		$C_{18}H_{12}ClN_5O_2$	246-247
26		$C_{19}H_{15}N_5O_3$	284-286
27		$C_{19}H_{15}N_5O_3$	253-254
28		$C_{13}H_{12}N_6O$	245-247

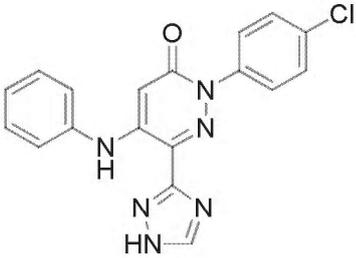
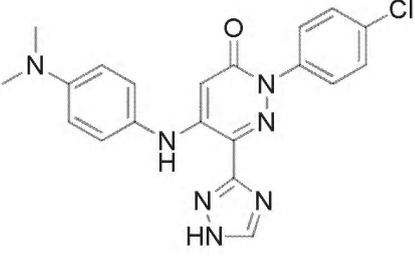
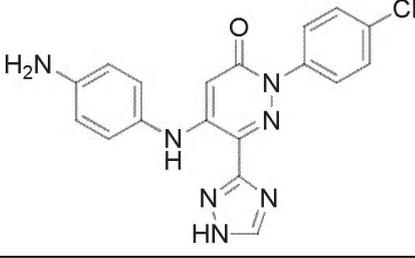
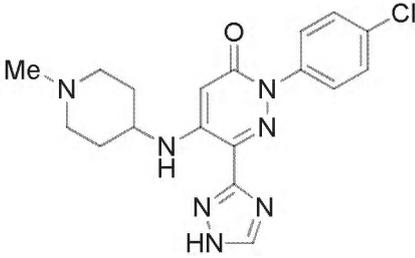
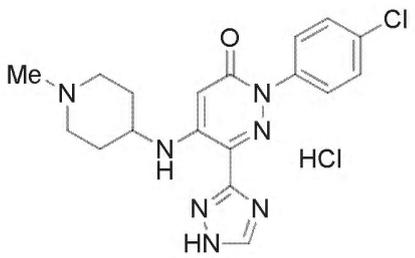
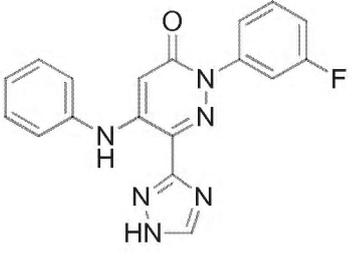
Número	Estructura	Fórmula	p.f. (°C)
29		$C_{15}H_{16}N_6O$	203-205
30		$C_{19}H_{14}N_4O_2$	245-247
31		$C_{13}H_{11}N_5O_2$	235-240
32		$C_{16}H_{14}N_6O$	192-195
33		$C_{19}H_{12}F_3N_5O_2$	257-258
34		$C_{19}H_{14}N_4O_2$	275-276

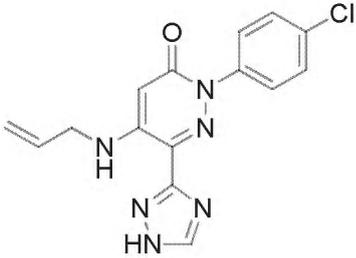
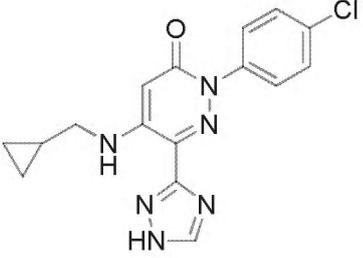
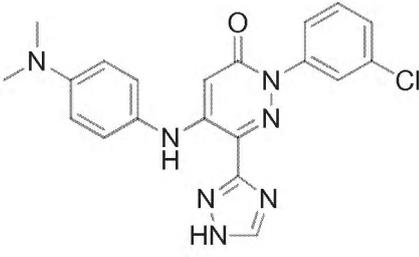
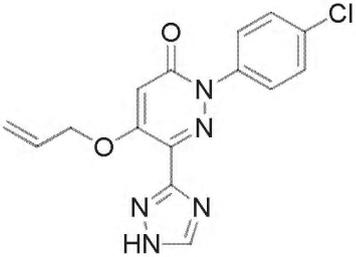
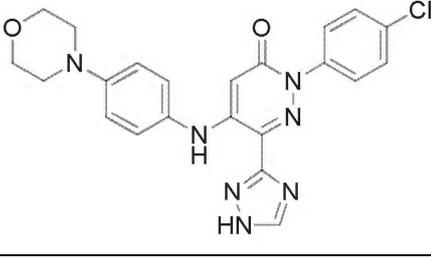
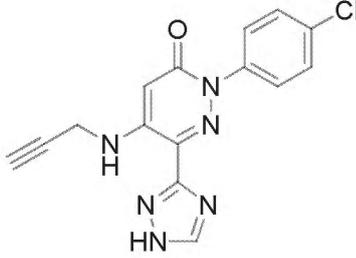
Número	Estructura	Fórmula	p.f. (°C)
35		$C_{22}H_{24}N_6O_5$	236-239
36		$C_{14}H_{13}N_5O_2$	195-197
37		$C_{13}H_{11}N_5O$	245-247
38		$C_{18}H_{22}ClN_7O$	281-284
39		$C_{18}H_{22}ClN_7O_2$	251-258
40		$C_{18}H_{14}N_6O$	287-290

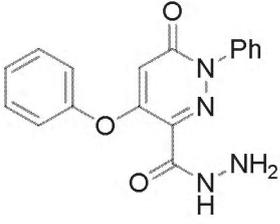
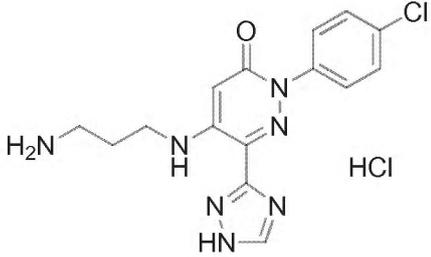
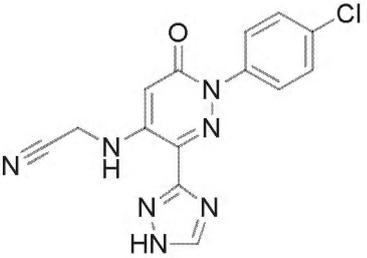
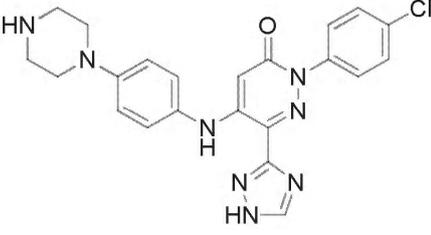
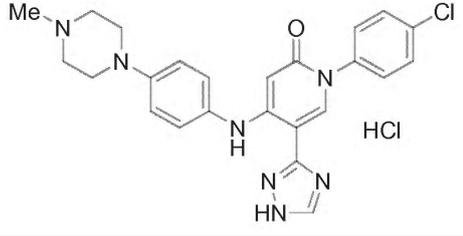
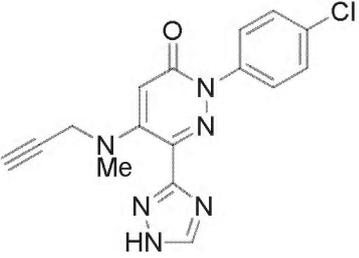
Número	Estructura	Fórmula	p.f. (°C)
41		$C_{19}H_{15}N_5O_2$	235-237
42		$C_{19}H_{16}N_6O$	192-193
43		$C_{18}H_{20}N_6O$	225-227
44		$C_{16}H_{16}N_6O$	301-303
45		$C_{18}H_{12}FN_5O_2$	265-267
46		$C_{18}H_{12}FN_5O_2$	262-264

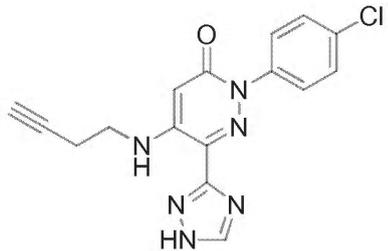
Número	Estructura	Fórmula	p.f. (°C)
51		$C_{19}H_{15}N_5O_2$	245-247
52		$C_{17}H_{13}N_7O$	172-174
53		$C_{17}H_{13}N_7O$	342-344
54		$C_{16}H_{17}N_5O$	307-310
56		$C_{20}H_{16}ClN_5O_2$	305-307
57		$C_{19}H_{15}ClN_6O_2$	251-252

Número	Estructura	Fórmula	p.f. (°C)
58		$C_{19}H_{21}N_5O$	269-270
59		$C_{19}H_{13}ClN_6O_3$	270-273
60		$C_{20}H_{17}ClN_6O_3$	227-230
61		$C_{21}H_{19}ClN_6O_4$	238-241
62		$C_{23}H_{22}ClN_7O$	240-242
63		$C_{23}H_{24}Cl_2N_8O$	227-229

Número	Estructura	Fórmula	p.f. (°C)
64		$C_{18}H_{13}ClN_6O$	244-246
65		$C_{20}H_{18}ClN_7O$	276-279
66		$C_{18}H_{14}ClN_7O$	278-281
67		$C_{18}H_{20}ClN_7O$	270-272
68		$C_{18}H_{21}Cl_2N_7O$	227-230
69		$C_{18}H_{13}FN_6O$	233-235

Número	Estructura	Fórmula	p.f. (°C)
70		$C_{15}H_{13}ClN_6O$	212-215
71		$C_{16}H_{15}ClN_6O$	255-257
72		$C_{20}H_{18}ClN_7O$	243-245
73		$C_{15}H_{12}ClN_5O_2$	172-175
74		$C_{22}H_{20}ClN_7O_2$	248-250
75		$C_{15}H_{11}ClN_6O$	252-254

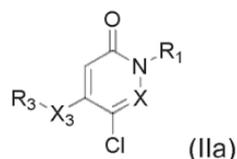
Número	Estructura	Fórmula	p.f. (°C)
76		$C_{17}H_{14}N_4O_3$	80-82
78		$C_{15}H_{17}Cl_2N_7O$	285-290
79		$C_{14}H_{10}ClN_7O$	303-306
80		$C_{22}H_{21}ClN_8O$	212-224
81		$C_{24}H_{25}Cl_2N_7O$	218-221
82		$C_{16}H_{13}ClN_6O$	210-212

Número	Estructura	Fórmula	p.f. (°C)
83		C ₁₆ H ₁₃ ClN ₆ O	176-177

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) o (I') se pueden preparar mediante una de las siguientes rutas A-E.

Ruta A:

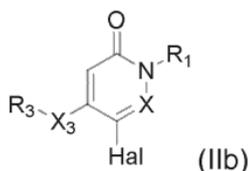
- 5 Los compuestos de fórmula (I) o (I'), donde R₂ es triazolilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIa)



con triazol en presencia de NaH.

Ruta B:

- 10 Los compuestos de fórmula (I) o (I'), en donde X, R₁, y X₃ y R₃ son como se definieron anteriormente, R₂ es H, y R₄ es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIb)



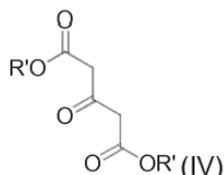
con un compuesto de fórmula (IIIb),

- 15 Het-B(OR')_2 (IIIb)

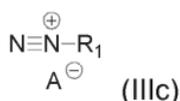
en donde R' es alquilo y Het es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros.

Ruta C:

- 20 Los compuestos de fórmula (I) o (I'), en donde X es N y R₁ es como se definió anteriormente, R₂ es H, X₃ es O y R₃ es H y R₄ es -C(=O)X₄R₄₁ como se definió anteriormente, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV),



en donde R' es alquilo, con un compuesto de fórmula (IIIc),



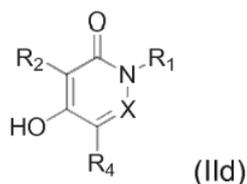
- 5 en donde R_1 es como se definió anteriormente y A es un anión, y calentando el compuesto obtenido, para obtener un primer compuesto de fórmula (I) en donde X_4 es O y R_{41} es alquilo, y haciendo reaccionar el compuesto obtenido con un ácido, para obtener un segundo compuesto de fórmula (I) o (I') en donde X_4 es O y R_{41} es H, y haciendo reaccionar dicho segundo compuesto con un compuesto de fórmula (V),



en donde R_{41} es como se definió anteriormente, para obtener un tercer compuesto de fórmula (I'), en donde X_4 es NH y R_{41} es como se definió anteriormente.

Ruta D:

- 10 Los compuestos de fórmula (I) o (I'), en donde X , R_1 , R_2 , y R_4 son como se definieron anteriormente y R_3 es X_3R_{31} , N_3 o $\text{NR}_{32}\text{R}_{33}$ se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II'd),



en donde X , R_1 , R_2 , y R_4 son como se definieron anteriormente, con POCl_3 y haciendo reaccionar el compuesto obtenido de ese modo con NaN_3 o con un compuesto de fórmula (III'd),

- 15 $\text{R}_3\text{-X}_3\text{H} \quad (\text{III'd})$

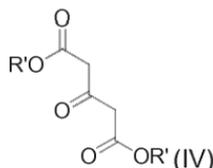
en donde X_3 es O o S y R_3 es como se definió anteriormente, para obtener un primer compuesto de fórmula (I) o (I'), en donde X_3 y R_3 tomados conjuntamente es N_3 o X_3 es O o S y R_3 , es como se definió anteriormente, respectivamente, y, si se desea, haciendo reaccionar dicho último primer compuesto, en donde X_3 y R_3 tomados conjuntamente es alcoxi con un compuesto de fórmula (VII'd),

- 20 $\text{R}_3\text{R}_3'\text{NH} \quad (\text{VII'd})$

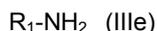
en donde R_3 y R_3' son como se definieron anteriormente cuando X_3 es N, para obtener un segundo compuesto de fórmula (I) o (I'), en donde X_3 es NR_3' .

Ruta E:

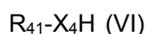
- 25 Los compuestos de fórmula (I) o (I'), en donde X es CH y R_1 es como se definió anteriormente, R_2 es H, X_3R_3 es OH y R_4 es $-\text{C}(=\text{O})\text{X}_4\text{R}_{41}$ como se definió anteriormente, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV),



en donde R' es alquilo con un compuesto de fórmula (IIIe),



- 30 en donde R_1 es como se definió anteriormente, y con un compuesto de fórmula $\text{CH}(\text{COR}'')_3$, en donde R'' es alquilo, y tratando el compuesto obtenido con un ácido, para obtener un primer compuesto de fórmula (I) o (I') en donde X_4 es O y R_{41} es H, y haciendo reaccionar el dicho primer compuesto con un compuesto de fórmula (VI),



- 35 en donde X_4 es O y R_{41} es como se definió anteriormente, para obtener un segundo compuesto de fórmula (I) o (I'), en donde X_4 es O y R_{41} es como se definió anteriormente, y haciendo reaccionar dicho segundo compuesto de fórmula (I) en donde X_4 es O y R_{41} es alquilo, con un compuesto de fórmula (V)

R₄₁-NH₂ (V)

en donde R₄₁ es como se definió anteriormente, para obtener un tercer compuesto de fórmula (I), en donde X₄ es NH y R₄₁ es como se definió anteriormente.

5 Las reacciones se pueden llevar a cabo de una forma convencional usando un método bien conocido por un experto en la técnica.

Los compuestos de piridazinona y piridona de Fórmula (I) o (I') se pueden usar como un medicamento, preferiblemente en tratamiento o la prevención de inflamación, una enfermedad causada por inflamación, o una enfermedad que causa inflamación, o un trastorno inmune o autoinmune. Los compuestos de la presente invención se pueden usar especialmente en enfermedades relacionadas con SSAO/VAP-1 tales como enfermedades o
10 afecciones inflamatorias, enfermedades relacionadas con el metabolismo de carbohidratos y complicaciones del mismo, enfermedades relacionadas con anomalías en la diferenciación o función de adipocitos, enfermedades vasculares y afecciones fibróticas.

Algunos ejemplos de enfermedades y afecciones inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, afecciones y enfermedades inflamatorias del tejido conectivo tales como espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil sistémica, osteoartritis, artritis psoriática, sinovitis, vasculitis, síndrome de Sjögren, síndrome de Bechçet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, esclerosis sistémica, fascitis eosinofílica, polimiositis, dermatomiositis, polimialgia reumática, arteritis de la temporal, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, y enfermedad mixta del tejido conectivo; enfermedades y afecciones inflamatorias gastrointestinales incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad
15 inflamatoria del intestino y síndrome del intestino irritable (colon espástico), afecciones fibróticas del hígado, inflamación de la mucosa oral (estomatitis), y estomatitis aftosa recurrente; enfermedades y afecciones inflamatorias del sistema nervioso central tales como esclerosis múltiple, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, y lesión por isquemia-reperusión asociada a apoplejía isquémica; enfermedades y afecciones inflamatorias pulmonares incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de distrés respiratorio agudo y
20 síndrome de distrés respiratorio en el adulto; enfermedades y afecciones inflamatorias de la piel tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, pitiriasis rosada, liquen plano y pitiriasis rubra pilaris; enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardiaca y esclerosis sistémica (esclerodermia); síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (septicemia); y enfermedades y afecciones inflamatorias y/o autoinmunes del hígado incluyendo hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, enfermedad
25 hepática alcohólica, colangitis esclerosante, y colangitis autoinmune.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para tratar enfermedades relacionadas con el metabolismo de carbohidratos, tales como diabetes, tanto de tipo I como de tipo II, y complicaciones de las mismas que incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, retinopatías vasculares, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrítico, polineuropatía, mononeuropatías, neuropatía autónoma, úlceras en los pies, problemas en articulaciones, y aumento
30 del riesgo de infección; enfermedades relacionadas con o causadas por anomalías en la diferenciación o función de adipocitos o la función de células de músculo liso tales como aterosclerosis y obesidad; y enfermedades vasculares tales como insuficiencia cardiaca crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, arteriosclerosis ateromatosa, arteriosclerosis no ateromatosa, insuficiencia cardiaca isquémica, infarto de miocardio, apoplejía, lesión por isquemia-reperusión, oclusión arterial periférica, tromboangiítis obliterante (enfermedad de Buerger), y enfermedad
35 y fenómeno de Raynaud.

Algunos ejemplos de la afección fibrótica incluyen, pero no se limitan a, fibrosis hepática y las afecciones inflamatorias que predisponen a ella, es decir, hepatitis aguda y crónica, enfermedad biliar y lesión hepática tóxica, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, incluyendo la resultante de nefropatía diabética, mielofibrosis, fibrosis pancreática, esclerodermia, enfermedades del tejido conectivo, formación de cicatrices, fibrosis de la piel, fibrosis cardiaca,
40 trasplante de órgano, estenosis vascular, reestenosis, fibrosis arterial, artrofibrosis, fibrosis de mama, fibrosis muscular, fibrosis retroperitoneal, fibrosis del tiroides, fibrosis de los ganglios linfáticos, fibrosis de la vejiga, fibrosis pleural y EPOC, una enfermedad en la que las paredes de las vías aéreas son fibróticas con la acumulación de miofibroblastos y colágeno y, como todos los tejidos fibróticos, se contraen.

"Tratamiento o prevención" como se usa en la presente memoria incluye profilaxis, o prevención de, así como
45 disminución del riesgo del individuo de enfermar con el trastorno afección nombrado, o alivio, mejora, eliminación, o cura de dicho trastorno una vez se ha establecido.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,1 µg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, preferiblemente entre 1,0 µg/kg y 10 mg/kg de peso corporal. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria individual, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.
55

"Una cantidad eficaz" se refiere una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico al sujeto tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante cierto ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de o siente un efecto). Tal tratamiento no necesita necesariamente mejorar

completamente las condiciones de la enfermedad. Además, tal tratamiento o prevención se puede usar junto con otros tratamientos tradicionales para reducir la afección conocidos por los expertos en la técnica.

5 También se proporciona como un aspecto adicional de la presente invención una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos de piridazinona y/o piridona de fórmula (I) o (I') de la presente invención junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, es decir una o más sustancias de vehículo farmacéuticamente aceptables (o vehículos) y/o aditivos (excipientes) y/o otros ingredientes activos.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más de los compuestos de piridazinona y/o piridona de la invención. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos de la invención. Principalmente entre tales animales se encuentran los seres humanos, aunque no se pretende que la invención se limite de ese modo. Se puede usar un producto que comprende uno o más compuestos de la invención y uno o más ingredientes activos distintos como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar mediante cualquier medio que consiga su fin pretendido. Algunos ejemplos de tales administraciones incluyen, pero no se limitan a, parenteral, subcutánea, intravenosa, intraarticular, intratecal, intramuscular, intraperitoneal y mediante inyecciones transdérmicas, y mediante las rutas transdérmica, rectal, bucal, oromucosa, nasal, ocular y mediante inhalación y mediante implante. Alternativamente, o concurrentemente, la administración puede ser mediante la ruta oral. Es particularmente preferible la administración oral. La dosificación administrada dependerá de la gravedad de la afección del receptor, por ejemplo y de la edad, salud, sexo, historia médica y peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia del tratamiento, y la naturaleza del efecto deseado. La dosis también puede variar dependiendo de si se va a administrar en el marco veterinario a un animal o por el contrario a un paciente humano.

25 Además de los compuestos farmacológicamente activos, las composiciones farmacéuticas de los compuestos pueden contener vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y sustancias auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de un modo que se conoce en sí mismo, por ejemplo, por medio de mezcla, granulación, formación de grageas, disolución, liofilización, o procesos similares convencionales. De ese modo, las composiciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener por combinación de los compuestos activos con excipientes sólidos, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla en gránulos, después de añadir sustancias auxiliares adecuadas, si se desea o es necesario, para obtener un comprimido o núcleos de gragea.

35 Tales excipientes son, en particular, cargas tales como sacáridos, por ejemplo, lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, celulosa y/o preparaciones de almidón y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrogenofosfato de calcio, así como aglutinantes, tales como almidones y sus derivados y/o pastas, usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona, derivados, y/o, si se desea, agentes disgregantes, tales como los almidones mencionados anteriormente y además carboximetil almidón, polivinilpirrolidona reticulada, goma de agar, o ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico. Las sustancias auxiliares son, sobre todo, agentes reguladores de flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio, y/o polietilenglicol. Los núcleos de gragea se proporcionan con revestimientos adecuados que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Para este fin, se pueden usar soluciones concentradas de sacáridos, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados, pero también se puede usar un revestimiento de película usando, por ejemplo, derivados de celulosa, polietilenglicoles y/o derivados de PVP. Con el fin de producir revestimientos resistentes a los jugos gástricos, se usan para el revestimiento soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa tales como ftalato de acetil celulosa o ftalato de hidroxipropilmetil celulosa. Se pueden usar composiciones de liberación lenta y liberación prolongada con excipientes particulares tales como copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de etilo y copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de gragea o a los revestimientos, por ejemplo, para su identificación o con el fin de caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

45 Otras composiciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que se pueden mezclar con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o suspenden preferiblemente en líquidos adecuados tales como aceites grasos o parafina líquida. Además, se pueden añadir estabilizantes.

60 Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen disolventes acuosos y no acuosos estériles. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral usando suspensiones y

- emulsiones como formas farmacéuticas. Algunos ejemplos de disolventes no acuosos útiles incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal, aceite de pescado, y ésteres orgánicos inyectables. Algunos ejemplos de vehículos acuosos incluyen agua, soluciones de agua-alcohol, emulsiones, o suspensiones, incluyendo vehículos parenterales médicos salinos y tamponados incluyendo solución de cloruro sódico, solución de dextrosa de Ringer, solución de dextrosa más cloruro sódico, solución de Ringer que contiene lactosa, o aceites no volátiles. Algunos ejemplos de solubilizantes y codisolventes que mejoran las propiedades acuosas de los compuestos activos para formar una solución acuosa para formar las formas parenterales de dosificación farmacéutica son propilenglicol, polietilenglicoles y ciclodextrinas. Algunos ejemplos de vehículos de infusión intravenosos incluyen reponedores de fluidos y nutrientes, reponedores de electrolitos, tales como los basados en dextrosa de Ringer y similares.
- Las preparaciones inyectables, tales como soluciones, suspensiones, o emulsiones, se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida, usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados, según sea necesario. Cuando los compuestos activos están en forma soluble en agua, por ejemplo, en forma de sales solubles en agua, la preparación inyectable estéril puede emplear un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico tal como, por ejemplo, agua para inyección. Cuando los compuestos activos están en una forma no soluble en agua, se usan disolventes o vehículos lipófilos apropiados estériles, tales como aceite graso, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol. Alternativamente, las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol, y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.
- Además, los compuestos de fórmula (I') se pueden usar como compuestos intermedios de síntesis para la preparación de otros compuestos, en particular de otros ingredientes farmacéuticamente activos, que se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (I'), por ejemplo por introducción de sustituyentes o modificación de grupos funcionales.

Ejemplos farmacológicos

25 Inhibición *In Vitro* de la Actividad de VAP-1 SSAO

- La actividad de VAP-1 SSAO se midió usando el método colorimétrico acoplado esencialmente como se describió para la monoamina oxidasa y enzimas relacionadas (Holt, A., *et al.*, *Anal. Biochem.* 244: 384-392 (1997)). La VAP-1 SSAO humana recombinante expresada en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) se usó como una fuente de VAP-1 SSAO para mediciones de actividad. Las células CHO nativas tienen una actividad de SSAO insignificante. Estas células y su cultivo se han descrito previamente (Smith, D.J., *et al.*, *J. Exp. Med.* 188: 17-27 (1998)). Un lisado celular se preparó suspendiendo aproximadamente $3,6 \times 10^8$ células en 25 ml de tampón de lisis (NaCl 150 mM, Base Tris 10 mM a pH 7,2, MgCl₂ 1,5 mM, NP40 al 1 %) y se incubó a 4 °C durante una noche en una mesa giratoria. El lisado se aclaró mediante centrifugación a 18 000 g durante 5 min a temperatura ambiente y el sobrenadante se usó directamente en el ensayo. El ensayo de VAP-1 SSAO se realizó en placas de microtitulación de 96 pocillos como sigue a continuación. A cada pocillo se añadió una cantidad determinada previamente de inhibidor si era necesario. La cantidad de inhibidor variaba en cada ensayo pero por lo general se encontraba en una concentración final entre 1 nM y 50 µM. Los controles carecían de inhibidor. El inhibidor estaba en un volumen total de 20 µl en agua. A continuación se añadieron los siguientes reactivos. Tampón fosfato potásico 0,2 M a pH 7,6 hasta un volumen total de reacción de 200 µl, 50 µl de solución cromogénica recién preparada que contenía ácido vanílico 1 mM, 4-aminoantipirina 500 µM y 8 U/ml de peroxidasa de rábano picante y una cantidad de lisado de células CHO que contenía VAP-1 SSAO que provocaba un cambio de 0,6 A₄₉₀ por h. Esto se encontraba dentro del intervalo de respuesta lineal del ensayo. Las placas se incubaron durante 30 min a 37 °C y la absorbancia del fondo se midió a 490 nm usando un aparato de recuento multietiqueta Wallac Victor II. Para iniciar la reacción enzimática, se añadieron 20 µl de bencilamina 10 mM (concentración final = 1 mM) y la placa se incubó durante 1 h a 37 °C. El aumento de la absorbancia, que refleja la actividad de VAP-1 SSAO, se midió a 490 nm. La inhibición se presentó como porcentaje de inhibición en comparación con el control después de corregir la absorbancia del fondo y los valores de Cl₅₀ se calcularon usando GraphPad Prism.

Comparación de la actividad de VAP-1 SSAO con respecto a la actividad total de MAO de rata

- La de MAO rata se preparó a partir de hígado de rata aclarando la muestra de hígado de 1 g varias veces en 14 ml de solución de KCl-EDTA para retirar toda la sangre. A continuación, una muestra de hígado de 1 g se homogeneizó en 4 ml de tampón fosfato potásico (0,1 M, pH 7,4) enfriado con hielo con un homogeneizador Ultra-Turrax (ajustado a 11000 rpm, 4 x 10 s). Después de centrifugar a 500 g durante 10 min a 4 °C el sobrenadante se retiró con cuidado y se centrifugó a 12 300 g durante 15 min a 4 °C. El sobrenadante se descartó y las mitocondrias sedimentadas se volvieron a suspender en 4 ml de tampón fosfato recién preparado y se centrifugó como se había hecho anteriormente. Las mitocondrias se suspendieron en 4 ml de tampón fosfato y se homogeneizaron con un homogeneizador Ultra-Turrax (ajustado a 11 000 rpm, 2 x 10 s). Se tomaron alícuotas del preparado mitocondrial y se almacenaron a -70 °C. La actividad total de MAO se midió de una manera similar a la de VAP-1 SSAO excepto porque la enzima SSAO se sustituyó por la enzima MAO. A cada pocillo se añadía una cantidad determinada previamente de inhibidor si era necesario. La cantidad de inhibidor variaba en cada ensayo pero por lo general se encontraba en una concentración final entre 10 nM y 800 µM. Los controles carecían de inhibidor. El inhibidor se

5 encontraba en un volumen total de 20 μ l en agua. A continuación se añadieron los siguientes reactivos. Tampón fosfato potásico 0,2 M a pH 7,6 hasta un volumen total de reacción de 200 μ l, 50 μ l de solución cromogénica recién preparada (como se ha mencionado anteriormente) y 50 μ l de preparación de MAO (o cantidad necesaria de MAO).
 10 Las placas se incubaron durante 30 min a 37 °C y la absorbancia del fondo se midió a 490 nm usando un aparato de recuento multietiqueta Wallac Victor II. Para iniciar la reacción enzimática, se añadieron 20 μ l de tiramina 5 mM (concentración final 0,5 mM) y la placa se incubó durante 1 h a 37 °C. El aumento de la absorbancia, que refleja la actividad de MAO, se midió a 490 nm. La inhibición se presentó como porcentaje de inhibición en comparación con el control después de corregir la absorbancia del fondo y los valores de CI_{50} se calcularon usando GraphPad Prism. A algunos pocillos se añadieron clorgilina y pargilina (inhibidores de MAO-A y -B respectivamente) a 0,5 μ M como controles positivos para inhibición de MAO.

15 La capacidad de los compuestos de los Ejemplos 13 a 83 para inhibir la actividad de VAP-1 SSAO con especificidad para VAP-1 SSAO con respecto a la de MAO rata se muestra en la Tabla 2. Los resultados indican que los compuestos de la invención son inhibidores específicos de la actividad de VAP-1 SSAO humana. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente invención tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades y afecciones en que la actividad de SSAO de la molécula VAP-1 de adhesión humana desempeña un papel.

Tabla 2. Potencia y especificidad de los compuestos de Ejemplo

Código de compuesto	Actividad inhibidora de VAP-1 SSAO CI_{50} (μ M)	Actividad inhibidora de MAO total (%)
13	15	0 % a 100 μ M
14	0,37	0 % a 100 μ M
16	0,64	24 % a 100 μ M
17	236	22 % a 100 μ M
22	~60	0 % a 100 μ M
25	0,35	0 % a 100 μ M
27	2,0	3 % a 100 μ M
28	3,6	10 % a 100 μ M
29	0,27	9 % a 100 μ M
34	1,60	24 % a 100 μ M
36	16	3 % a 100 μ M
39	2,0	8 % a 100 μ M
42	0,72	2 % a 100 μ M
43	0,078	5 % a 100 μ M
46	0,34	9 % a 100 μ M
52	3,5	9 % a 100 μ M
54	0,28	0 % a 100 μ M
57	0,044	5 % a 100 μ M
58	0,17	5 % a 100 μ M
59	0,080	14 % a 250 μ M
61	0,30	17 % a 250 μ M
62	0,28	21 % a 250 μ M
63	0,070	5 % a 50 μ M
65	0,063	8 % a 250 μ M
68	0,18	6 % a 250 μ M
70	0,14	18 % a 50 μ M
71	0,17	16 % a 50 μ M
73	2,2	0 % a 50 μ M

Código de compuesto	Actividad inhibidora de VAP-1 SSAO CI ₅₀ (µM)	Actividad inhibidora de MAO total (%)
74	0,10	0 % a 50 µM
75	0,22	0 % a 50 µM
78	0,80	3 % a 50 µM
81	0,031	5 % a 50 µM
83	0,073	0 % a 50 µM

Ejemplos de ensayo

5 Todos los experimentos con animales se realizan en ratones transgénicos que expresan VAP-1/SSAO humano. Los ratones de este tipo se pueden preparar, por ejemplo, cruzando ratones con sustitución genética de AOC3 humano (hAOC3), en que la función del gen AOC3 de ratón nativo se ha eliminado por sustitución del gen AOC3 de ratón con el gen AOC3 humano usando tecnología de orientación genética mediante recombinación homóloga en células madre embrionarias que a continuación se inyectan en ratones quiméricos que generan blastocistos a partir de los que se pueden obtener ratones transgénicos homocigotos con supresión genética de hAOC3 mediante cría y selección de ratones que contienen el transgén hAOC3, con ratones con un genotipo deseado y seleccionando la progenie que contiene el gen sustitución genética de hAOC3 en un fondo deseado.

10 Todos los experimentos con animales se realizan de acuerdo con estándares de conducta ética y políticas institucionales apropiadas de cuidado y uso de animales.

Ejemplo de ensayo 1. Efectos *in vivo* de inhibidores de SSAO sobre la excreción de metilamina urinaria

15 Este estudio se realizó con el fin de determinar la actividad de los presentes inhibidores de SSAO *in vivo*. Para ello, se determinó la excreción de metilamina, un sustrato natural de SSAO, en la orina de ratones transgénicos mTIEhVAP1 que expresan VAP-1 humano de longitud completa en tejidos endoteliales en el promotor TIE-1 de ratón. Los ratones mTIEhVAP1 se produjeron como se describe en Stolen *et al.*, en *Circulation Research* 2004; 95: 50-57.

20 Los ratones transgénicos se administraron con los inhibidores de SSAO presentes (5 mg/kg i.p.) en los días de estudio 1 y 2 o con un inhibidor conocido de hidrazina SSAO, es decir, (1S,2R)-2-(1-metilhidrazino)-1,2-difeniletanol (BTT-2079) descrito por ejemplo por Nurminen *et al.*, en *J. Med. Chem.* 2011 (en prensa), (5 mg/kg i.p.) En el día de estudio 1. La orina se recogió antes de la dosis y después de la dosificación en fracciones de 0-24 h, 42-48 h y 48-72 h. La metilamina urinaria se midió como se describe en cualquier otra parte (*Am. J. Pathology* 168 (2006) 718-726, *Analytical Biochem* 384 (2009) 20-26 y *J. Pharm. Pharmacol.* 1989, 41: 97-100). Las concentraciones medidas en las fracciones recogidas se usaron para calcular la excreción urinaria total de cada ratón.

25 El efecto del Compuesto 43 (columna de color gris) y BTT-2079 (columna de color blanco) sobre la excreción urinaria diaria de metilamina se muestra en la Figura 1. Se obtienen resultados similares con otros inhibidores de SSAO descritos en la presente memoria.

30 Ejemplo de ensayo 2. Efectos renoprotectores de inhibidores de SSAO/VAP-1 en modelo de ratón de enfermedad renal diabética

La diabetes puede causar nefropatía diabética (ND) asociada con fibrosis renal progresiva, que opcionalmente reduce el funcionamiento de la masa renal. Para evaluar el efecto de los inhibidores de SSAO en la fibrosis renal, se emplea un modelo de ratón diabético Db/db bien establecido para la enfermedad renal diabética.

35 Los ratones db/db diabéticos y los ratones de control db/m se hacen transgénicos adicionalmente con VAP-1 humano. Los ratones de este tipo se pueden preparar cruzando ratones con sustitución genética de AOC3 humano (hAOC3) obtenidos como se ha descrito anteriormente, en que la función del gen AOC3 de ratón nativo se ha eliminado, con ratones db/db y seleccionando la progenie de db/db de hAOC3 o de db/m de hAOC3 que contiene el gen con sustitución genética de hAOC3 en cualquiera de un fondo de db/db o db/m.

40 Todos los aspectos de estos experimentos (alojamiento, experimentación y retirada de animales) se realizan de acuerdo general con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (National Academy Press, Washington, D.C., 1996).

Una sustancia de ensayo es evaluada para un posible efecto renoprotector en un modelo de ratón de nefropatía diabética. La sustancia de ensayo y un vehículo se administran por vía intraperitoneal (IP) una vez al día durante 42 días consecutivos a ratones db/db macho (BKS Cg-Lepr db/Lepr db) a la edad de 15 semanas cuando la diabetes

5 mellitus no insulino dependiente está completamente establecida. Los ratones Db/m sirven como tendencia de controles normales. Los ratones db/db muestran creatinina plasmática elevada, lo que significa una función renal alterada, así como hiperglucemia y dislipidemia (LDL, colesterol total y triglicéridos) en comparación con ratones db/m. Los ratones diabéticos se asocian con obesidad, poliuria, albuminuria y aumento de la excreción urinaria de Na⁺ fraccional (FENa), lo que indica una reabsorción tubular de Na⁺ alterada. La eliminación de creatinina endógena (CCr), un cálculo de la tasa de filtración glomerular, tiende a ser menor en los ratones diabéticos con respecto a los ratones db/m.

10 Al terminar la fase de vida se realizan necropsias, incluyendo la recogida y conservación de tejidos. El riñón derecho de todos los animales se fija en formalina tamponada neutra al 10 %. Se recortan secciones longitudinales y se procesan en bloques de parafina, se seccionan a 3 micrómetros y se tiñen con ácido peryódico de Schiff (PAS) para su evaluación por microscopía óptica. La expansión de la matriz mesangial se puntúa en 50 glomérulos por riñón de acuerdo con el esquema de puntuación semicuantitativa descrito en el protocolo que sigue a continuación.

Cincuenta glomérulos de cada riñón se puntúa en para la expansión de matriz mesangial de acuerdo con el siguiente sistema.

Mínimo: grado 1, 0-25 % del volumen glomerular ocupado por la matriz
Ligero: grado 2, 25-50 % del volumen glomerular ocupado por la matriz
Moderado: grado 3, 50-75 % del volumen glomerular ocupado por la matriz
Grave: grado 4, 75-100 % del volumen glomerular ocupado por la matriz

15 La matriz mesangial glomerular pequeña se observa en animales normales pero la expansión de la matriz mesangial es característica de una diversidad de patologías tales como diabetes mellitus. La matriz mesangial incluye la membrana basal y se asocia con proteoglicanos polianiónicos y otras moléculas que se tiñen de rojo a púrpura con el método de ácido peryódico de Schiff (PAS). Por lo tanto, la cantidad de material positivo para PAS en el glomérulo es una medida de la cantidad de matriz mesangial presente.

20 Cincuenta glomérulos de cada animal se evalúan con un aumento de 200 X y se puntúan para la matriz mesangial ampliada usando el sistema de puntuación descrito anteriormente. El promedio de las puntuaciones de expansión de la matriz mesangial del grupo se calculan sumando las puntuaciones de cada glomérulo evaluado para cada animal. Las puntuaciones de expansión de la matriz mesangial para todos los animales en el grupo se suman a continuación y se dividen entre el número de animales por grupo para obtener el promedio de la puntuación de la expansión de la matriz mesangial del grupo.

25 Los presentes inhibidores de SSAO dan como resultado una reducción relacionada con la dosis en la puntuación de expansión de la matriz mesangial en comparación con la puntuación de expansión de la matriz mesangial en los ratones con diabetes mellitus no dependientes de insulina db/db no tratados.

30 **Ejemplo de ensayo 3. Obstrucción ureteral unilateral - Modelo de fibrosis renal**

Los ratones mTIEhVAP1 transgénicos obtenidos como se describe en el Ejemplo 1 se dosifican con un vehículo o sustancia de ensayo por vía intraperitoneal cinco días antes de la operación y 7 días después de la operación. El inhibidor y el vehículo se inyectan cada segundo día en una cantidad apropiada para inhibir SSAO. A todos los animales se les administra pienso de laboratorio normal y agua a voluntad.

35 Los ratones macho de 6-7 semanas de edad (20-25 g de peso corporal) se anestesia con inhalación con isoflurano (2-cloro-2-(difluorometoxi)-1,1,1-trifluoroetano) inhalados y se les inyecta por vía subcutánea 0,05 - 0,1 mg/kg de buprenorfina antes de la operación. Los ratones se someten a obstrucción ureteral unilateral (UUO) o una operación simulada. En los ratones operados por UUO, el uréter izquierdo se liga con una sutura de seda 4-0 en dos puntos y se hace un corte entre las ligaduras con el fin de prevenir la infección retrógrada del tracto urinario. Los ratones sacrifican 7 días después de la operación.

40 La lesión renal se evalúa de forma bioquímica, midiendo la excreción de albúmina en la orina y la eliminación de creatinina y, de forma histológica con tricromo de Masson y tinción de ácido peryódico de Schiff.

En todos los estudio se usan ensayos de ANOVA unidireccional y de Dunnett para determinar diferencias significativas entre los grupos tratado y de vehículo. Las diferencias se consideran significativas a *P < 0,05.

45 Se puede mostrar una reducción de la fibrosis renal, como se pone en evidencia mediante reducciones estadísticamente significativas en la puntuación en comparación con los controles.

Ejemplo de ensayo 4. Efectos de inhibidores de VAP-1 en fibrosis neointima y medial en la pared vascular

El engrosamiento neointimo y medial es una etapa inicial y esencial en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas y un componente esencial de la reestenosis. Va acompañado de cambios fibróticos en la parte neointima y media de la pared vascular. Este estudio evalúa el papel de bloqueo de SSAO en la enfermedad fibrótica mediante evaluación del efecto de la administración sistémica (por inyección ip diaria) de una sustancia de ensayo (un inhibidor de SSAO de molécula pequeña) en el engrosamiento neointimo inducido por manguito (estenosis inducida por manguito) en la arteria de ratones Leiden ApoE3 que contienen un gen AOC3 humano en el lugar del gen AOC3 de ratón nativo (un ratón constitución genética de hAOC3 preparado como se describió anteriormente) que recibió una dieta de tipo occidental moderada.

5 Métodos: 40 ratones macho Leiden ApoE3* hAOC3 (12 semanas de edad) se alimentan con una dieta ligeramente hipercolesterolémica durante 3 semanas antes de la colocación del manguito quirúrgico. El tratamiento fue inyecciones ip diarias con 1) vehículo; 2) dexametasona en agua potable a 9 mg/l; 3) inyecciones ip diarias de la sustancia de ensayo a 10 mg/kg; 4) la sustancia a 30 mg/kg, todos comenzaron un día antes de la cirugía y continuaron durante el periodo experimental. En el día 0, la cirugía se realiza, es decir, se colocó manguito no constrictor (2-3 mm de longitud) alrededor de ambas arterias femorales de los ratones. 10 ratones de cada grupo se sacrifican después de 2 semanas para análisis histomorfométrico para cuantificar la inhibición de lesiones ateroscleróticas aceleradas y formación de neointima. Se observa una reducción significativa en la formación de media y neointima en el grupo de control positivo tratado con dexametasona y ambos grupos tratados con la sustancia de ensayo en comparación con el grupo de control tratado con NaCl al 0,9 %. Esto se refleja en el aumento del tamaño del lumen en ejemplos de segmentos de vasos teñidos con HPS en grupos tratados con inhibidor de SSAO cuando se compara con un grupo de control. La integridad vascular no se ve afectada.

Estos estudios muestran que la dosificación sistémica con inhibidores de SSAO da como resultado menos engrosamiento neointimo (fibrosis neointima) en el modelo de manguito en ratones de Leiden ApoE 3 cuando se compara con un grupo tratado con control.

25 Ejemplo de ensayo 5. Fibrosis hepática

Los ratones con una dieta deficiente en metionina colina (MCD) desarrollan esteatosis profunda (hígado graso) con inflamación a las 6-8 semanas y posterior fibrosis. Este es un modelo aceptado de NASH (esteatohepatitis no alcohólica) y de ese modo se puede usar para estudiar el efecto de una sustancia de ensayo en la reducción de características de la NASH tales como la inflamación y fibrosis hepática (contenido de colágeno y tejido conectivo).

30 Los ratones C57Bl/6 que contienen un gen AOC3 humano en lugar del gen AOC3 de ratón nativo (un ratón constitución genética de hAOC3) se preparan sustituyendo el gen AOC3 de ratón con el gen AOC3 humano usando tecnología de orientación genética mediante recombinación homóloga en células madre embrionarias que a continuación se inyectan en ratones quiméricos que generan blastocistos a partir de los que se pueden obtener ratones transgénicos homocigotos con supresión genética de hAOC3 mediante cría y selección de ratones que contienen el transgén hAOC3

35 Dos grupos de 4 a 8 ratones C57Bl/6 hAOC3 se alimentan cada uno con una dieta MCD durante 6 semanas. Un grupo recibe la sustancia de ensayo a intervalos de dosificación apropiados y a través de una ruta apropiada y el otro solo recibe vehículo. Después de seis semanas, los ratones se sacrifican y el contenido de colágeno y de tejido conectivo de los hígados de los dos grupos se puede evaluar y comparar mediante tinción de Van Gieson y cuantificación del grado de tinción en los dos grupos. El grado de inflamación en los hígados de los dos grupos se puede evaluar y comparar mediante la tinción de secciones de hígado con tinción de H y E haciendo el recuento de los focos inflamatorios por vía microscópica. En todos los estudios se usan ensayos estadísticos apropiados para determinar diferencias significativas entre los grupos tratados y de vehículo. Las diferencias se consideran significativas a *P < 0,05.

45 Se puede mostrar una reducción de la fibrosis e inflamación, como se pone en evidencia mediante las reducciones estadísticamente significativas de la puntuación en comparación con los controles.

Ejemplo de ensayo 6. Inhibición de artritis inducida por colágena en ratón

La artritis inducida por colágeno (CIA) de ratón es un modelo usado frecuente tanto para el estudio de los mecanismos básicos de la artritis autoinmune como para evaluar la eficacia de los agentes antiartríticos potenciales.

50 El estudio se realiza con grupos de 14 ratones para obtener resultados estadísticamente válidos. Los ratones DBA/1 se hacen adicionalmente transgénicos con VAP-1 humano. Los ratones de este tipo se pueden preparar cruzando ratones con sustitución genética de AOC3 humano (hAOC3), en que el gen AOC3 de ratón nativo se ha reemplazado por un gen AOC3 humano, con ratones DBA/1 y seleccionando la progenie de hAOC3 DBA/1 que contiene el gen de sustitución genética de hAOC3 en un fondo de DBA/1.

55 Para la inducción de artritis, los ratones hAOC3 DBA/1 (macho, con 10-12 semanas de edad, peso aproximado de 25 g, descrito por ejemplo en el documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.624.202) se inmunizan con

- colágeno bovino de tipo II (100 µg) emulsionado en adyuvante completo de Freund mediante cuatro Inyecciones subcutáneas en el lomo. En el día 21, se hace un refuerzo a los animales con una inyección i.p. de 100 µg de colágeno de tipo II diluido en PBS. Esta cepa es altamente susceptible a CIA inducida con colágeno bovino de tipo II. Después de la segunda inmunización, la poliartritis comienza a desarrollarse en 1 a 2 semanas, con una incidencia de enfermedad de aproximadamente un 80 % en el día 38 (Joosten *et al.*, J. Immunol. 159: 4094-4102. 1997). El desarrollo de artritis se puntúa a partir del día 21 en adelante. Los animales se tratan durante 2,5 semanas comenzando después del segundo refuerzo pero antes de la aparición de artritis (día 23). La medicación intraperitoneal con los presentes compuestos (10 mg kg⁻¹ - 1 dos veces al día) se inicia en el día 23 y continúa hasta el día 37.
- 5
- 10 Se detecta una reducción de la puntuación acumulativa ($p < 0,05$ con el ensayo de Dunn después del ensayo de Kruskal-Wallis).

Ejemplo de ensayo 7. Encefalitis autoinmune experimental

- La encefalomiелitis autoinmune experimental con recaídas y remisiones (EAE) es un modelo de esclerosis múltiple (EM) de uso común. Se induce en ratones SJL/J mediante inmunización con el péptido 139-151 de proteína proteolipídica de mielina (PLP 139-151) en adyuvante completo de Freund (CFA). Los ratones SJL/J se hacen transgénicos adicionalmente con VAP-1 humano. Los ratones de este tipo se pueden preparar cruzando ratones con sustitución genética de AOC3 humano (hAOC3), en que el gen AOC3 de ratón nativo se ha reemplazado por un gen AOC3 humano, con ratones SJL/J y seleccionando la progenie de hAOC3 SJL/J que contiene el gen de sustitución genética de hAOC3 en un fondo de SJL/J.
- 15
- 20 Esta inmunización induce una respuesta inmunitaria mediada por células que se dirige a la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC) dando como resultado una parálisis que se produce 10-12 días más tarde. La mayoría de los ratones se recuperan del ataque inicial de la enfermedad en 5-7 días, pero a continuación continúan desarrollando una o más recaídas de la parálisis. Se cree que las recaídas están causadas por la activación de la inmunidad mediada por células con respecto al nuevos epítomos de péptidos de mielina, un proceso denominado propagación de epítomo. Este modelo tiene muchas características en común con la esclerosis múltiple que incluyen:
- 25
- (1) activación policlonal de linfocitos T específicos de péptido de mielina, (2) curso de la enfermedad con recaídas y remisiones mediado por la propagación de epítomo, (3) participación de citoquinas proinflamatorias en la patogénesis de la enfermedad tal es como TNF- α , IFN- γ , IL-2, e IL-17, (4) degeneración neuronal, (5) y sensibilidad a la supresión por agentes modificadores de la enfermedad EM comercializados.
- 30
- Para inducir EAE, se prepara una emulsión mezclando volúmenes iguales de solución de péptido PLP 139-151 (1,5 mg/ml en PBS) con adyuvante completo de Freund (CFA) que contiene 2 mg/ml de la cepa H37RA (MTB) de *Mycobacterium tuberculosis* muerta por vía térmica. El adyuvante completo de Freund se prepara disolviendo MTB en un adyuvante de Freund incompleto de modo que se alcanza una concentración de 2 mg/ml.
- 35
- Para la emulsión de MTB y el péptido PLP 139-151, se preparan tres lotes de 5 ml que contienen 2,5 ml de CFA y 2,5 ml de la solución de péptido PLP 139-151. La mezcla se combina en hielo durante 15-20 min en lotes de 5 ml usando un instrumento de dispersión Ultra-Turrax T25 (IKA-Labortechnik, 17 000 rpm). La emulsión se aspira en jeringas de 1 ml antes de la inyección.
- 40
- Los ratones SJL/J hembra que contienen un gen AOC3 humano en lugar del gen AOC3 de ratón nativo (un ratón con sustitución genética de hAOC3) se anestesia por inhalación con isoflurano antes de rasurar sus patas traseras. Cada ratón se inyecta por vía subcutánea en 4 sitios equidistantes a través del costado trasero con 50 µl de la emulsión de PLP 139-151/CFA (200 µl en total). Los ratones se observan diariamente su peso se registra. Por lo general, los primeros signos clínicos de EAE se hicieron evidentes entre los 10-12 días después de la inmunización. La mayoría de los ratones se recuperan del ataque inicial de la enfermedad en 5-7 días, pero a continuación continúan desarrollando una o más recaídas de la parálisis. La gravedad de EAE se evalúa cada día durante 40 días usando un régimen de puntuación bien establecido (Bebo *et al.*, 2001, J. Immunol. 166 (3): 2080-2089).
- 45
- Todas las soluciones de dosificación se administran por vía oral o mediante inyección subcutánea los días 0-15. La dosis de los artículos de ensayo es de 5 a 80 mg/kg y el volumen de la dosis es 10 ml/kg (oral) o 20 ml/kg (s.c.).
- Los síntomas clínicos de encefalomiелitis se suprimen con los presentes inhibidores de SSAO. La evaluación se basa principalmente en los valores de puntuación de discapacidad y de peso corporal. Cuando sea apropiado, el análisis de los datos con ANOVA bidireccional con análisis de Tukey se aplica para determinar la significancia de los efectos del tratamiento.
- 50

Ejemplo de ensayo 8. Inflamación pulmonar inducida por LPS

- El modelo de Inflamación Pulmonar Aguda Inducida por Lipopolisacárido (LPS) y los Recuentos Celulares de Lavado Broncoalveolar (BAL) resultante como se describe por ejemplo en Yu *et al.*, 2006, Am. J. Pathol. 168: 718-726 se usan para demostrar una actividad terapéutica de los presentes inhibidores de SSAO.
- 55

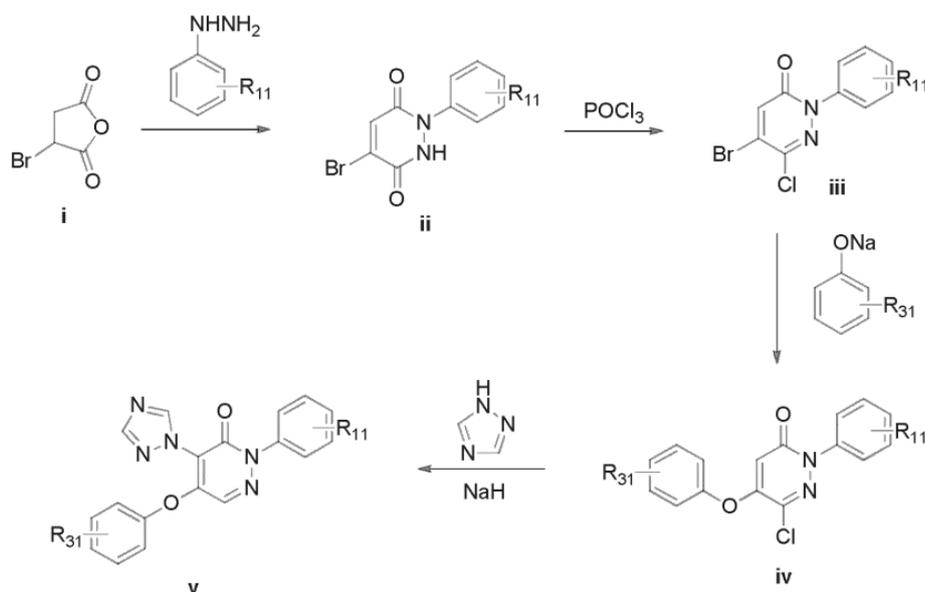
Los ratones transgénicos mTIEVAP-1 preparados como se describe en el Ejemplo 1 o ratones que contienen un gen AOC3 humano en lugar del gen AOC3 de ratón nativo (un ratón con sustitución genética de hAOC3 preparado como se describió anteriormente) se anestesia con halotano. Los ratones se administran con 50 μ l de LPS (2 μ g/animal) a través de la nariz con una micropipeta. Se sabe que dicha dosis produce una acumulación máxima de neutrófilos en el espacio alveolar. Los animales de control solo reciben vehículo. Los ratones se sacrifican 24 horas después de la instilación de LPS. El BAL se obtiene usando lavados posteriores de 1 ml de solución salina. Las alícuotas recuperadas se centrifugan y los recuentos celulares totales se miden, las alícuotas combinadas se volverá suspender en solución salina tamponada con fosfato (PBS) con un hematocitómetro de rejilla. Las tinciones de Diff-Quick también se usan para el examen microscópico de las células de BAL. La primera alícuota sin células de fluido de se usa para análisis bioquímicos.

Los inhibidores de SSAO reducen de forma significativa el aumento inducido por LPS en los recuentos celulares de BAL y en los niveles de TNF- α en el fluido de BAL.

Procedimientos generales

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de Fórmula (I) o (I').

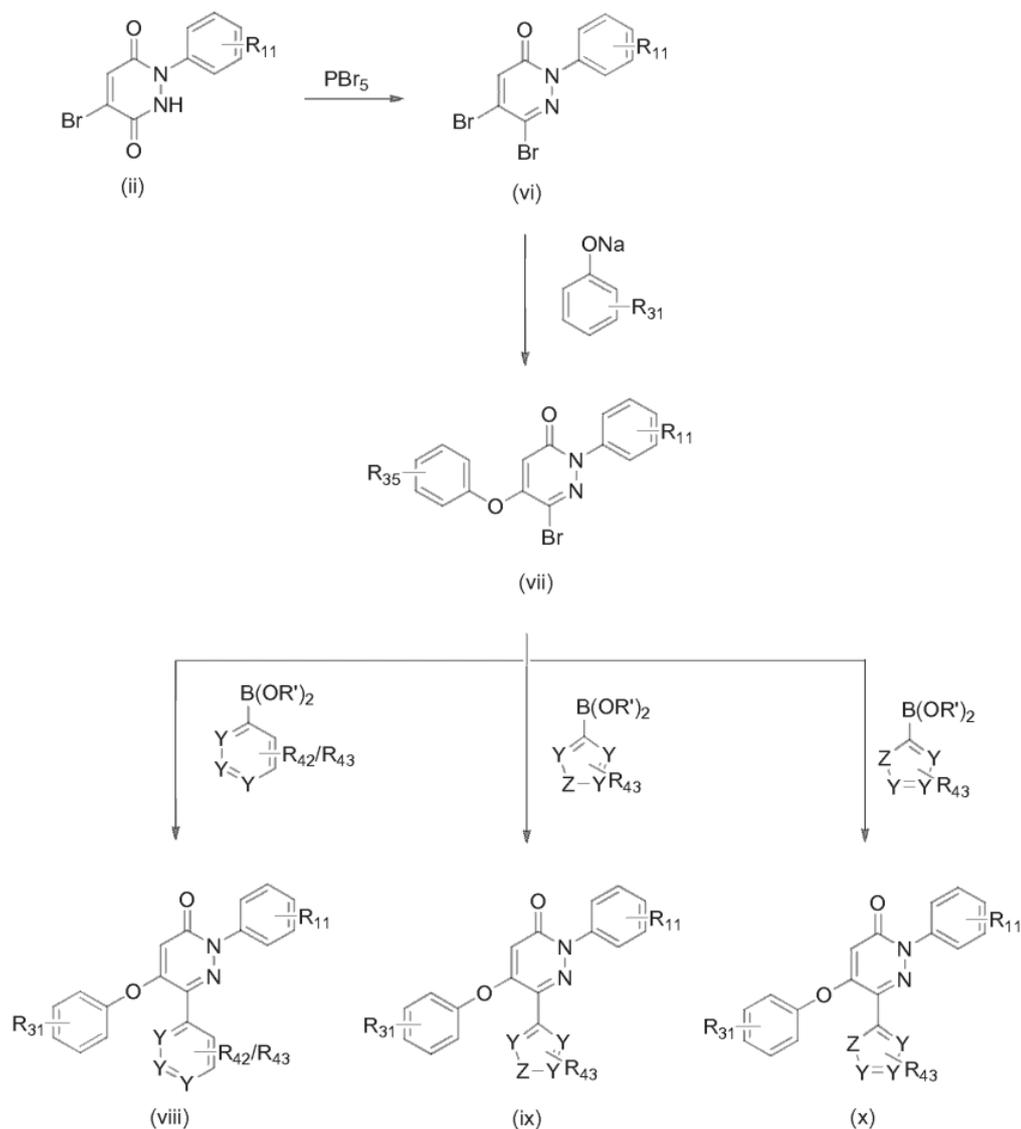
15 Procedimiento general 1. Síntesis de la estructura general (v)



en donde R₁₁ es como se definió anteriormente o H y R₃₁ es como se definió anteriormente o H.

Las 1-aryl-4-bromo-1-phenylpyridazin-3,6(1H,2H)-dionas (ii) se prepararon a partir de las correspondientes arilhidrazinas y anhídrido bromomaleico (i) (Meier, K.; Ringier, B. H.; Druey, J. *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 523). El intercambio bromo \rightarrow ariloxi se consiguió usando los correspondientes fenolatos (Balonak, S.; Ostrowicz, A. *Polish J. Chem.* **1990**, *64*, 741) para producir iv a partir de iii. El intento de intercambio del sustituyente 6-cloro de iv con 1H-1,2,4-triazol en presencia de NaH tuvo lugar a través de una reacción de trasposición para formar los derivados 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-sustituidos (v).

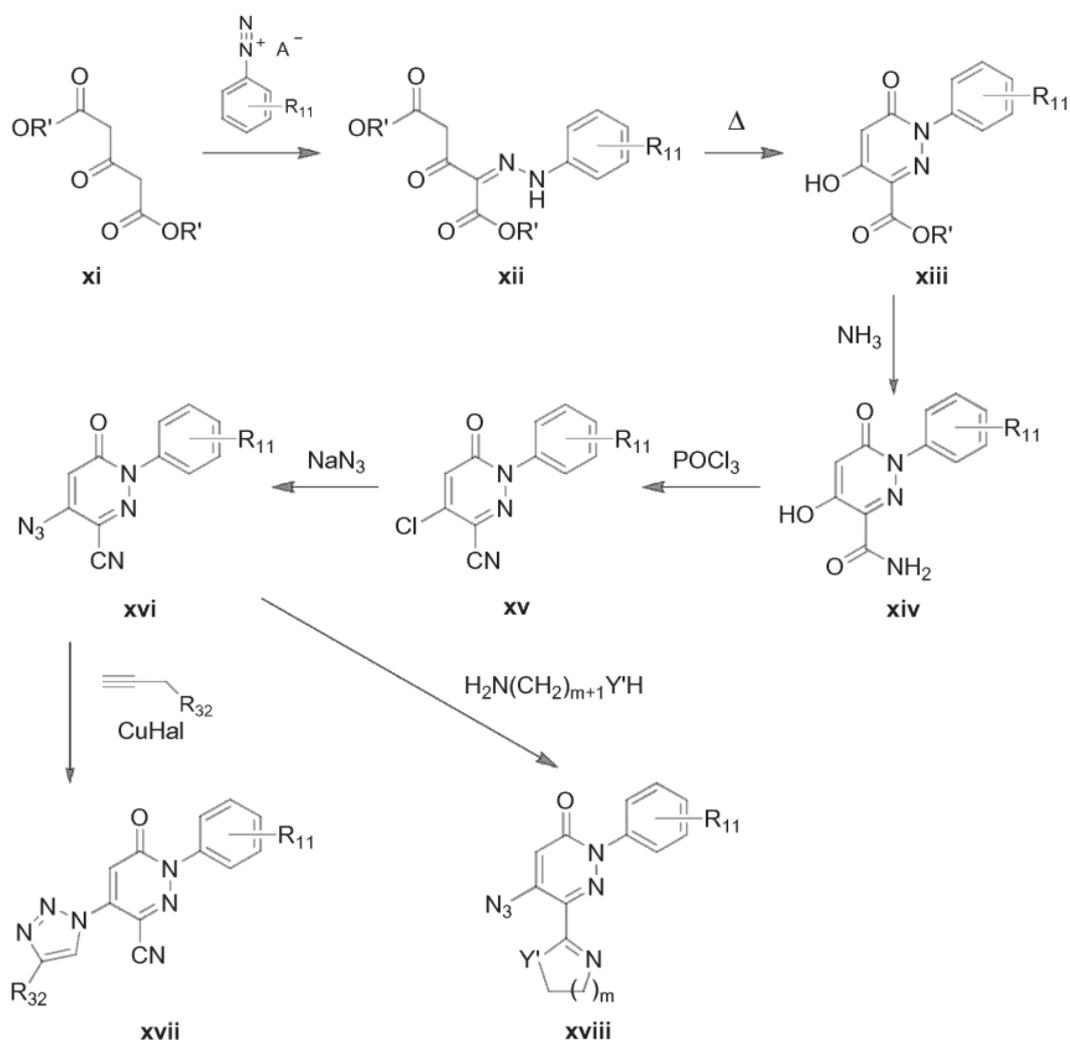
Procedimiento general 2. Síntesis de las estructuras generales (viii), (ix), y (x)



en donde R_{11} , R_{31} , R_{42} y R_{43} son independientemente como se definieron anteriormente o H y cada Y es independientemente CH o N; y Z es O, S, NH o NR_{43} .

- 5 Las 2-aryl-5,6-dibromopiridazin-3(2H)-onas (vi) se prepararon partiendo de anhídrido bromomaleico (i) a través de ii (Meier, K.; Ringier, B. H.; Druey, J. *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 523). La reacción de sustitución de vi con fenolatos tuvo lugar regioselectivamente dando como resultado los derivados 5-ariloxy-sustituidos (vii). En las reacciones de Suzuki de vii con diversos derivados de ácido aril y heteroaril borónico (Collot, V.; Dallemagne, P.; Bovy, P.R.; Rault S. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6917) se obtuvieron las piridazinonas 6-aril y 6-heteroaril-sustituidas (viii-x).

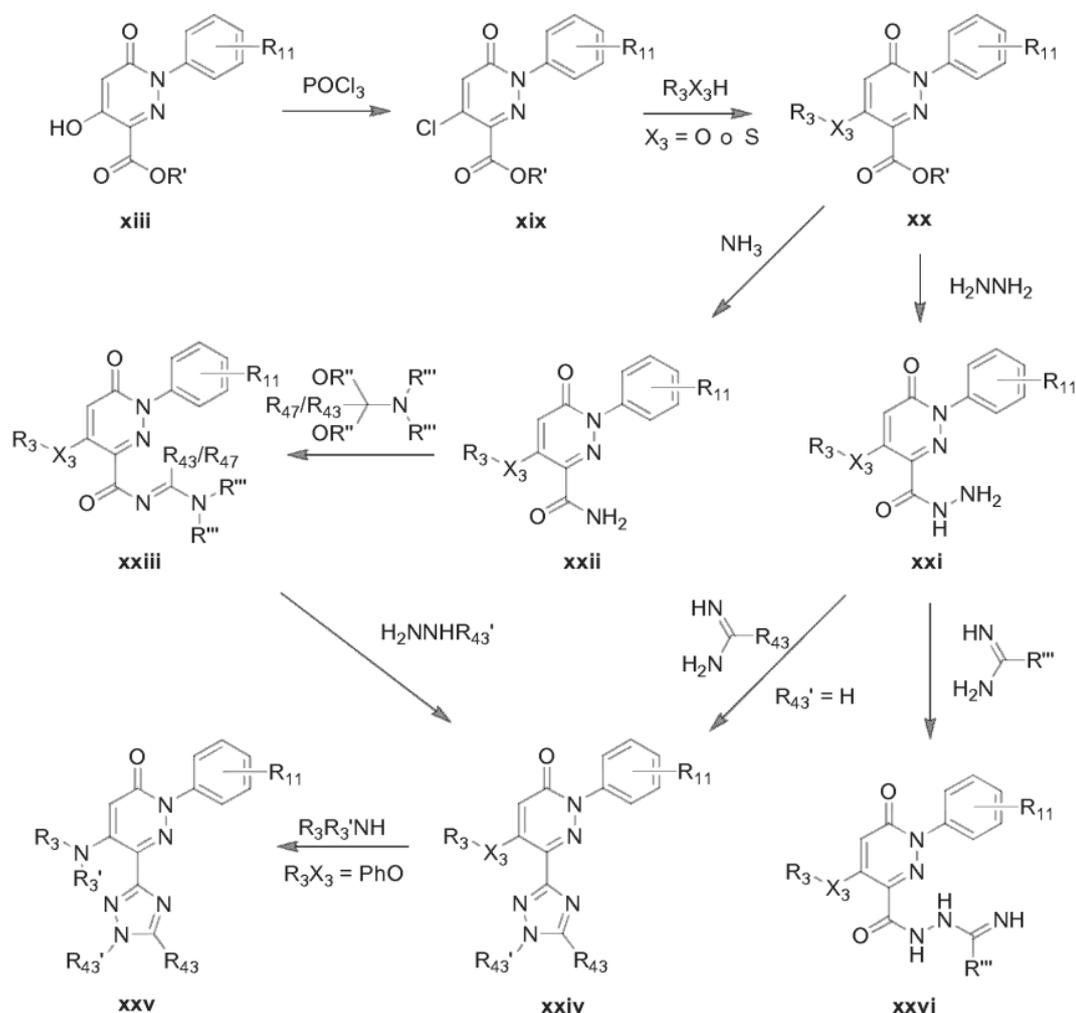
Procedimiento general 3. Síntesis de las estructuras generales xiii-xviii



en donde R₁₁ es como se definió anteriormente o H, Y' es NH o CH₂, Hal es halógeno, m es 1 o 2, y R' es alquilo y A es cualquier anión.

- 5 Los 1-aryl-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilatos de alquilo (**xiii**) se prepararon en dos etapas a través de **xii** partiendo de acetonadicarboxilatos de dialquilo (**xi**) (Schober, B. D.; Megyeri, G.; Kappe, T. J. *Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 169). Las transformaciones convencionales del OH enólico de y las funciones amida carboxílica de **xiv** a través de **xv** condujeron a los azido nitrilos **xvi**. La reacción clic de **xvi** con alquinos dio como resultado las piridazinonas (1H-1,2,3-triazol-1-il)-sustituidas (**xvii**), mientras que las condensaciones del grupo ciano con diversos compuestos 1,2- y 1,3-difuncionales condujo a los derivados de piridazinona que portan una unidad 1,3-heterocíclica en la posición 6 (**xviii**).
- 10

Procedimiento general 4. Síntesis de las estructuras generales xx-xxvi

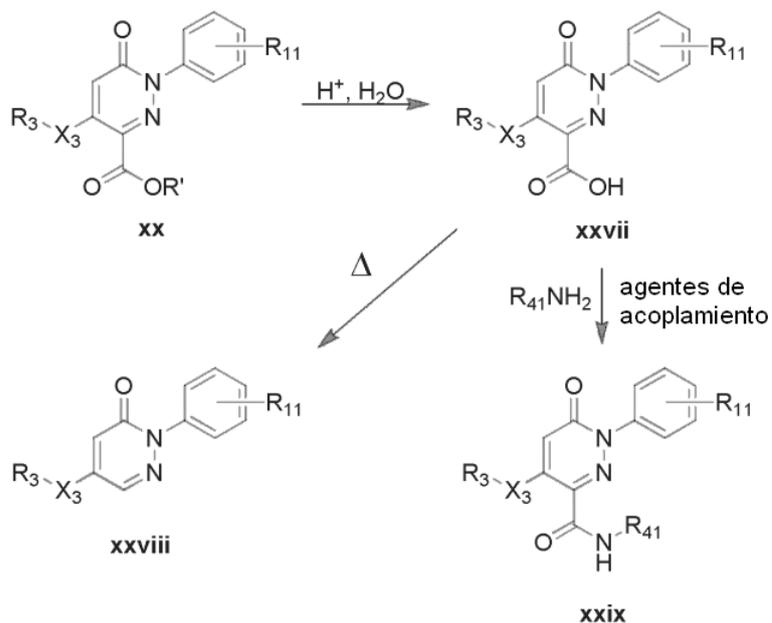


en donde R_{11} es como se definió anteriormente o H, $R_{43} = R_{43}'$ son independientemente como se definieron anteriormente o H, y R_3 , X_3 , R_{47} , R_{32} y R_{33} son como se definieron anteriormente y cada R' , R'' y R''' es independientemente alquilo.

5
 10
 15

Los 1-aril-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilatos de alquilo (**xix**) se obtuvieron a partir de **xiii** de acuerdo con el método de la bibliografía (Schober, B. D.; Megyeri, G.; Kappe, T. J. *Heterocyclic Chem.* **1990**, 27, 471). Las sustituciones de los sustituyentes 4-cloro se consiguieron usando los correspondientes fenolatos (Dajka-Halász, B. *et al. Tetrahedron* **2004**, 60, 2283), o derivados de alcohol, tiofenol, tiol, amina o anilina, respectivamente (Marlow, A. L. *et al. Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º US 2005/0256123*; Marlow, A. L. *et al. Publicación Internacional PCT n.º WO 2007/044084*) para dar **xx**. Las carbohidrazidas **xxi** y las carboxamidas **xxii** se prepararon usando transformaciones convencionales. Las reacciones de **xxii** con dialquil acetales de amida proporcionaron las acilamidinas **xxiii** que se convirtieron en los correspondientes derivados de 1,2,4-triazol **xxiv** con hidrazinas (Lin, Y.; Lang, Jr., S. A.; Lovell, M. F.; Perkinson, N. A. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4160). En las reacciones de **xxi** con amidinas, se formaron las hidrazida sustituida (**xxvi**) o los derivados de 1,2,4-triazol (**xxiv**), dependiendo de las condiciones de reacción (Fukui, K.; Kakeya, N.; Taguchi, M. *Patente de Estados Unidos n.º 4.578.479*). Los 5-fenoxi derivados **xxiv** ($R^3X = PhO$) se sometieron a reacciones de sustitución convenientes con diversas aminas para formar los compuestos **xxv**.

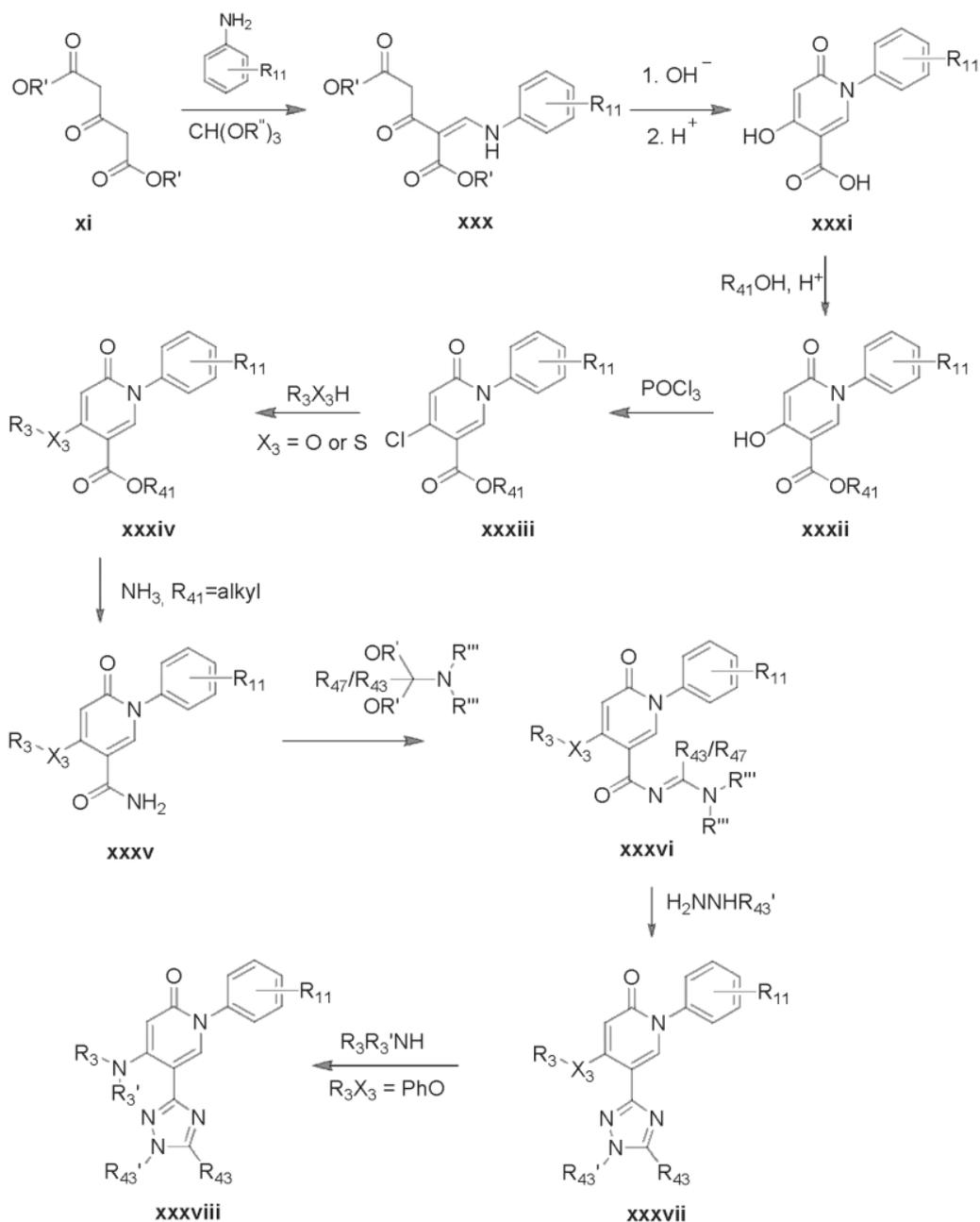
Procedimiento general 5. Síntesis de las estructuras generales xxvii-xxix



en donde R₁₁ es como se definió anteriormente o H y R₃, X₃ y R₄₁ son como se definieron anteriormente y R' es alquilo.

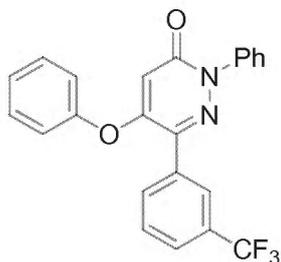
- 5 La hidrólisis de la función éster de **xx** dio los correspondientes derivados de ácido carboxílico (**xxvii**), las descarboxilaciones de los cuales dieron como resultado las piridazinonas 6-no sustituidas (**xxviii**). Los acoplamientos de **xxvii** con diversas aminas dieron las carboxamidas **xxix**.

Procedimiento general 6. Síntesis de estructura general



en donde R_{11} y $\text{R}_{43}' = \text{R}_{43}$ son independientemente como se definieron anteriormente o H, X_3 , R_3 , R_3' , R_{41} , y R_{47} son como se definieron anteriormente, y cada R' , R'' , y R''' es independientemente alquilo.

- 5 La preparación de los ácidos 1-aryl-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílicos (**xxxii**) se consiguió partiendo de 3-oxo-2-[(arilamino)milén]glutaratos de dialquilo (**xxx**) (Wolfbeis, O.S. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 3471) usando las condiciones de reacción aplicadas para la síntesis de los correspondientes aza-análogos de ácidos piridzinacarboxílicos (Schober, B. D.; Megyeri, G.; Kappe, T. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 169). Las esterificaciones de **xxxii** dieron como resultado **xxxiii**. En las transformaciones adicionales de **xxxiii** hacia los compuestos **xxxiv-xxxviii**, se aplicaron los procedimientos de preparación de los correspondientes análogos de piridzina (véase el Esquema 4).

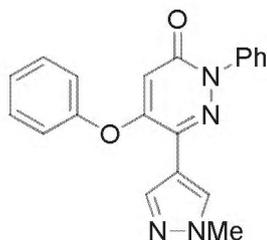
Ejemplo 1. Síntesis de 5-fenoxi-2-fenil-6-[(3-trifluorometil)fenil]piridazin-3(2H)-ona (compuesto 21)

5 *Etapa A.* Preparación de 6-bromo-5-fenoxi-2-fenilpiridazin-3(2H)-ona: se disolvieron 5,6-dibromo-2-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Meier, K.; Ringier, B. H.; Druey, J. *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 523) (6,01 g, 18,2 mmol) y fenolato sódico (3,25 g, 19,1 mmol) en MeCN seco (280 ml) y la solución se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Después de la evaporación, el producto en bruto se disolvió en CHCl₃ (400 ml), y se extrajo con solución saturada de NaHCO₃ (200 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : EtOAc = 4 : 1) para dar como resultado el compuesto del título (5,05 g, 81 %).

10 *Etapa B.* Preparación de 5-fenoxi-2-fenil-6-[(3-trifluorometil)fenil]piridazin-3(2H)-ona: a una mezcla en agitación de 6-bromo-5-fenoxi-2-fenilpiridazin-3(2H)-ona (207 mg, 0,60 mmol), Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0,03 mmol) y DME desgasificado (9 ml), se añadieron ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (137 mg, 0,72 mmol) y posteriormente, una solución de NaHCO₃ (102 mg, 1,2 mmol) en H₂O (2,1 ml). La mezcla de reacción se calentó con agitación vigorosa en atmósfera de Ar a 80 °C durante 12 h. La mezcla se evaporó a continuación a presión reducida y el residuo se purificó por
15 cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : EtOAc = 2 : 1) para producir el compuesto deseado en forma de un sólido cristalino de color blanco (210 mg, 86 %). Pf 146-148 °C, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,18 (s, 1H, H-4), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,32-7,43 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 4H), 7,60 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,72 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,16 (s, 1H) ppm.

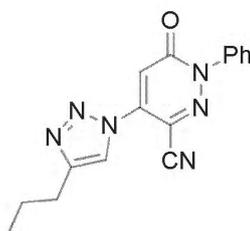
Ejemplo 2. Síntesis de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fenoxi-2-fenilpiridazin-3(2H)-ona (compuesto 17)

20



A una mezcla en agitación de 6-bromo-5-fenoxi-2-fenilpiridazin-3(2H)-ona (véase el Ejemplo 2) (207 mg, 0,60 mmol), Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0,03 mmol) y DME desgasificado (9 ml), se añadieron éster de pinacol del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (150 mg, 0,72 mmol) y posteriormente, una solución de NaHCO₃ (102 mg, 1,2 mmol) en H₂O (2,1 ml). La mezcla de reacción se calentó con agitación vigorosa en atmósfera de Ar a 80 °C durante 12 h. La mezcla se evaporó a continuación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice
25 (n-hexano : EtOAc = 1 : 1) para producir el compuesto deseado en forma de un sólido cristalino de color blanco (61 mg, 29 %). Pf 195-197 °C, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,10 (s, 1H, H-4), 7,20 (d, 2H, J = 7,6 Hz, C₆H₅), 7,33-7,55 (m, 6H, 2 x C₆H₅), 7,64 (d, 2H, J = 7,6 Hz, C₆H₅), 8,03 (s, 1H, NCH), 8,11 (s, 1H, NCH) ppm.

30 **Ejemplo 3. Síntesis de 6-oxo-1-fenil-4-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,6-dihidropiridazina-3-carbonitrilo (compuesto 32)**



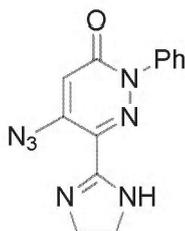
Etapa A. Preparación de 4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida: se disolvió 4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (Schober, B. D.; Megyeri, G.; Kappe, T.J. *Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 169) (2,00 g, 8,1 mmol) en solución al 25 % de NH₃ metanólico (25 ml) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación, el sólido formado se retiró por filtración, se lavó con Et₂O y se secó para dar un sólido de color blanco-amarillo (1,60 g, 85 %).

Etapa B. Preparación de 4-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carbonitrilo: a 4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida (500 mg, 2,16 mmol) se añadió POCl₃ (5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. A continuación, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : EtOAc = 3 : 1) para dar un sólido de color blanco (190 mg, 38 %).

Etapa C. Preparación de 4-azido-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carbonitrilo: a una solución de 4-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carbonitrilo (120 mg, 0,52 mmol) en DMF (5 ml), se añadió NaN₃ (101 mg, 1,55 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla se vertió en H₂O (25 ml) y el precipitado formado se recogió por filtración para dar un sólido de color blanco (101 mg, 82 %).

Etapa D. Preparación de 6-oxo-1-fenil-4-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,6-dihidropiridazina-3-carbonitrilo: a una solución de 4-azido-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carbonitrilo (300 mg, 1,26 mmol) en MeCN (5 ml) se añadieron 1-pentino (86 mg, 1,26 mmol) y CuI (50 mg) y a continuación la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo. Después de 4 h la mezcla se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : EtOAc = 2 : 1) para dar un sólido de color blanco amarillento (312 mg, 81 %). Pf 192-195 °C, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃), 1,67-1,76 (m, 2H, CH₂), 2,70-2,78 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₂), 7,52-7,64 (m, 5H, C₆H₅), 7,69 (s, 1H, H-5), 8,67 (s, 1H, CH-triazol) ppm.

Ejemplo 4. 5-Azido-6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-fenilpiridazin-3(2H)-ona (compuesto 47, no es parte de la invención)



A una solución de 4-azido-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carbonitrilo (véase el Ejemplo 4) se añadieron (200 mg, 0,84 mmol) en tolueno (10 ml), etilendiamina (50 mg, 0,84 mmol) y pTsOH (145 mg, 0,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y a continuación se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : EtOAc = 1 : 4) para dar un sólido de color blanco amarillento (78 mg, 33 %). Pf 238-240 °C, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,28-3,36 (m, 2H, CH₂), 3,83-3,95 (m, 2H, CH₂), 5,76 (s, 1H, CH), 6,89 (s, 1H, N-H), 7,38-7,43 (m, 1H, C₆H₅), 7,48-7,53 (m, 2H, C₆H₅), 7,61-7,67 (m, 2H, C₆H₅) ppm.

Ejemplo 5. Síntesis de N,N-dimetil-N'-[(6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)carbonil]formamidina (compuesto 23)

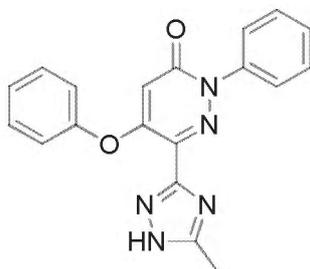


Etapa A. Preparación de 6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo: una mezcla de 4-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (Schober, B. D.; Megyeri, G.; Kappe, T. J. *Heterocyclic Chem.* **1990**, 27, 471) (8,06 g, 30,4 mmol), trihidrato de fenolato sódico (5,18 g, 30,4 mmol) y DMF (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con NaOH frío al 3 % (2 x 100 ml) y con agua fría (2 x 100 ml) y a continuación se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío. Se añadió Et₂O (50 ml) al residuo sólido y el producto cristalino de color beige (7,05 g, 72 %) se retiró por filtración y se lavó con Et₂O (50 ml).

Etapa B. Preparación de 6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida: a una solución de 6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (10,00 g, 31 mmol) en MeOH (100 ml), se añadió solución fría al 25 % de amoniaco metanólico (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y a continuación el amoniaco se retiró a temperatura ambiente al vacío. El disolvente se evaporó a continuación a 40-50 °C al vacío y el residuo sólido se disolvió en EtOAc (50 ml). Se produjo la precipitación de un producto cristalino de color beige cuando se añadió Et₂O (150 ml) a la solución. Los cristales (7,25 g, 76 %) se retiraron por filtración y se lavaron con Et₂O (30 ml).

Etapa C. Preparación de N,N-dimetil-N'-[(6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)carbonil]formamidina: una mezcla de 6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida (1,45 g, 4,7 mmol) y dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (2,50 g, 21 mmol) se agitó a 90 °C durante 15 min. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió Et₂O (30 ml) y el producto cristalino se filtró y se lavó con Et₂O (2 x 20 ml) para producir cristales de color beige (1,44 g, 84 %). Pf 175-176 °C, RMN ¹H (400 MHz, (CDCl₃) δ 3,22 (s, 3H, NCH₃), 3,24 (s, 3H, NCH₃), 6,13 (s, 1H, H-5), 7,18-7,24 (m, 2H, C₆H₅), 7,29-7,36 (m, 1H, C₆H₅), 7,37-7,43 (m, 1H, C₆H₅), 7,45-7,52 (m, 4H, C₆H₅), 7,60-7,66 (m, 2H, C₆H₅), 8,71 (s, 1H, N=CH) ppm.

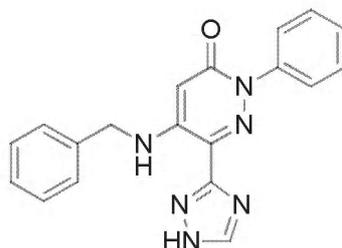
Ejemplo 6. Síntesis de 5-fenoxi-2-fenil-6-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona (compuesto 51)



Etapa A. Preparación de N,N-dimetil-N'-[(6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)carbonil]acetamidina: una mezcla de 6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida (véase el Ejemplo 6) (0,60 g, 1,95 mmol), dimetil acetal de N,N-dimetilacetamida (1,80 g, 13,5 mmol) y tolueno (5 ml) se agitó a 50 °C durante 45 min. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió Et₂O (30 ml) y el producto cristalino se filtró y se lavó con Et₂O (2 x 20 ml) para producir cristales de color beige (0,58 g, 79 %).

Etapa B. Preparación de 5-fenoxi-2-fenil-6-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona: una mezcla de hidrato de hidrazina (82 mg, 1,6 mmol), ácido acético glacial (2,3 g) y N,N-dimetil-N'-[(6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)carbonil]acetamidina (557 mg, 1,5 mmol) se agitó a 90 °C durante 1,5 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió Et₂O (20 ml) el sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con Et₂O (2 x 20 ml). El producto en bruto se recristalizó en una mezcla de EtOAc y n-hexano para producir el compuesto del título en forma de cristales de color beige (395 mg, 77 %). Pf 245-247 °C, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,41 (s, 3H, CH₃), 5,88 (s, 1H, H-5), 7,26-7,60 (m, 10H, 2 x C₆H₅) ppm.

Ejemplo 7. Síntesis de 5-bencilamino-2-fenil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona (compuesto 42)

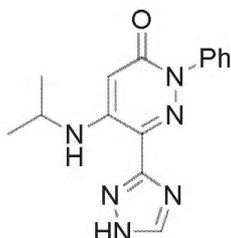


Etapa A. Preparación de 5-fenoxi-2-fenil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona: una mezcla de hidrato de hidrazina (246 mg, 4,9 mmol), AcOH (6,5 ml) y N,N-dimetil-N'-[(6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)carbonil]formamidina (véase el Ejemplo 6) (1628 mg, 4,5 mmol) se agitó a 90 °C durante 1,5 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió Et₂O (30 ml) y el sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con Et₂O (2 x 25 ml) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un producto cristalino de color beige (1240 mg, 83 %).

Etapa B. 5-Bencilamino-2-fenil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona: una mezcla de 5-fenoxi-2-fenil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona (100 mg, 0,3 mmol) y bencilamina (200 mg, 1,9 mmol) se agitó a 200 °C durante 30 min en atmósfera de N₂. La mezcla aceitosa se enfrió a temperatura ambiente, y se cristalizó por tratamiento con Et₂O (20 ml). El producto sólido se retiró por filtración, se lavó con Et₂O (2 x 20 ml) y se disolvió en EtOAc (100 ml).

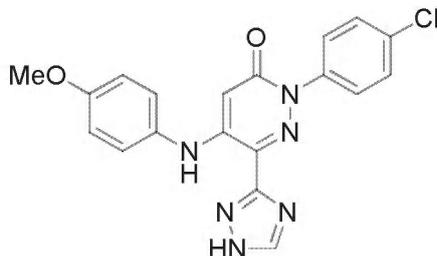
La solución se lavó sucesivamente con AcOH acuoso al 5 % (3 x 30 ml) y agua (3 x 30 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto en bruto se recristalizó en una mezcla de iPr₂O y EtOAc para producir el compuesto del título en forma de una sustancia cristalina de color blanco (78 mg, 75 %). Pf 192-193 °C, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,54 (d, 2H, J = 5,6 Hz, CH₂), 5,80 (s, 1H, H-5), 7,28-7,72 (m, 10H, 2 x C₆H₅), 8,24 (s a, 1H) 8,86 (s a, 1H), 14,70 (s a, 1H) ppm.

Ejemplo 8. Síntesis de 5-isopropilamino-2-fenil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona (compuesto 29)



Se colocaron 5-fenoxi-2-fenil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona (véase el Ejemplo 8) (140 mg, 0,42 mmol), isopropilamina (355 mg, 6 mmol) y EtOH (4 ml) en un vial de reacción presurizado de 10 ml. La mezcla se calentó mediante irradiación de microondas a 150 °C durante 60 min. A continuación, el disolvente se retiró por evaporación y el residuo se cristalizó por tratamiento con Et₂O (15 ml). El producto en bruto se retiró por filtración y se recristalizó en una mezcla 3:2 de EtOH y Et₂O (10 ml) para producir una sustancia cristalina de color blanco (94 mg, 76 %). Pf 203-205 °C, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (d, 6H, J = 6,3 Hz, CH₃), 3,71-3,77 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 5,83 (s, 1H, H-4), 7,37-7,66 (m, 5H, C₆H₅), 8,32 (s a, 1H), 8,46 (s a, 1H) ppm.

Ejemplo 9. Síntesis de 2-(4-clorofenil)-5-[(4-metoxifenil)amino]-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona (compuesto 57)



Etapa A. Preparación de 1-(4-clorofenil)-4-[(4-metoxifenil)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo: una mezcla de 4-cloro-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (Schober, B. D.; Megyeri, G.; Kappe, T. J. *Heterocyclic Chem.* **1990**, 27, 471) (20,00 g, 0,067 mol), p-anisidina (16,66 g, 0,135 mol) y EtOH (200 ml) se calentó a reflujo durante 16 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con EtOH frío (50 ml). El producto en bruto se recristalizó en EtOH para producir cristales de color beige (23,5 g, 91 %).

Etapa B. Preparación de 1-(4-clorofenil)-4-[(4-metoxifenil)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carbohidrazida: una mezcla de 1-(4-clorofenil)-4-[(4-metoxifenil)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (20,0 g, 0,052 mol), hidrato de hidrazina (5,40 g, 0,108 mol) y EtOH (200 ml) se calentó a reflujo durante 16 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con EtOH frío (30 ml) y se secó para producir cristales de color beige (18,2 g, 91 %).

Etapa C. Preparación de 2-(4-clorofenil)-5-[(4-metoxifenil)amino]-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona: una mezcla de 1-(4-clorofenil)-4-[(4-metoxifenil)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carbohidrazida (10,0 g, 0,026 mol), acetato de formamidina (3,64 g, 0,035 mol) y n-PrOH (150 ml) se calentó a reflujo 1 h. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre Al₂O₃ neutra, usando en primer lugar EtOAc y a continuación una mezcla de CHCl₃ y MeOH (4:1) como eluyente. Las fracciones requeridas se evaporaron y el residuo se recristalizó en una mezcla de THF y MeOH para producir cristales de color beige (5,9 g, 58 %). Pf 251-252 °C, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,80 (s, 1H, H-Me), 5,87 (s, 1H, H-4), 6,95-7,84 (m, 8H, 2 x C₆H₄), 8,49 (s a, 1H, Ar-NH), 9,99 (s a, 1H, 1,2,4-triazol-H), 14,80 (s a, 1H, 1,2,4-triazol) ppm.

Ejemplo 10. Síntesis de 2-fenil-5-fenilsulfanil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona (compuesto 16)

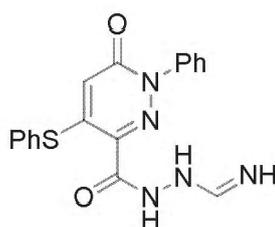
5 *Etapa A.* Preparación de 6-oxo-1-fenil-4-fenilsulfanil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo: a una solución de 4-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (Schober, B. D.; Megyeri, G.; Kappe, T. J. *Heterocyclic Chem.* **1990**, 27, 471) (1,32 g, 5 mmol) en DMF seca (15 ml), se añadieron tiofenol (0,55 g, 5 mmol) y K_2CO_3 (2,07 g, 15 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y a continuación se vertió en agua enfriada con hielo (40 ml). El producto en bruto precipitado se retiró por filtración y se recristalizó en una mezcla de EtOAc y MeOH para proporcionar una sustancia cristalina de color amarillo pálido (1,31 g, 78 %).

10 *Etapa B.* Preparación de 6-oxo-1-fenil-4-fenilsulfanil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida: en un vial de reacción presurizado de 25 ml, se agitó una mezcla de 6-oxo-1-fenil-4-fenilsulfanil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (338 mg, 1 mmol) y solución al 25 % de amoniaco metanólico (10 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo sólido se recristalizó en EtOH para producir una sustancia cristalina de color amarillo pálido (249 mg, 77 %).

15 *Etapa C.* Preparación de N,N-dimetil-N'-[(6-oxo-1-fenil-4-fenilsulfanil-1,6-dihidropiridazin-3-il)carbonil]formamidina: una mezcla de 6-oxo-1-fenil-4-fenilsulfanil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida (193 mg, 0,6 mmol) y dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h y a continuación se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó por tratamiento con Et₂O (10 ml) para producir el producto deseado en forma de una sustancia cristalina de color blanco (196 mg, 88 %).

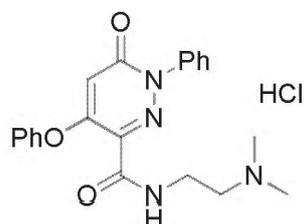
20 *Etapa D.* Preparación de 2-fenil-5-fenilsulfanil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona: a una solución de hidrato de hidrazina (30 mg, 0,6 mmol) en AcOH (1 ml), se añadió N,N-dimetil-N'-[(6-oxo-1-fenil-4-fenilsulfanil-1,6-dihidropiridazin-3-il)carbonil]formamidina (189 mg, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h, y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo oleoso se cristalizó por tratamiento con Et₂O (10 ml). El sólido se recristalizó en EtOH para proporcionar un producto cristalino de color blanco (120 mg, 70 %). Pf 245-250 °C, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,92 (s, 1H, H-4), 7,43-7,70 (m, 10H, 2 x C₆H₅), 8,78 (s, 1H, 1,2,4-triazol) ppm.

25 **Ejemplo 11. Síntesis de N²-iminometil-6-oxo-4-fenilsulfanil-1-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-carbohidrazida (compuesto 8)**

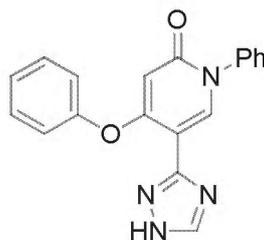


30 *Etapa A.* Preparación de 6-oxo-4-fenilsulfanil-1-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-carbohidrazida: una mezcla de 6-oxo-1-fenil-4-fenilsulfanil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (véase el Ejemplo 11) (0,51 g, 1,5 mmol), EtOH (20 ml) e hidrato de hidrazina (0,15 g, 3 mmol) se calentó a reflujo durante 6 h. El producto precipitó después de la refrigeración en forma de una sustancia cristalina de color blanco (0,39 g, 73 %).

35 *Etapa B.* Preparación de N²-iminometil-6-oxo-4-fenilsulfanil-1-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-carbohidrazida: una mezcla de acetato de formamidina (156 mg, 1,5 mmol), NaOEt (102 mg, 1,5 mmol), EtOH (20 ml) y 6-oxo-4-fenilsulfanil-1-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-carbohidrazida (310 mg, 1 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. El compuesto del título precipitó en forma de una sustancia cristalina de color blanco (277 mg, 76 %), que se retiró por filtración y se lavó con EtOH frío. Pf 236-238 °C, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,84 (s, 1H, H-6), 6,15 (s, 1H, NH), 7,05 (s, 1H, NH), 7,41-7,78 (m, 11H, 2 x C₆H₅, NH) ppm.

Ejemplo 12. Síntesis de hidrocloruro de N-[2-(dimetilamino)etil]-6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida (compuesto 4)

5 Se agitó una mezcla de ácido 6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico (véase el Ejemplo 14) (100 mg, 0,65 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (90 mg, 0,66 mmol) y 2-dimetilaminoetilamina (45 mg, 0,71 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C durante 30 min y a continuación se añadió *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (90 mg, 0,71 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante un período adicional de 20 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃: MeOH = 9 : 1). Las fracciones recogidas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (5 ml) y la solución se trató con HCl etanólico al 22 % (1 ml) y Et₂O (15 ml) para producir el producto deseado en forma de una sustancia cristalina de color blanco (226 mg, 84 %). Pf 138-141 °C, RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 2,99 (s, 6H, NCH₃), 3,44 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz, CH₂), 3,86 (t, 2H, *J* = 5,8 Hz, CH₂), 6,35 (s, 1H, H-4), 7,35 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, C₆H₅), 7,48-7,72 (m, 8H, 2 x C₆H₅) ppm.

Ejemplo 13. Síntesis de 4-fenoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1-fenilpiridin-2(1H)-ona (compuesto 34)

15 **Etapa A.** Preparación de ácido 4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico: se disolvió 3-oxo-2-[(fenilamino)metileno]glutarato de dimetilo (Wolfbeis, O. S. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3471) (10,0 g, 36 mmol) en NaOH 2 M (180 ml). La solución se filtró y se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico conc. con refrigeración en hielo y con agitación vigorosa. El producto se retiró por filtración y se lavó con agua fría (2 x 100 ml) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (8,10 g, 97 %).

25 **Etapa B.** Preparación de 4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo: una mezcla de ácido 4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (8,00 g, 34,6 mmol), MeOH (300 ml) y H₂SO₄ conc. (3 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. La solución se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y agua enfriada en hielo (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua enfriada en hielo (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto en bruto se recrystalizó en MeOH para producir el compuesto del título en forma de una sustancia cristalina de color beige (4,10 g, 48 %).

30 **Etapa C.** Preparación de 4-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo: una mezcla de 4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (4,00 g, 16,3 mmol) y POCl₃ (12 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La solución se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y agua enfriada en hielo (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua enfriada en hielo (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color beige (1,18 g, 27 %).

35 **Etapa D.** Preparación de 6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo: una mezcla de 4-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (6,10 g, 23,1 mmol), trihidrato de fenolato sódico (5,12 g, 30,1 mmol) y DMF (50 ml) se agitó a 120 °C durante 4 h. Cuando la mezcla se enfrió a temperatura ambiente se añadió agua (250 ml) y el sólido de color beige separado (3,5 g, 47 %) se retiró por filtración y se lavó con agua fría (3 x 50 ml).

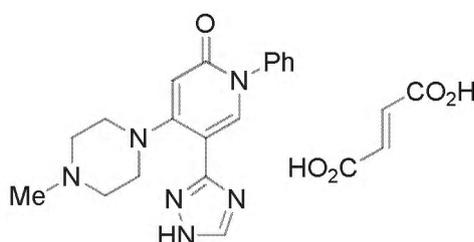
40 **Etapa E.** Preparación de 6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida: a una solución de 6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (4,00 g, 12,4 mmol) en MeOH (40 ml), se añadió solución al 25 % de amoníaco metanólico (100 ml) y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, el disolvente se evaporó y el residuo sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el producto del compuesto del título en forma de un sólido de color beige pálido.

(3,40 g, 89 %).

5 *Etapa F.* Preparación de N,N-dimetil-N'-[(6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-il)carbonil]formamidina: una mezcla de 6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (195 mg, 0,64 mmol) y dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (270 mg, 2,3 mmol) se agitó a 120 °C durante 90 min. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó por tratamiento con Et₂O (15 ml). El producto sólido se filtró y se lavó con Et₂O (2 x 10 ml) para producir el compuesto del título en forma de cristales de color beige (190 mg, 82 %).

10 *Etapa G.* Preparación de 4-fenoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1-fenilpiridin-2(1H)-ona: una mezcla de hidrato de hidrazina (29 mg, 0,58 mmol), ácido acético glacial (1,05 g) y N,N-dimetil-N'-[(6-oxo-4-fenoxi-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-il)carbonil]formamidina (190 mg, 0,53 mmol) se agitó a 90 °C durante 1,5 h. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó por tratamiento con Et₂O (15 ml). El producto sólido se retiró por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 43 %). Pf 275-276 °C, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,41 (s, 1H, H-3), 7,28-7,60 (m, 10H, 2 x C₆H₅), 8,20 (s, 1H, N-CH), 8,23 (s, 1H, N-CH) ppm.

15 **Ejemplo 14. Síntesis de hidrogenofumarato de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1-fenilpiridin-2(1H)-ona (compuesto 35)**

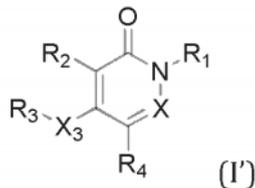


20 Una mezcla de 4-fenoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1-fenilpiridin-2(1H)-ona (véase el ejemplo 16) (100 mg, 0,6 mmol) y N-metilpiperazina (300 mg, 3 mmol) se calentó por irradiación de microondas en un vial de reacción presurizado de 10 ml a 150 °C durante 60 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se cristalizó por tratamiento con Et₂O (5 ml). Los cristales se retiraron por filtración, se lavaron con Et₂O (2 x 5 ml) y se disolvieron en EtOH (10 ml). Se añadieron una cantidad equivalente de ácido fumárico y Et₂O (25 ml) a la solución. El producto cristalino separado (55 mg, 40 %) se retiró por filtración y se lavó con Et₂O (2 x 5 ml). Pf 236-239 °C, RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 3,01 (s, 3H, CH₃), 3,17-3,33 (m, 4H, 2 x NCH₂), 3,44-3,64 (m, 4H, 2 x NCH₂), 6,26 (s, 1H, H-3), 6,79 (s, 2H, CH=CH), 7,44-7,53 (m, 2H, C₆H₅), 7,59-7,71 (m, 3H, C₆H₅), 7,97 (s, 1H, N-CH), 8,57 (s, 1H, N-CH) ppm.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de piridazinona o piridona de fórmula general (I'), o sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo,



5 en donde

X es CH o N;

R₁ es fenilo, opcionalmente sustituido con R₁₁,

en donde R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, halo-alquilo C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₆;

R₂ es H o triazolilo;

10 (i) X₃ es O o S, y

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquienilo C₂₋₆, y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido una o más veces con R₃₁, cada R₃₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, halo-alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₆; o

(ii) X₃ es NR_{3'}, y

15 R₃ y R_{3'} junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman conjuntamente un grupo seleccionado del grupo que consiste en N-metil piperazinilo, pirrolidinilo, 1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido, estando dicho 1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido con R₃₂, en donde R₃₂ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, alquilo C₁₋₆, y -CO₂(alquilo C₁₋₃); o

R_{3'} es H o alquilo C₁₋₃, y

20 R₃ se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alquienilo C₂₋₆; alquiniilo C₂₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₁₋₆; ciano-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; bencilo; piridilo; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en donde dicho N está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; R₃₃R_{33'}N-alquilenilo C₁₋₆; y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con R₃₄;

25 en donde

R₃₃ y R_{33'} son ambos alquilo C₁₋₃, o R₃₃ y R_{33'} junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S;

30 cada R₃₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en NR₃₅R_{35'}, hidroxilo y alcoxi C₁₋₆; o dos R₃₄ adyacentes junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico condensado de 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre N, O y S;

en donde R₃₅ y R_{35'} son ambos H o alquilo C₁₋₆; o R₃₅ y R_{35'} junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que comprende además opcionalmente como miembro del anillo O, S, N o NR₃₆, en donde R₃₆ es H, alquilo C₁₋₆ o benzoílo;

35 R₄ se selecciona del grupo que consiste en -CN; -C(=O)X₄R₄₁; fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con R₄₂; y un anillo heterocíclico insaturado de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre N, O y S y estando opcionalmente sustituido una o más veces con R₄₃;

en donde

40 X₄ es NH; y

R₄₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, R₄₄R_{44'}N-alquilenilo C₁₋₆, y -NHR₄₅,

en donde R₄₄ y R_{44'} son ambos H o alquilo C₁₋₆; o R₄₄ y R_{44'} junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un

anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros; y

R₄₅ es H o imino-alquilo C₁₋₆; o

X₄ y R₄₁ tomados conjuntamente forman -N=CR₄₆R₄₇, en donde

R₄₆ es H o metilo, y

5 R₄₇ es di(alquil C₁₋₃)amino;

R₄₂ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, halo-alquilo C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₆;

cada R₄₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -SH y metilo;

con la condición de que cuando X es N, R₂ es H, X₃R₃ es OH, entonces R₄ es distinto de -C(=O)NH₂; y

excluyendo 5-fenoxi-2-fenil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridazin-3(2H)-ona;

10 5-metoxi-6-(5-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)-2-fenilpiridazin-3(2H)-ona;

5-metoxi-6-(4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)-2-fenilpiridazin-3(2H)-ona;

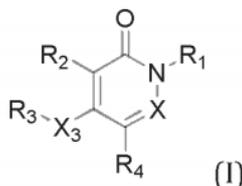
4-metoxi-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carbonitrilo;

4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carbohidrazida;

4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida; y

15 4,6-dioxo-1-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina-3-carbonitrilo.

2. Compuesto de piridazinona o piridona de fórmula general (I), o sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo,



en donde

20 X es CH o N;

R₁ es fenilo, opcionalmente sustituido con R₁₁,

en donde R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, halo-alquilo C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₆;

R₂ es H o triazolilo;

(i) X₃ es O o S, y

25 R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido una o más veces con R₃₁, cada R₃₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, halo-alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₆; o

(ii) X₃ es NR_{3'}, y

30 R₃ y R_{3'} junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman conjuntamente un grupo seleccionado del grupo que consiste en N-metil piperazinilo, pirrolidinilo, 1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido, estando dicho 1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido con R₃₂, en donde R₃₂ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, alquilo C₁₋₆, y -CO₂(alquilo C₁₋₃); o

R_{3'} es H o alquilo C₁₋₃, y

35 R₃ se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₁₋₆; ciano-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; bencilo; piridilo; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en donde dicho N está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; R₃₃R_{33'}N-alquilenilo C₁₋₆; y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido de 1 a 3

veces con R₃₄;

en donde

5 R₃₃ y R_{33'} son ambos alquilo C₁₋₃, o R₃₃ y R_{33'} junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S;

cada R₃₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en NR₃₅R_{35'}, hidroxí y alcoxi C₁₋₆; o dos R₃₄ adyacentes junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico condensado de 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre N, O y S;

10 en donde R₃₅ y R_{35'} son ambos H o alquilo C₁₋₆; o R₃₅ y R_{35'} junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que comprende además opcionalmente como miembro del anillo O, S, N o NR₃₆, en donde R₃₆ es H, alquilo C₁₋₆ o benzoílo;

15 R₄ se selecciona del grupo que consiste en -CN; -C(=O)X₄R₄₁; fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con R₄₂; y un anillo heterocíclico insaturado de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre N, O y S y estando opcionalmente sustituido una o más veces con R₄₃;

en donde

X₄ es NH; y

R₄₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, R₄₄R_{44'}N-alquilenilo C₁₋₆, y -NHR₄₅,

20 en donde R₄₄ y R_{44'} son ambos H o alquilo C₁₋₆; o R₄₄ y R_{44'} junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros; y

R₄₅ es H o imino-alquilo C₁₋₆; o

X₄ y R₄₁ tomados conjuntamente forman -N=CR₄₆R₄₇, en donde

R₄₆ es H o metilo, y

R₄₇ es di(alquil C₁₋₃)amino;

25 R₄₂ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, halo-alquilo C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₆;

cada R₄₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -SH y metilo;

para su uso como un medicamento.

3. El compuesto de piridazinona según la reivindicación 1 o el compuesto de piridazinona para uso según la reivindicación 2, en donde X es N o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

30 4. El compuesto de piridona según la reivindicación 1 o el compuesto de piridona para uso según la reivindicación 2, en donde X es CH o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

5. El compuesto de piridazinona o piridona o el compuesto de piridazinona o piridona para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R₂ es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

35 6. El compuesto de piridazinona o piridona o el compuesto de piridazinona o piridona para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R₁ es fenilo sin sustituir, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

40 7. El compuesto de piridazinona o piridona o el compuesto de piridazinona o piridona para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X₃ es O y forma junto con R₃ un grupo seleccionado del grupo que consiste en metoxi, etoxi y fenoxi, en donde dicho fenoxi está opcionalmente sustituido con R₃₁, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

8. El compuesto de piridazinona o piridona o el compuesto de piridazinona o piridona para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X₃ es NR_{3'}.

45 9. El compuesto de piridazinona o piridona o el compuesto de piridazinona o piridona para uso según la reivindicación 8, en donde NR_{3'} forma junto con R₃ un grupo seleccionado del grupo que consiste en N-metil piperazinilo, pirrolidinilo y 1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido.

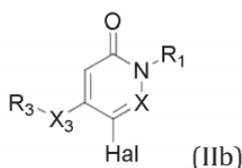
10. El compuesto de piridazinona o piridona o el compuesto de piridazinona o piridona para uso según la reivindicación 8, en donde R₃' es H, y R₃ se selecciona de un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₉, bencilo, R₃₃R₃₃'N-alquilenilo C₁₋₆, pirrolidinilo y N-metil piperidinilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.
- 5 11. El compuesto de piridazinona o piridona o el compuesto de piridazinona o piridona para uso según la reivindicación 8 en donde R₃' es H, y R₃ es fenilo opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.
12. El compuesto de piridazinona o piridona o el compuesto de piridazinona o piridona para uso según la reivindicación 11, en donde R₃₄ se selecciona del grupo que consiste en dimetilamino, metoxi, piperidinilo, N-metil piperazinilo, N-benzoil piperazinilo, y morfolinilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.
- 10 13. El compuesto de piridazinona o piridona o el compuesto de piridazinona o piridona para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R₄ es 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.
- 15 14. El compuesto de piridazinona o piridona según la reivindicación 1 o el compuesto de piridazinona o piridona para uso según la reivindicación 2, en donde dicho compuesto se selecciona de los siguientes compuestos:
- 2-(4-clorofenil)-5-fenoxi-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;
- 5-isopropilamino-2-fenil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;
- 5-ciclohexilamino-2-fenil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;
- 20 4-isopropilamino-1-fenil-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-piridin-2(1H)-ona;
- 2-(4-clorofenil)-5-[(4-metoxifenil)amino]-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;
- 2-(4-clorofenil)-5-[(3,4-metilendioxfenil)amino]-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;
- 2-(4-clorofenil)-5-[[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]amino]-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;
- 2-(4-clorofenil)-5-[[4-(N,N-dimetilamino)fenil]amino]-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;
- 25 2-(4-clorofenil)-5-[(N-metilpiperidin-4-il)amino]-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;
- 2-(4-clorofenil)-5-[[4-(4-piperazin-1-il)fenil]amino]-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-3(2H)-piridazinona;
- 1-(4-clorofenil)-4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-piridin-2(1H)-ona;
- o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.
- 30 15. Uso de un compuesto de piridazinona y/o piridona de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14 como inhibidor de SSAO/VAP-1 en un método de ensayo *in vitro*.
16. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos de piridazinona y/o piridona de fórmula (I) como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o con otros ingredientes activos.
- 35 17. El compuesto de piridazinona o piridona de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14 para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con SSAO/VAP-1, en donde la enfermedad es una enfermedad relacionada con el metabolismo de carbohidratos y las complicaciones del mismo, una enfermedad relacionada con anomalías en la diferenciación o función de los adipocitos, una enfermedad vascular, inflamación, una enfermedad causada por inflamación, o una enfermedad que causa inflamación, o un trastorno inmune, autoinmune, o una afección fibrótica.
- 40 18. El compuesto de piridazinona o piridona de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14 para uso según la reivindicación 17, en donde la enfermedad inflamatoria es una afección o enfermedad inflamatoria del tejido conectivo tal como
- 45 espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil sistémica, osteoartritis, artritis psoriática, sinovitis, vasculitis, síndrome de Sjögren, síndrome de Bechçet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, esclerosis sistémica, fascitis eosinofílica, polimiositis, dermatomiositis, polimialgia reumática, arteritis de la temporal, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, y enfermedad mixta del tejido conectivo; enfermedades y afecciones inflamatorias gastrointestinales
- 50 incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino y síndrome del intestino

irritable (colon espástico), afecciones fibróticas del hígado, inflamación de la mucosa oral (estomatitis), y estomatitis aftosa recurrente; enfermedades y afecciones inflamatorias del sistema nervioso central tales como esclerosis múltiple, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, y lesión por isquemia-reperfusión asociada a apoplejía isquémica; enfermedades y afecciones inflamatorias pulmonares incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de distrés respiratorio agudo y síndrome de distrés respiratorio en el adulto; enfermedades y afecciones inflamatorias de la piel tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, pitiriasis rosada, liquen plano y pitiriasis rubra pilaris; enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardíaca y esclerosis sistémica (esclerodermia); síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (septicemia); y enfermedades y afecciones inflamatorias y/o autoinmunes del hígado incluyendo hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, enfermedad hepática alcohólica, colangitis esclerosante, y colangitis autoinmune.

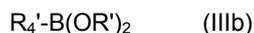
19. El compuesto de piridazinona o piridona de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14 para uso según la reivindicación 17, en donde la enfermedad relacionada con el metabolismo de carbohidratos se selecciona de diabetes, tanto de tipo I como de tipo II, y complicaciones de la misma incluyendo aterosclerosis, retinopatías vasculares, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrítico, polineuropatía, mononeuropatías, neuropatía autónoma, úlceras en los pies, problemas en articulaciones, y aumento del riesgo de infección; enfermedades relacionadas con o causadas por anomalías en la diferenciación o función de los adipocitos o la función de las células de músculo liso tales como aterosclerosis y obesidad; y enfermedades vasculares tales como insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriosclerosis ateromatosa, arteriosclerosis no ateromatosa, insuficiencia cardíaca isquémica, infarto de miocardio, apoplejía, lesión por isquemia-reperfusión, oclusión arterial periférica, tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger), y enfermedad y fenómeno de Raynaud.

20. El compuesto de piridazinona o piridona de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14 para uso según la reivindicación 17, en donde la enfermedad relacionada con afección fibróticas se selecciona del grupo que consiste en fibrosis hepática y las afecciones inflamatorias que predisponen a ella, es decir, hepatitis aguda y crónica, enfermedad biliar y lesión hepática tóxica, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, incluyendo la resultante de nefropatía diabética, mielofibrosis, fibrosis pancreática, esclerodermia, enfermedades del tejido conectivo, formación de cicatrices, fibrosis de la piel, fibrosis cardíaca, trasplante de órgano, estenosis vascular, reestenosis, fibrosis arterial, artrofibrosis, fibrosis de mama, fibrosis muscular, fibrosis retroperitoneal, fibrosis del tiroides, fibrosis de los ganglios linfáticos, fibrosis de la vejiga, fibrosis pleural y EPOC, una enfermedad en la que las paredes de las vías aéreas son fibróticas con la acumulación de miofibroblastos y colágeno y, como todos los tejidos fibróticos, se contraen.

21. Proceso para la preparación de un compuesto de piridazinona o piridona de fórmula (I') según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 14, en donde X, R₁, X₃, y R₃ son como se definen en la reivindicación 1, R₂ es H, y R₄ es fenilo opcionalmente sustituido o anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIb)

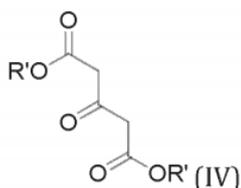


con un compuesto de fórmula (IIIb),

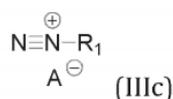


en donde R' es alquilo y R₄' es fenilo opcionalmente sustituido o anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros.

22. Proceso para la preparación de un compuesto de piridazinona o piridona de fórmula (I') según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 14, en donde X es N y R₁ es como se define en la reivindicación 1, R₂ es H, X₃R₃ es OH y R₄ es -C(=O)X₄R₄₁ como se define en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV),



en donde R' es alquilo, con un compuesto de fórmula (IIIc),

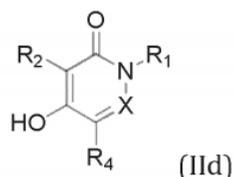


5 en donde R_1 es como se define en la reivindicación 1 y A es un anión, y calentar el compuesto obtenido, para obtener un primer compuesto de fórmula (I') en donde X_4 es O y R_{41} es alquilo, y hacer reaccionar el compuesto obtenido con un ácido, para obtener un segundo compuesto de fórmula (I') en donde X_4 es O y R_{41} es H, y hacer reaccionar dicho segundo compuesto con compuesto de fórmula (V),



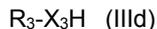
en donde R_{41} es como se define en la reivindicación 1, para obtener un tercer compuesto de fórmula (I'), en donde X_4 es NH y R_{41} es como se define en la reivindicación 1.

10 23. Proceso para la preparación de un compuesto de piridazinona o piridona de fórmula general (I') según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 13, en donde X, R_1 , R_2 , y R_4 son como se definen en la reivindicación 1 y X_3 es S, O o NR_3' y R_3 es como se define en la reivindicación 1, o X_3 y R_3 forman conjuntamente N_3 , que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIId),



15 en donde X, R_1 , R_2 , y R_4 son como se definen en la reivindicación 1, con POCl_3 y hacer reaccionar el compuesto obtenido de ese modo con NaN_3 ,

o con un compuesto de fórmula (IIIId),

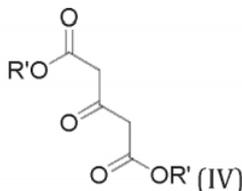


20 en donde X_3 es S u O y R_3 es como se define en la reivindicación 1, para obtener un primer compuesto de fórmula (I'), en donde X_3R_3 es N_3 o X_3 es O o S y R_3 es como se define en la reivindicación 1, respectivamente, y, si se desea, hacer reaccionar dicho primer compuesto, en donde X_3R_3 es alcoxi con un compuesto de fórmula (VIId),



en donde R_3 y R_3' son como se definen en la reivindicación 1, para obtener un segundo compuesto de fórmula (I'), en donde X_3 es NR_3' y R_3 es como se define en la reivindicación 1.

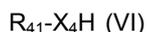
25 24. Proceso para la preparación de un compuesto de piridazinona o piridona de fórmula general (I') según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 13, en donde X es CH y R_1 es como se define en la reivindicación 1, R_2 es H, X_3R_3 es OH y R_4 es $-\text{C}(=\text{O})\text{X}_4\text{R}_{41}$ como se define en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV),



en donde R' es alquilo con un compuesto de fórmula (IIIe),

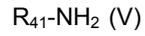


en donde R_1 es como se define en la reivindicación 1, y con un compuesto de fórmula $\text{CH}(\text{COR}'')_3$, en donde R'' es alquilo, y tratar el compuesto obtenido con un ácido, para obtener un primer compuesto de fórmula (I') en donde X_4 es O y R_{41} es H, y hacer reaccionar dicho primer compuesto con un compuesto de fórmula (VI),



35 en donde X_4 es O y R_{41} es como se define en la reivindicación 1, para obtener un segundo compuesto de fórmula (I'), en donde X_4 es O y R_{41} es como se define en la reivindicación 1, y hacer reaccionar dicho segundo compuesto

de fórmula (I') en donde X_4 es O y R_{41} es alquilo, con un compuesto de fórmula (V)



en donde R_{41} es como se define en la reivindicación 1, para obtener un tercer compuesto de fórmula (I'), en donde X_4 es NH y R_{41} es como se define en la reivindicación 1.

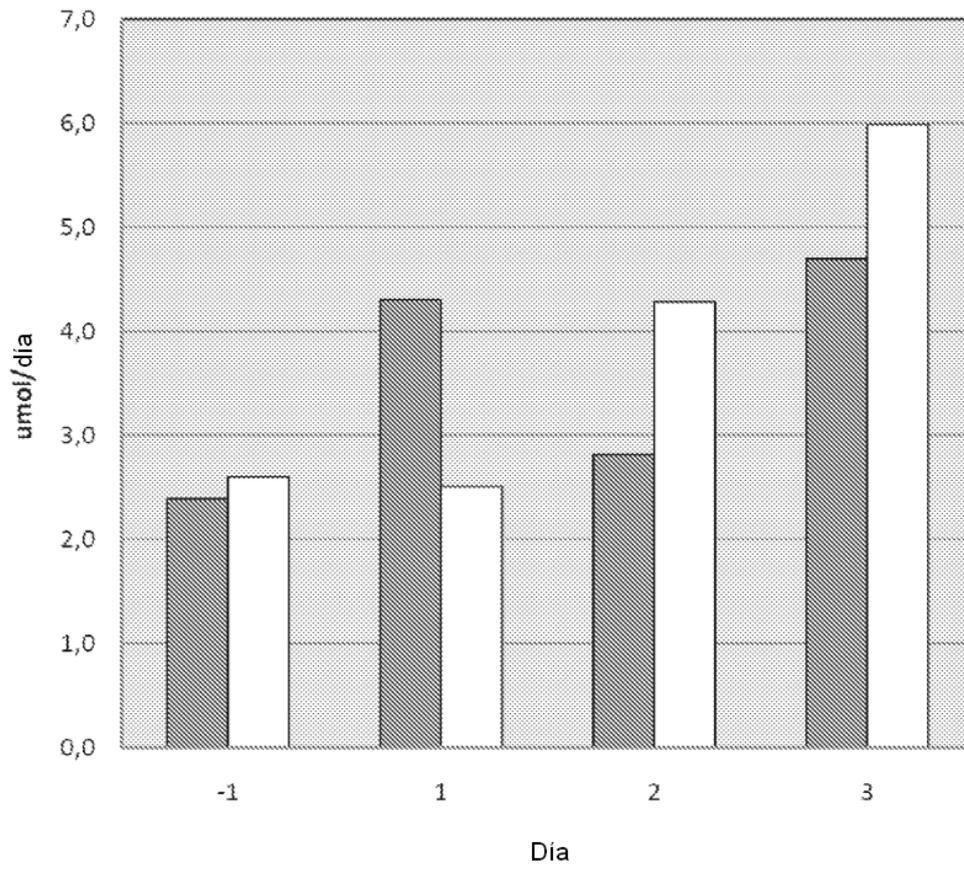


FIG 1.