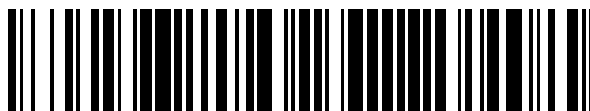


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 577**

51 Int. Cl.:

C07D 237/16 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

C07D 237/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2013 PCT/GB2013/000552**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096757**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2013 E 13821700 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 2931710**

54 Título: **Pyridazinones como inhibidores de la enzima DAAO**

30 Prioridad:

17.12.2012 GB 201222711

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 662 577 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).

Pyridazinones como inhibidores de la enzima DAAO

Descripción

5 **[0001]** La presente invención se refiere a derivados de piridazinona, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, particularmente en el tratamiento o prevención de afecciones que tienen una asociación con la enzima de oxidasa del ácido D-amino (DAAO).

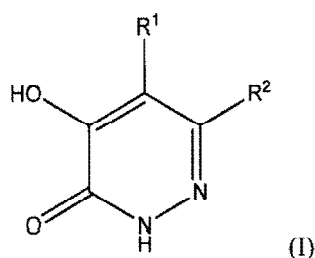
10 **[0002]** La teoría hiper-dopaminérgica ha impulsado el descubrimiento de fármacos de esquizofrenia durante décadas y ha producido drogas notables tales como la clozapina y la olanzapina. Aunque estos medicamentos pueden ser altamente eficaces contra los síntomas positivos de la esquizofrenia y han beneficiado significativamente a muchos pacientes, no son la respuesta completa, con pocos efectos o ningún efecto contra los aspectos negativos y cognitivos de la enfermedad y con perfiles de efectos secundarios no deseados en algunos casos. Entre las hipótesis alternativas, la teoría hiperglutamatérgica tiene mucho mérito con la primera evidencia real que proviene del uso de PCP (fenciclidina), MK801 o ketamina, antagonistas directos del receptor N-metilo-D-aspartato (NMDA) que pueden producir esquizofrenia como la sintomatología en voluntarios humanos sanos o exacerbar los signos clínicos en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, la modulación directa del receptor de NMDA usando agonistas no ha demostrado ser exitosa con excitotoxicidad (estimulación excesiva por el neurotransmisor) que conduce a efectos secundarios indeseables. Un enfoque alternativo consiste en apuntar a los coagonistas requeridos para la activación del receptor NMDA. Estos son glicina y serina (D-SER). Los intentos de potenciar la actividad del receptor de NMDA mediante el uso de inhibidores del transportador de glicina han producido compuestos clínicos (pero no han comercializado fármacos hasta la fecha). D-SER es un co-agonista con una potencia aún mayor que la glicina, por lo que la modulación de D-SER puede representar una estrategia alternativa. Una forma de aumentar los niveles de D-SER consiste en reducir la actividad de DAAO, la enzima que lo elimina de la hendidura sináptica.

25 **[0003]** Inhibidores de la enzima DAAO son conocidos en la técnica. Por ejemplo, Adage et al., *European Neuropsychopharmacology* 2008, 18, 200-214 han descrito AS-057278, un inhibidor de la enzima DAAO de molécula pequeña. Del mismo modo, Sparey et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2008, 18, 3386-3391 han demostrado que las moléculas que contienen pequeños anillos heterocíclicos provistos de un grupo de ácido carboxílico pueden inhibir la enzima DAAO. Los inhibidores DAAO que evitan el grupo de ácido carboxílico han sido descritos por Ferraris et al., *J. Med. Chem.* 2008, 51, 3357-3359 y por Duplantier et al., *J. Med. Chem.* 2009, 52, 3576-3585. En el documento WO 2008/089453 se describen otras series de inhibidores de la enzima DAAO que contienen ácido carboxílico de Sepracore. También se hace referencia a WO2013/027000, WO2013/073577 y WO2008/115381. *Yakugaku Zasshi*, vol. 92 (11), 1972 (Hieda et al) describe el compuesto 2,3-dihidro-4-hidroxi-6-morfolinopiridazina-3-ona.

35 *Environmental Science & Technology*, vol. 46 (7), 2012 (Dirany et al) describe el compuesto 6-amino-4-hidroxi-piridazinona.

40 Ahora hemos descubierto una nueva clase de compuestos que son inhibidores de la enzima DAAO que tienen perfiles de actividad deseables. Los compuestos de esta invención tienen potencia, selectividad y/o propiedades farmacocinéticas beneficiosas.

[0004] De acuerdo con la presente invención, se proporciona por lo tanto un compuesto de fórmula (I)



55 donde

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

R² representa un grupo de C₂-C₈ alquilo, C₃-C₈ cicloalquilo o tetrahidropiraniilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, o R² representa un grupo -NR³R⁴;

60 R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros de anillo heterocíclico, en el que cada grupo alquilo o el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y en donde uno o más sustituyentes opcionales en R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, alquilo C₁-C₆, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₆, difluorometoxi y trifluorometoxi; pero sin incluir los siguientes compuestos:

2,3-dihidro-4-hidroxi-6-morfolinopiridazina-3-ona, y
6-amino-4-hidroxi-piridazinona;

5 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 **[0005]** En el contexto de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, un grupo sustituyente "alquilo" o un resto alquilo en un grupo sustituyente, puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos/restos alquilo C₁-C₈ incluyen metilo, etilo, propilo, 2-metilo-1-propilo, 2-metilo-2-propilo, 2-metilo-1-butilo, 3-metilo-1-butilo, 2-metilo-3-butilo, 2,2-dimetilo-1-propilo, 2-metilo-pentilo, 3-metilo-1-pentilo, 4-metilo-1-pentilo, 2-metilo-2-pentilo, 3-metilo-2-pentilo, 4-metilo-2-pentilo, 2,2-dimetilo-1-butilo, 3,3-dimetilo-1-butilo, 2-etilo-1-butilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.

15 **[0006]** Un grupo/resto sustituyente de "cicloalquilo" A es un anillo de hidrocarbilo saturado que contiene, por ejemplo, de 3 a 8 átomos de carbono, ejemplos de los cuales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20 **[0007]** Se entenderá que si R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros de anillo heterocíclico, el anillo puede estar parcial o totalmente insaturado y por lo tanto el anillo puede tener propiedades alicíclicas o aromáticas. Además, el anillo heterocíclico puede contener uno o más (por ejemplo uno o dos) heteroátomos adicionales en el anillo (por ejemplo, átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre) además del átomo de nitrógeno al que R³ y R⁴ se unen. Sin embargo, debe entenderse que la invención no abarca ninguna estructura de anillo inestable ni ningún enlace O-O, O-S o S-S. Si hay un sustituyente presente, puede estar unido a cualquier átomo de anillo adecuado. Los ejemplos de tales anillos heterocíclicos incluyen restos de azetidino, pirrolilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolilo, piperazinilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

30 **[0008]** Cuando cualquier resto químico o grupo en la fórmula (I) se describen como opcionalmente sustituidos, se aprecia que el resto o grupo puede estar o bien no sustituido o sustituido por uno o más de los sustituyentes especificados. Se apreciará que el número y la naturaleza de los sustituyentes se seleccionarán para evitar combinaciones estéricamente indeseables.

[0009] En una realización de la invención, R¹ representa un átomo de hidrógeno.

35 **[0010]** En una realización de la invención, R² representa un C₂-C₈, o C₂-C₆, o alquilo C₂-C₄, C₃-C₈, o C₃-C₇, o C₃-C₆ grupo cicloalquilo o tetrahidropiraniilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco) sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro o bromo), hidroxilo, ciano, carboxilo, C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ alquilo, difluorometilo, trifluorometilo, C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ alcoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

40 **[0011]** Cuando R² representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido que contiene 3 o más átomos de carbono, el grupo alquilo es preferiblemente ramificado, por ejemplo isopropilo, t-butilo, 2-metilpropilo o 3-metilbutilo.

45 **[0012]** En otra realización de la invención, R² representa un grupo alquilo C₂-C₆ o C₂-C₅ que puede ser lineal o ramificado.

[0013] En aún otra realización, R² representa un grupo cicloalquilo C₃-C₆.

50 **[0014]** En aún otra realización, R² representa un grupo tetrahidropiraniilo.

55 **[0015]** Alternativamente, R² puede representar un grupo -NR³R⁴ en el que R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 8, preferiblemente de 4 a 6 miembros, donde cada grupo alquilo o anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro o cinco) sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro o bromo), hidroxilo, ciano, carboxilo, C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ alquilo, difluorometilo, trifluorometilo, C₁-C₆, o C₁-C₄, o alquilo C₁-C₂ alcoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

60 **[0016]** En una realización de la invención, R² representa un grupo -NR³R⁴ en el que R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o, preferiblemente, un grupo C₁-C₄ o C₁-C₃ alquilo. El grupo alquilo es ventajosamente lineal.

65 **[0017]** En una realización adicional, R² representa un grupo -NR³R⁴ en el que R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo insaturado o, preferiblemente, un anillo heterocíclico saturado de 4 a 8, preferiblemente de 4 a 6 miembros. En un aspecto, el anillo heterocíclico no contiene heteroátomos de anillo adicionales además del átomo de nitrógeno al que R³ y R⁴ están unidos (por ejemplo, azetidina, pirrol o piperidina).

[0018] En una realización preferida de la invención,

R¹ representa un átomo de hidrógeno; y

R representa un grupo C₂-C₅ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo o tetrahidropiraniolo, o

R² representa un grupo -NR³R⁴ en el que R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₃, o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros.

[0019] Los ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

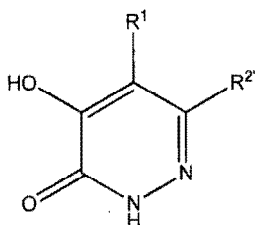
6-Etilo-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-(3-metilbutilo)piridazina-3(2H)-ona,
 6-Ciclopropilo-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)piridazina-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-(2-metilpropilo)piridazina-3(2H)-ona,
 6-Ciclopentilo-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona,
 6-Ciclohexilo-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-isopropilpiridazina-3(2H)-ona,
 6-(Azetidina-1-ilo)-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona,
 6-(Dimetilamino)-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-(metilo(propilo)amino)piridazina-3(2H)-ona,
 6-(Etilo(metilo)amino)-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-(piperidina-1-ilo)piridazina-3(2H)-ona,
 6-*tert*-Butilo-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona,

y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mismos.

[0020] Hay que señalar que cada uno de los compuestos químicos mencionados anteriormente representa un aspecto particular e independiente de la invención.

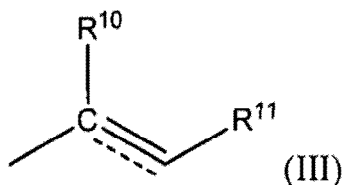
[0021] La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente, que comprende

(i) cuando R² representa un C₂-C₈ opcionalmente sustituido alquilo, C₃-C₈ cicloalquilo o grupo tetrahidropiraniolo, hidrogenando un compuesto de fórmula (II)



(II)

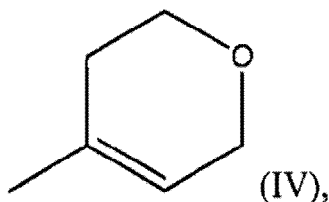
donde R² representa un resto de fórmula (III)



(III)

en donde R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo donde el número total de átomos de carbono en R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos es 0 o un número entero en el rango de 1 a 6, o R¹⁰ y R¹¹ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de cicloalqueno de 3 a 8 miembros, o un anillo de fórmula (IV)

5



10

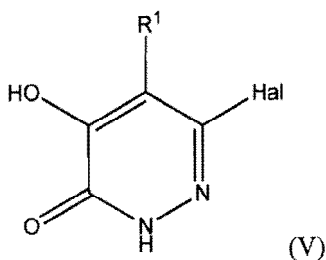
el resto de fórmula (III) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se define para los sustituyentes opcionales en R² en la fórmula (I), y R¹ es como se define en la fórmula (I); o

15

(ii) cuando R² representa un grupo -NR³R⁴, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)

20

25



30

35

en la que Hal representa un átomo de halógeno tal como cloro y R¹ es como se define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (VI), HNR³R⁴, en la que R³ y R⁴ son como se define en la fórmula (I); y opcionalmente después de llevar a cabo uno o más de los siguientes procedimientos:

40

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

45

[0022] El proceso (i) se puede llevar a cabo convenientemente de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, en presencia de un disolvente orgánico tal como etanol usando gas hidrógeno y un catalizador de paladio sobre carbono, en condiciones catalizadas por ácido según se requiera.

50

[0023] El proceso (ii), una reacción de aminación, se puede llevar a cabo convenientemente en un disolvente orgánico tal como tolueno en presencia de (1) un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (Pd₂(DBA)₃), (2) una base tal como *tert*-butóxido sódico y (3) un compuesto organofosforado tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos).

55

[0024] Los compuestos de fórmulas (II), (V) y (VI) son o bien disponibles comercialmente, bien conocidos en la bibliografía o pueden prepararse usando técnicas conocidas.

60

[0025] Los expertos en la técnica apreciarán que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como grupos fenol, hidroxilo o amino en los reactivos pueden necesitar protección por grupos protectores. De este modo, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede implicar, en una etapa apropiada, la eliminación de uno o más grupos protectores.

65

[0026] La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

[0027] Los compuestos de fórmula (I) anterior se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente una sal de adición de ácido tal como un hidrocloruro, hidrobromuro, bencenosulfonato (besilato), sacarina (por ejemplo monosacarina), trifluoroacetato, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato,

tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, valerato, propanoato, butanoato, malonato, oxalato, 1-hidroxi-2-naftoato (xinafoato), metanosulfonato o sal de *p*-toluenosulfonato.

5 **[0028]** En un aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) pueden llevar uno o más marcadores radiactivos. Dichas radiomarcas pueden introducirse usando reactivos que contienen radiomarina en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), o pueden introducirse acoplando los compuestos de fórmula (I) a restos quelantes capaces de unirse a un átomo de metal radioactivo. Tales versiones radiomarcadas de los compuestos se pueden usar, por ejemplo, en estudios de diagnóstico por imágenes.

10 **[0029]** Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden estar en la forma de hidratos o solvatos que forman un aspecto de la presente invención. Tales solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, que incluyen, pero no se limitan a, disolventes alcohólicos, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol.

15 **[0030]** Cuando los compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisómeras, se entenderá que la invención abarca el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluyendo atropisómeros) de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. El uso de tautómeros y mezclas de los mismos también forma un aspecto de la presente invención. Las formas enantioméricamente puras son particularmente deseadas.

20 **[0031]** Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como inhibidores de enzima de oxidasa de D-aminoácido (DAAO), y por lo tanto se pueden usar en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (por ejemplo, trastorno psicótico, psicosis), demencia y otros trastornos cognitivos, trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada), trastornos del estado de ánimo (*p.ej.*, trastornos depresivos, trastornos depresivos mayores, 25 trastornos bipolares, incluidos los trastornos bipolares I y II; manía bipolar, depresión bipolar), trastornos del sueño, trastornos generalmente diagnosticados por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia (*p.ej.*, trastorno por déficit de atención y trastornos de la conducta disruptiva), dolor (por ejemplo, dolor neuropático) y/o trastornos neurodegenerativos (*p.ej.* Enfermedad de Parkinson o Alzheimer).

30 **[0032]** Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define aquí anteriormente, para uso en terapia, en particular para el tratamiento de afecciones cuyo desarrollo o síntomas están relacionados con la actividad de la enzima DAAO.

35 **[0033]** La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define aquí anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones cuyo desarrollo o síntomas están relacionados con la actividad de la enzima DAAO.

40 **[0034]** En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis", a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse en consecuencia.

45 **[0035]** Se espera que profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o de lo contrario se considera que están en riesgo mayor del trastorno o afección en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar un trastorno o afección en particular generalmente incluyen aquellas que tienen un historial familiar del trastorno o afección, o aquellos que han sido identificados mediante pruebas genéticas o exámenes de detección como particularmente susceptibles de desarrollar el trastorno o afección, o aquellas en la fase prodrómica de un trastorno.

50 **[0036]** En particular, los compuestos de la invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables) se pueden usar en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo (por ejemplo, voces o alucinaciones), trastornos cognitivos (tales como la demencia y el deterioro de aprendizaje) o dolor (como dolor neuropático).

55 **[0037]** La invención también proporciona un método para tratar al menos un síntoma o afección asociada con la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y otros trastornos psicóticos (por ejemplo, trastorno psicótico, psicosis), la demencia y otros trastornos cognitivos, trastornos de ansiedad (*ej.*, trastorno de ansiedad generalizada), trastornos del estado de ánimo (*p.ej.*, trastornos depresivos, trastornos depresivos mayores, 60 trastornos bipolares, incluidos bipolar I y II, manía bipolar, depresión bipolar), trastornos del sueño, trastornos generalmente diagnosticados en la infancia, niñez o adolescencia (*p.ej.*, trastorno por déficit de atención, trastornos del espectro autista y trastornos del comportamiento perturbador), dolor (por ejemplo, dolor neuropático) y/o trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson o Alzheimer) que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente.

65 **[0038]** Tales síntomas y condiciones incluyen, pero no se limitan a, ansiedad, agitación, hostilidad, pánico, un

trastorno de la alimentación, un síntoma afectivo, un síntoma del estado de ánimo, un síntoma psicótico negativo y positivo comúnmente asociado con la psicosis y trastornos neurodegenerativos.

5 **[0039]** Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada, por supuesto, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosificación diaria del compuesto de la invención, si se inhala, puede estar en el intervalo de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). Alternativamente, si el compuesto se administra por vía oral, entonces la dosis diaria del compuesto de la invención puede estar en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).
10

[0040] Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse solas, pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto/sal de fórmula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
15

[0041] Por lo tanto la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
20

[0042] La invención proporciona además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define aquí anteriormente, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
25

[0043] Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.
30

[0044] Adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la invención son los empleados convencionalmente en el campo de la formulación farmacéutica, e incluyen, pero sin limitación, azúcares, alcoholes de azúcar, almidones, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, como albúmina sérica humana, sustancias de tampón como fosfatos, glicerina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana.
35

[0045] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante pulverizador de inhalación, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. Se prefiere la administración oral. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener cualquier adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. El término parenteral, como se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.
40
45

[0046] Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión inyectable estéril acuosa o oleaginosa. La suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los diluyentes y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido que incluya mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga tal como el descrito en Ph. Helv. o un alcohol similar.
50
55

[0047] Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero no limitado a, cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos y suspensiones y soluciones acuosas. Estas formas de dosificación se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica. En el caso de tabletas para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, como el estearato de magnesio, también se añaden típicamente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo
60
65

se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

5 [0048] Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el ingrediente activo. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

10 [0049] Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

15 [0050] Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,05 a 80% p, todavía más preferiblemente de 0,10 a 70% p, e incluso más preferiblemente de 0,10 a 50% en peso de ingrediente activo, todos los porcentajes en peso se basan en la composición total.

20 [0051] Los compuestos de la invención (es decir, compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también se pueden administrar conjuntamente con otros compuestos usados para el tratamiento de las condiciones anteriores y/o con serina (D-Ser) Las composiciones de combinación que resultan de tal enfoque también forman un aspecto de la presente invención.

25 [0052] La invención se refiere por lo tanto además a terapias de combinación en las que un compuesto de la invención o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de la invención se administra con otro agente o agentes terapéuticos y/o con serina, para el tratamiento de una o más de las condiciones previamente indicadas. Dichos agentes terapéuticos se pueden seleccionar de los siguientes:

30 (i) **antidepresivos** como, por ejemplo, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, duloxetina de doxepina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, reboxetina, robaizotan, sertralina, sibutramina, tionis, tranilcipromaina, trazodona, trimipramina, venlafaxina, y equivalentes e isómeros farmacológicamente activos y/o metabolito(s) de los mismos;

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

40 (iii) **antipsicóticos** que incluyen, por ejemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, benzisoxidilo, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perpolina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tiordazina, trifluoperazina, trimetocina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y/o metabolito(s) de los mismos;

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

50 (v) **anticonvulsivos** que incluyen, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrigina y gabapentina, y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y/o metabolito(s) de los mismos;

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

60 (vii) **Las terapias contra el Parkinson** que incluyen, por ejemplo, inhibidores de deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, oxidasa de monoamina de tipo B (MAO-B) como selegilina y rasagilina, inhibidores de la transferasa de catecol-O-metilo (COMT) como Tasmara, Inhibidores de A-2, inhibidores de recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina y agonistas de dopamina e inhibidores de sintasa de óxido nítrico neuronal, y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y/o metabolito(s) de los mismos;

65

(viii) **terapias para la migraña** que incluyen, por ejemplo, almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatánino, zolmitriptán y zomitriptán, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activos y/o metabolito(s) de los mismos;

(ix) **terapias de apoplejía** que incluyen, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotan, traxoprodilo, y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y/o metabolito(s) de los mismos;

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

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

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

(xiii) **terapias para el insomnio** que incluyen, por ejemplo, alobarbital, alonimida, amobarbital, benzocetamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, meclocualona, melatonina, mefobarbital, metacualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplon y zolpidem, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activos y/o metabolito(s) de los mismos;

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

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

(xvi) agonistas de mGluR2;

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

(xviii) inhibidores de CCR1 del receptor de quimioquinas; y

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

[0053] Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito en el presente documento y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de los intervalos de dosificación aprobados y/o la dosificación tal como se describe en la referencia de publicación.

[0054] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una combinación (por ejemplo para el tratamiento de esquizofrenia, trastornos cognitivos o dolor) de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente y uno o más agentes seleccionados de carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamilo, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona y litio.

[0055] La invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, una preparación de un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definen aquí anteriormente, y una preparación de un segundo ingrediente activo que es carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamilo, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona o litio, para el uso simultáneo, secuencial o por separado en la terapia.

[0056] En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende una preparación de un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define aquí anteriormente, y una preparación de un segundo ingrediente activo que es carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamilo, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona o litio, e instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las preparaciones a un paciente necesitado.

[0057] La presente invención se explicará ahora adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

[0058] Los métodos utilizados para la síntesis de los compuestos de la invención se ilustran mediante los esquemas generales a continuación y los ejemplos preparatorios que siguen. Los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos están disponibles a través de proveedores comerciales. Estos esquemas generales son meramente ilustrativos de los métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de esta invención, y se pueden hacer diversas modificaciones a estos esquemas y se sugerirán a un experto en la técnica con referencia a esta descripción.

[0059] Cualesquiera nuevos intermedios descritos a continuación también han de considerarse un aspecto de la presente invención.

[0060] Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron a 400 MHz; los cambios químicos (δ) se informan en partes por millón. Los espectros se registraron usando un instrumento Bruker 400 Avance equipado con una sonda BBFO de 5 mm o sonda DUL. El control del instrumento fue realizado por el software Bruker TopSpin 2.1, a menos que se indique lo contrario.

[0061] La pureza se evaluó usando UPLC con detección UV (matriz de fotodiodos) en un amplio rango de longitudes de onda, normalmente de 220-450 nm, usando un sistema Waters Acquity UPLC equipado con columnas AcLC UPLC BEH o HSS C 18 (2,1 mm id x 50 mm de largo) operadas a 50 o 60°C. Las fases móviles típicamente consistían en acetonitrilo o metanol mezclado con agua que contenía un 0,05% de ácido fórmico o un 0,025% de amoníaco.

[0062] Los espectros de masas se registraron con un espectrómetro de masas de cuadrupolo único Waters SQD usando ionización a presión atmosférica, a menos que se indique lo contrario.

[0063] Los compuestos se purificaron usando cromatografía en fase normal sobre sílice o alúmina, o mediante métodos cromatográficos de fase inversa, usando Cartucho Biotage o Isolute KPNH, cartucho SCX y cartuchos de extracción en fase sólida SCX-2.

[0064] Cromatografía líquida preparativa de alta resolución (HPLC) se realizó utilizando un sistema de la serie 1100 de Agilent Technologies típicamente usando columnas C18 Waters 19 mm id x 100 mm de largo tales como XBridge o SunFire 5 μ m materiales a 20 mL/min. Las fases móviles típicamente consistían en acetonitrilo o metanol mezclado con agua que contenía 0,1% de ácido fórmico o 0,1% de amoníaco, a menos que se indique lo contrario.

[0065] En las siguientes descripciones "temperatura ambiente" significa una temperatura en el intervalo de 20°C a 25°C.

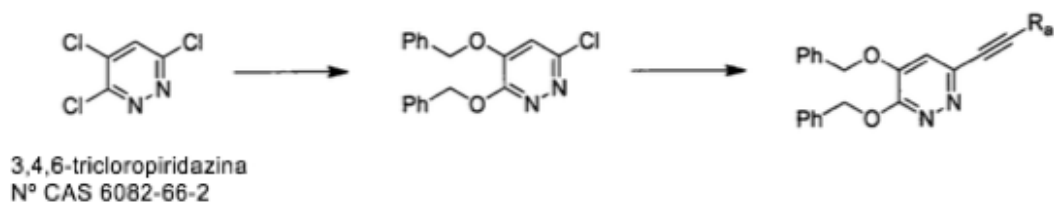
[0066] Las abreviaturas utilizadas en los ejemplos específicos tienen los siguientes significados:

DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
MS	Espectro de masas
RMN	Resonancia magnética nuclear
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-Octahidropirimido[1,2- <i>a</i>]azepina
CD ₂ Cl ₂	Diclorometano deuterado

1. Intermedios

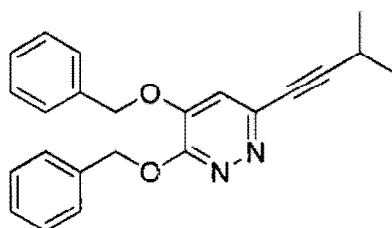
[0067]

Esquema 1:



Intermedio 1: 3,4-bis (benciloxi)-6-(3-metilbut-1-inilo)piridazina

[0068]

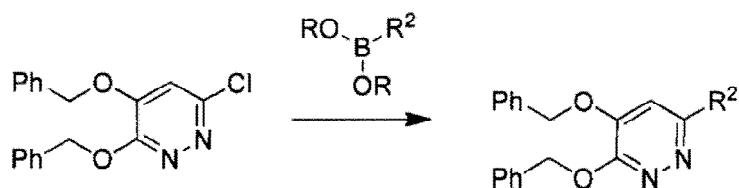
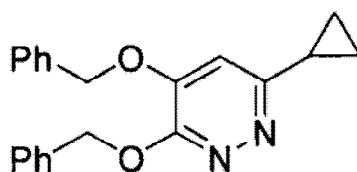
(i) **3,4-bis(Benciloxi)-6-cloropiridazina**

15 **[0069]** Se añadió fenilmetanol (6,72 g, 62,2 mmol) gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral; 2,486 g, 62,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y luego se enfrió a 0°C antes de que se añadiera 3,4,6-tricloropiridazina (5,7 g, 31,1 mmol) en porciones durante 10 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas antes de verterse en agua y extraerse con acetato de etilo (dos veces). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (eluyendo con 5-20% de acetato de etilo en gasolina que contenía tetrahidrofurano al 5%) para producir 3,4-bis (benciloxi)-6-cloropiridazina (4,0 g, 12,24 mmol, 39% de rendimiento) como el producto principal. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,31-7,52 (m, 11 H) 5,51 (s, 2 H) y 5,31 (s, 2 H).

25 (ii) **3,4-bis(benciloxi)-6-(3-metilbut-1-ino)piridazina**

30 **[0070]** Un matraz de fondo redondo se cargó con cobre(I) yoduro (0,044 g, 0,230 mmol), bis(trifenilfosfina)paladio(II) cloruro (0,322 g, 0,459 mmol) y 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (2,5 g, 7,65 mmol) y el recipiente de reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno. Se añadieron DMF (25,5 ml) y luego DBU (6,92 ml, 45,9 mmol) al vacío y la reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 80°C durante 1 hora.

35 **[0071]** Después de enfriar la mezcla resultante se lavó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Entonces los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (medio saturada, x 5), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílice eluyendo con 0-50% de acetato de etilo/gasolina y las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar un aceite amarillo (2,43 g, 89%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,25-7,58 (m, 11H), 5,53 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 2,81-2,94 (m, 1H) y 1,21-1,29 (m, 6H). MS ES⁺: 359.

40 **Esquema 2:**50 **Intermedio 2: 3,4-bis(benciloxi)-6-ciclopropilpiridazina**55 **[0072]**

60 **[0073]** A una mezcla de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (preparada como se describe en la etapa (i) del intermedio 1; 500 mg, 1,53 mmol) en agua (2 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se añadió ácido ciclopropilborónico (263 mg, 3,06 mmol), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (177 mg, 0,153 mmol) y fosfato de potasio (tribásico, 1 g, 4,7 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno y luego se calentó bajo irradiación de

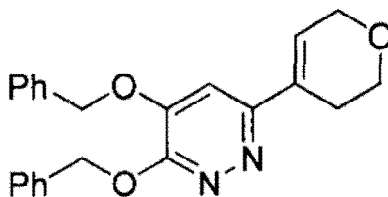
microondas a 100°C durante 1 hora. A continuación se dividió entre acetato de etilo y agua y los extractos orgánicos se lavaron con más agua y salmuera y se concentraron a presión reducida para dar un sólido marrón pálido que se purificó usando cromatografía de sílice eluyendo con (0-100% de acetato de etilo en gasolina).

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,43-7,73 (m, 10 H), 6,78 (s, 1 H), 5,71 (s, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 2,02-2,32 (m, 1 H) y 0,65 - 0,88 (m, 4 H).

MS ES⁺: 333.

Intermedio 3: 3,4-bis(benciloxi)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)piridazina

[0074]



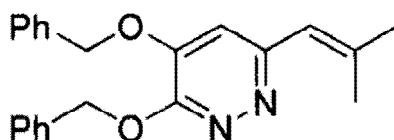
[0075] Preparado como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-ciclopropilpiridazina (Intermedio 2) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (Intermedio 1, etapa (i)) y 2-(3, 6-dihidro-2H-piran-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano con un rendimiento del 66%.

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,25-7,58 (m, 10 H), 6,97 (s, 1 H), 6,32 - 6,48 (m, 1 H), 5,54 - 5,64 (m, 2 H), 5,11 - 5,23 (m, 2 H), 4,26 - 4,37 (m, 2 H), 3,85 - 3,95 (m, 2 H) y 2,61 - 2,76 (m, 2 H).

MS ES⁺: 375.

Intermedio 4: 3,4-bis(benciloxi)-6-(2-metilprop-1-en-1-ilo)piridina

[0076]



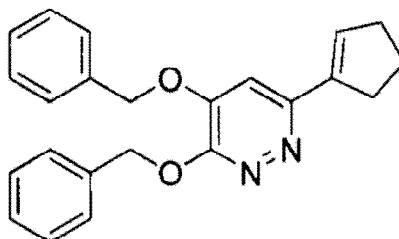
[0077] Preparado como se describe para 3,4-bis(benciloxi)-6-ciclopropilpiridazina (Intermedio 2) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (Intermedio 1, etapa (i)) y 4,4, 5,5-tetrametilo-2-(2-metilprop-1-enilo)-1,3,2-dioxaborolano usando carbonato de potasio como base con un rendimiento del 58%.

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,28-7,57 (m, 10 H), 6,67 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,59 (s, 2 H), 5,14 - 5,19 (m, 2 H) y 1,90 - 2,05 (m, 6 H).

MS ES⁺: 347.

Intermedio 5: 3,4-bis(benciloxi)-6-(ciclopent-1-en-1-ilo)piridazina

[0078]



[0079] Un vial de microondas se cargó con una mezcla de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (Intermedio 1, etapa (i)); 1,0 g, 3,06 mmol), dioxano (6,8 ml) y agua (3,4 ml) y luego se desgasificó y a esto se añadió dicloruro de

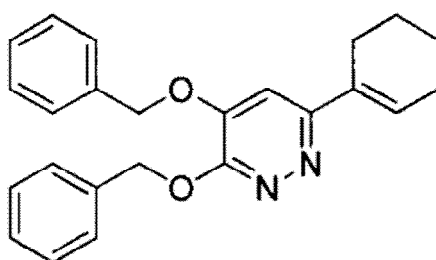
mono(bis(di-terc-butilo(4-(dimetilamino)fenilo)-fosfonio)paladio (IV)) (65 mg, 0,092 mmol), carbonato de potasio (1,48 g, 10,71 mmol) y ácido ciclopentenilborónico (685 mg, 6,12 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante 1 hora y tras el enfriamiento se repartió entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en gasolina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (99% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,26-7,56 (m, 11 H), 6,64 (br s, 1 H), 5,52 (s, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 2,71 - 2,84 (m, 2 H), 2,26 - 2,36 (m, 2 H) y 1,90 - 2,03 (m, 2 H).

MS ES⁺: 359.

Intermedio 6: 3,4-bis(benciloxi)-6-(ciclohex-1-en-1-ilo)piridazina

[0080]



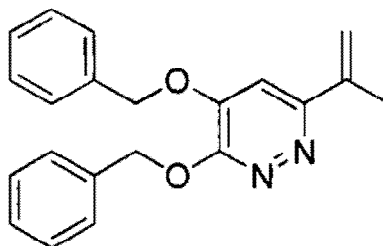
[0081] Preparado como se describe para el Intermedio 5 a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (Intermedio 1, etapa (i)) y ácido ciclohexenilborónico en un rendimiento del 39%.

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,28-7,55 (m, 10 H), 6,97 (s, 1 H), 6,36 - 6,47 (m, 1 H), 5,51 - 5,65 (m, 2 H), 5,06 - 5,23 (m, 2 H), 2,52 - 2,66 (m, 2 H), 2,17 - 2,32 (m, 2 H) y 1,59 - 1,90 (m, 4 H).

MS ES⁺: 373.

Intermedio 7: 3,4-bis(benciloxi)-6-(prop-1-en-2-ilo)piridazina

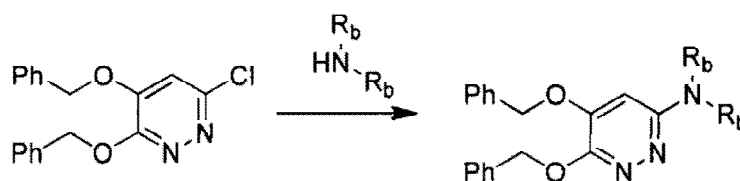
[0082]



[0083] Preparado como se describe para el Intermedio 5 a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (Intermedio 1, etapa (i)) y 4,4,5,5-tetrametilo-2-(prop-1-en-2-ilo)-1,3,2-dioxaborolano con un rendimiento del 73%.

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 7,51 - 7,61 (m, 2 H), 7,34 - 7,51 (m, 8 H), 7,12 (s, 1 H), 5,71 (br s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 5,45 (s ancho, 1 H), 5,26 (s, 2 H) y 2,30 (s, 3 H).

Esquema 3:

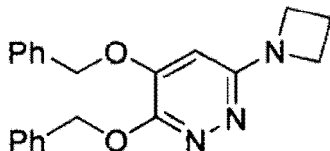


Intermedio 8: 6-(Azetidina-1-ilo)-3,4-bis(benciloxi)piridazina

[0084]

5

10



15

20

[0085] Un vial de microondas se cargó 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (Intermedio 1, etapa (i); 1 g, 3,06 mmol), *tert*-butóxido sódico (0,588 g, 6,12 mmol) y [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenilo)-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilo](cloro)paladio-prop-1-eno (1:1) (0,150 g, 0,306 mmol) en dimetoxietano seco (10,20 ml). La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno. A esto se añadió luego azetidina (0,349 g, 6,12 mmol) antes de que el conjunto se calentara bajo irradiación de microondas a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y agua y los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% de acetato de etilo y gasolina para proporcionar el producto bruto (aproximadamente 50% de rendimiento) que se desprotegió sin purificación adicional.
MS ES⁺: 348.

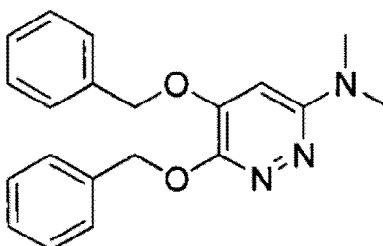
25

Intermedio 9: 5,6-bis(benciloxi)-N,N-dimetilpiridazina-3-amina

[0086]

30

35



40

[0087] Preparado como se describe para 6-(azetidina-1-ilo)-3,4-bis(benciloxi)piridazina (Intermedio 8) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (Intermedio 1, paso (i)) y dimetilamina con un rendimiento del 76%.
¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 7,17-7,57 (m, 10 H), 6,28 (s, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H) y 3,03 (s, 6 H). MS ES⁺: 336.

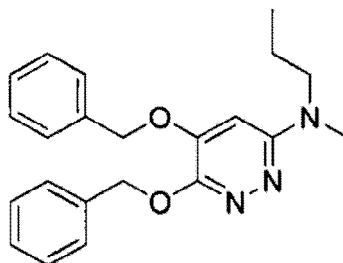
45

Intermedio 10: 5,6-bis(benciloxi)-N-metilo-N-propilpiridazina-3-amina

[0088]

50

55



60

[0089] Preparado como se describe para 6-(azetidina-1-ilo)-3,4-bis(benciloxi)piridazina (Intermedio 8) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (Intermedio 1, etapa (i)) y *N*-metilpropan-1-amina con un rendimiento del 13%.
¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,25-7,52 (m, 10 H), 6,21 (s, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 5,10 - 5,20 (m, 2 H), 3,30 - 3,41 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 1,45 - 1,60 (m, 2 H) y 0,82 - 0,93 (m, 3 H).
MS ES⁺: 364.

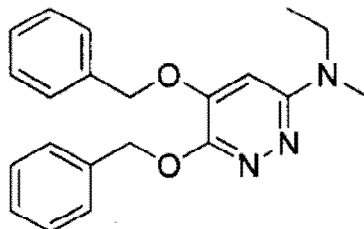
65

Intermedio 11: 5,6-bis(benciloxi)-N-Etilo-N-metilpiridazina-3-amina

[0090]

5

10



15

[0091] Preparado como se describe para 6-(azetidina-1-ilo)-3,4-bis(benciloxi)piridazina (Intermedio 8) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (Intermedio 1, paso (i)) y N-metiletanamina con un rendimiento del 9%.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,27 - 7,53 (m, 10 H), 6,20 - 6,27 (m, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 3,44 - 3,54 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H) y 1,04 - 1,12 (m, 3H).

20

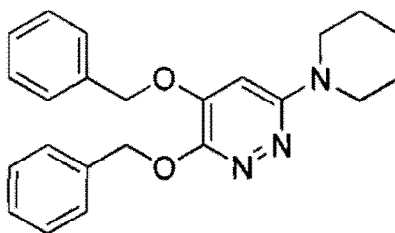
MS ES^+ : 350.

Intermedio 12: 3,4-bis(benciloxi)-6-(piperidina-1-ilo)piridazina

[0092]

25

30



35

[0093] Preparado como se describe para 6-(azetidina-1-ilo)-3,4-bis(benciloxi)piridazina (Intermedio 8) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (Intermedio 1, etapa (i)) y piperidina con un rendimiento del 39%.

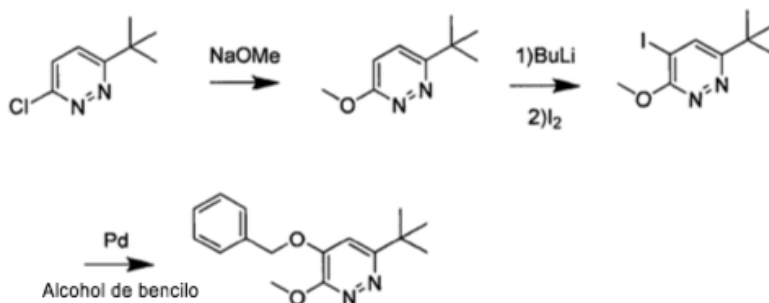
40

^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,27-7,53 (m, 10 H), 6,41 (s, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 3,43 (br s, 4 H) y 1,57 - 1,73 (m, 6 H).

MS ES^+ : 376.

Esquema 4:

45



50

55

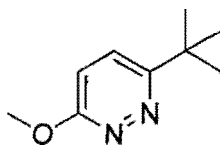
Intermedio 13: 3-terc-butilo-6-metoxipiridazina

60

[0094]

65

5



10

15

20

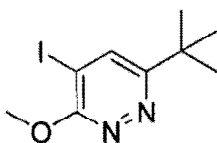
[0095] A una solución de 3-*tert*-butilo-6-cloropiridazina (2,0 g, 11,72 mmol) en metanol (30 ml) se añadió solución de metóxido de sodio (25% en peso en metanol; 5,36 ml, 23,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se calentó a 50°C durante 2 horas. Se añadió una cantidad adicional de solución de metóxido de sodio (25% en peso en metanol, 5,36 ml, 23,44 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 horas. Se añadió una cantidad adicional de solución de metóxido de sodio (25% en peso en metanol, 5,36 ml, 23,44 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 60 horas antes de dejarla enfriar y se enfrió con agua y se concentró parcialmente para eliminar el exceso de metanol. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título como un aceite amarillo, que cristalizó en reposo (1,79 g, 92%).

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,39 7,47 (m, 1 H), 6,84 - 6,93 (m, 1 H), 4,03 - 4,14 (m, 3 H) y 1,38 (s, 9 H). MS ES⁺167.

Intermedio 14: 6-*tert*-Butilo-4-yodo-3-metoxipiridazina

25 **[0096]**

30



35

40

45

[0097] Se añadió *n*-butilo litio (1,6 M en hexanos, 3,62 ml, 5,80 mmol) a una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,051 ml, 6,38 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a 0°C.) La mezcla resultante se dejó agitar a 0°C durante 45 minutos y se enfrió a -20°C, seguido de la adición de 3-*tert*-butilo-6-metoxipiridazina (Intermedio 13) (0,8 g, 4,81 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml). La solución negra se agitó a -20°C durante 30 minutos y se añadió a una solución fría de yodo (1,47 g, 5,80 mmol) en tetrahidrofurano (32 ml) a -20°C. La mezcla de reacción se agitó luego a -20°C durante 30 minutos antes de enfriarse rápidamente con metanol y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró *a vacío* para dar una goma de color marrón oscuro. El producto bruto se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con 0-10% de acetato de etilo en gasolina para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (178 mg, 13%).

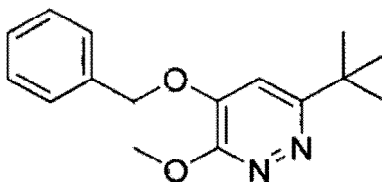
¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,01 (s, 1 H), 4,17 (s, 3 H) y 1,43 (s, 9 H)
MS ES⁺293.

Intermedio 15: 4-(benciloxi)-6-*tert*-butilo-3-metoxipiridazina

50 **[0098]**

55

60



65

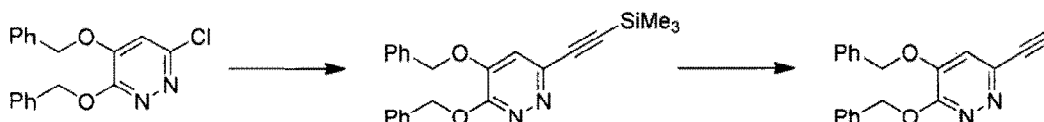
[0099] A un matraz de dos bocas se añadió carbonato de cesio (0,40 g, 1,22 mmol), acetato de paladio (II) (14 mg, 0,061 mmol), 1,1'-binaftilo-2-ilo di-*tert*-butilfosfina (49 mg, 0,122 mmol) y tolueno (3 ml). La mezcla se desgasificó durante 15 minutos seguido de la adición de alcohol bencilico (0,064 ml, 0,612 mmol) y una solución de 6-*tert*-butilo-4-yodo-3-metoxipiridazina (Intermedio 14; 0,178 g, 0,61 mmol) en tolueno. (3 ml). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 60 horas antes de que la reacción se inactivó con agua y se extrajo en acetato de etilo. La fase

orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con 0-30% de acetato de etilo en gasolina para dar el compuesto del título como una goma amarilla (68 mg, 41%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7,22-7,50 (m, 5 H), 6,87 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,08 - 4,15 (m, 3 H) y 1,38 (s, 9 H)
MS ES⁺: 273.

Intermedio 16: 3,4-bis(benciloxi)-6-[(trimetilsililo) etinil] piridazina

[0100]

Esquema 5:

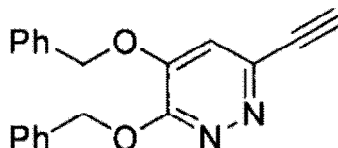


[0101] Un vial de 20 ml de microondas se cargó con 3,4-bis(benciloxi)-6-cloropiridazina (Intermedio 1, etapa (i), 1 g, 3,06 mmol) y etiniltrimetilsilano (902 mg, 9,18 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) para proporcionar una solución naranja. La reacción se purgó con nitrógeno antes de que se añadieran DBU (2,77 ml, 18,36 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (107 mg, 0,153 mmol) y yoduro de cobre (I) (58,3 mg, 0,306 mmol) y el total fue sometido a radiación de microondas durante 1 hora a 80°C. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con 0-30% de acetato de etilo en gasolina) para producir 3,4-bis(benciloxi)-6-((trimetilsililo)etinilo)piridazina (838 mg, 2,16 mmol, 70 % rendimiento)

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,08 - 7,28 (m, 11 H), 5,32 (s, 2 H), 5,06 (s, 2 H) y 0,08 (s, 9 H)
MS ES⁺: 389.

Intermedio 17: 3,4-bis(benciloxi)-6-etinilpiridazina

[0102]



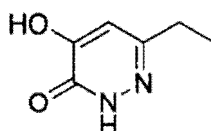
[0103] Carbonato de potasio (295 mg, 2,136 mmol), 3,4-bis(benciloxi)-6-((trimetilsililo)etinilo)piridazina (Intermedio 16; 830 mg, 2,14 mmol) y metanol (10 ml) se añadieron a tetrahidrofurano (5 ml) para producir una suspensión naranja. La mezcla se agitó durante 1 hora y luego se repartió entre salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se evaporó antes de purificar el residuo mediante cromatografía de sílice (eluyendo con 10-50% de acetato de etilo en gasolina) para producir 3,4-bis(benciloxi)-6-etinilpiridazina (530 mg, 1,68 mmol, 78% de rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,31-7,53 (m, 11 H), 5,59 (s, 2 H), 5,30 (s, 2 H) y 4,53 (s, 1 H).
MS ES⁺: 317.

2. Ejemplos

Ejemplo 1: 6-Etilo-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona

[0104]



Se disolvió 3,4-bis(benciloxi)-6-etinilpiridazina (compuesto intermedio 17, 650 mg, 2,05 mmol) en acetato de etilo (20

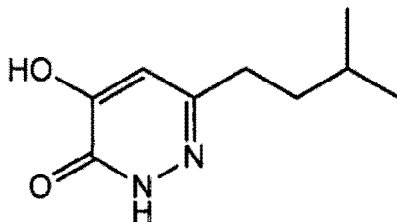
ml) y se añadió paladio sobre carbono (219 mg, 0,205 mmol) antes de purgar y someterse la mezcla al gas de hidrógeno. La reacción se filtró luego y se evaporó, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar un sólido de color crema (150 mg, 52% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,63 (s ancho, 1 H), 10,52 (br s, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 2,44 (s, 2 H) y 1,01 - 1,18 (m, 3 H).

MS ES⁺: 141.

Ejemplo 2: 4-Hidroxi-6-(3-metilbutilo)piridazina-3(2H)-ona

[0105]



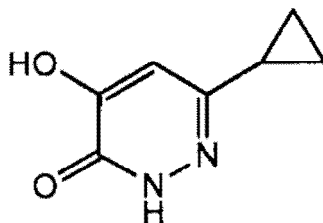
[0106] Se preparó de la misma manera que 6-etilo-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona (Ejemplo 1) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-(3-metilbut-1-ino)piridazina (Intermedio 1), excepto que el disolvente utilizado para la hidrogenación fue etanol y el compuesto final se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y heptano.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,63 (s ancho, 1 H), 10,66 (br s, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 2,39 - 2,47 (m, 2 H), 1,38 - 1,57 (m, 3 H) y 0,88 (d, 6 H).

MS ES⁺: 183.

Ejemplo 3: 6-ciclopropilo-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona

[0107]



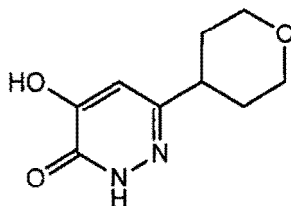
[0108] Preparado de la misma manera como 6-etilo-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona (Ejemplo 1) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-ciclopropilpiridazina (Intermedio 2), excepto que el disolvente usado para la hidrogenación fue metanol y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa antes de recristalizarse en acetato de etilo para proporcionar un sólido blanco (35% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,60 (s ancho, 1 H), 10,51 - 10,84 (m, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 1,70 - 1,92 (m, 1 H), 0,78 - 0,93 (m, 2 H) y 0,60 - 0,76 (m, 2 H).

MS ES⁺: 153.

Ejemplo 4: 4-Hidroxi-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)piridazina-3(2H)-ona

[0109]



[0110] Preparado de la misma manera que 6-etilo-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona (Ejemplo 1) a partir de 3,4-

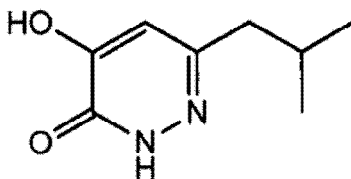
bis(benciloxi)-6-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-ilo)piridazina (Intermedio 3), excepto que la mezcla de disolventes utilizada para la hidrogenación se preparó a partir de agua y tetrahidrofurano (1: 2) y el compuesto final se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y etanol.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,34 (s, 1 H), 3,82 - 3,96 (m, 2 H), 3,32 - 3,41 (m, 2 H), 2,55 - 2,71 (m, 1 H) y 1,48 - 1,75 (m, 4 H).

MS ES $^+$: 197.

Ejemplo 5: 4-Hidroxi-6-(2-metilpropilo)piridazina-3(2H)-ona

[0111]



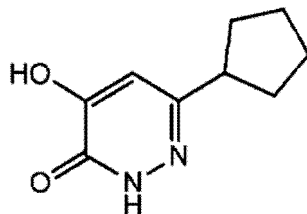
[0112] Preparado de la misma manera que 6-etilo-4-hidroxi-6-(2-metilpropilo)piridazina-3(2H)-ona (Ejemplo 1) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-(2-metilprop-1-en-1-yl)piridazina (Intermedio 4) excepto que el producto se recristalizó en acetato de etilo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,66 (s ancho, 1 H), 10,65 (br s, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 2,20 - 2,39 (m, 2 H), 1,81 - 2,03 (m, 1 H) y 0,79 - 0,95 (m, 6 H).

MS ES $^+$: 169.

Ejemplo 6: 6-Ciclopentilo-4-hidroxi-6-(2-metilpropilo)piridazina-3(2H)-ona

[0113]



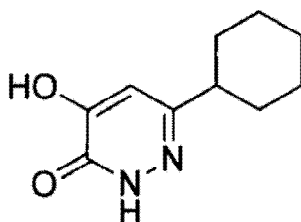
[0114] Preparado de la misma manera que 6-etilo-4-hidroxi-6-(2-metilpropilo)piridazina-3(2H)-ona (Ejemplo 1) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-(ciclo-1-en-1-ilo)piridazina (Intermedio 5), excepto que la mezcla de disolventes utilizada para la hidrogenación se preparó a partir de etanol y tetrahidrofurano y el producto se recristalizó en una mezcla de heptano y acetato de etilo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,61 (s ancho, 1 H), 10,65 (br s, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 2,82 - 2,96 (m, 1 H), 1,80 - 1,97 (m, 2 H) y 1,49 - 1,76 (m, 6 H).

MS ES $^+$: 181.

Ejemplo 7: 6-ciclohexilo-4-hidroxi-6-(2-metilpropilo)piridazina-3(2H)-ona

[0115]



[0116] Preparado de la misma manera que 6-etilo-4-hidroxi-6-(2-metilpropilo)piridazina-3(2H)-ona (Ejemplo 1) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-(ciclohex-1-en-1-ilo)piridazina (Intermedio 6) excepto que el disolvente utilizado para la

hidrogenación fue etanol y el producto se recristalizó en acetato de etilo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,65 (s ancho, 1 H), 10,64 (br s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 2,29 - 2,47 (m, 1 H), 1,51- 1,91 (m, 5 H) y 1,04 - 1,45 (m, 5 H).

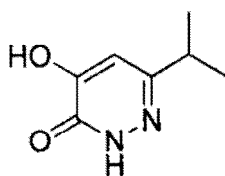
MS ES $^+$: 195.

5

Ejemplo 8: 4-Hidroxi-6-isopropilpiridazina-3(2H)-ona

[0117]

10



15

[0118] Preparado de la misma manera que 6-etilo-4-hidroxi-6-azapiridina-3(2H)-ona (Ejemplo 1) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-(prop-1-en-2-ilo)piridazina (Intermedio 7), excepto que el disolvente utilizado para la hidrogenación fue etanol y el producto se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y éter de *tert*-butilo metílico.

20

^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,67 (s, 1 H), 2,79 - 2,94 (m, 1 H) y 1,16 - 1,28 (m, 6 H).

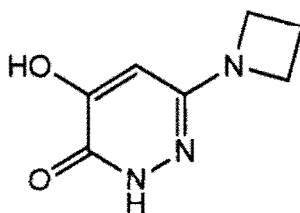
MS ES $^+$: 155.

Ejemplo 9: 6-(Azetidina-1-ilo)-4-hidroxi-6-azapiridina-3(2H)-ona

25

[0119]

30



35

[0120] Preparado de la misma manera que 6-etilo-4-hidroxi-6-azapiridina-3(2H)-ona (Ejemplo 1) a partir de 6-(azetidina-1-ilo)-3,4-bis(benciloxi)piridazina (Intermedio 8) excepto que el producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase normal ácida (rendimiento del 2%).

40

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,12 (s, 1 H), 3,85 - 4,03 (m, 4 H) y 2,27 - 2,41 (m, 2 H).

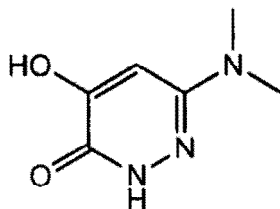
MS ES $^+$: 168.

Ejemplo 10: 6-(Dimetilamino)-4-hidroxi-6-azapiridina-3(2H)-ona

45

[0121]

50



55

[0122] Preparado de la misma manera que 6-etilo-4-hidroxi-6-azapiridina-3(2H)-ona (Ejemplo 1) a partir de 5,6-bis(benciloxi)-N,N-dimetilpiridazina-3-amina (Intermedio 9) excepto que el producto se purificó por recristalización en etanol para dar el compuesto del título como un sólido pardo pálido (15% de rendimiento).

60

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,0 (br s, 1 H), 10,5 (br s, 1 H), 6,55 (s, 1 H) y 2,84 (s, 6 H).

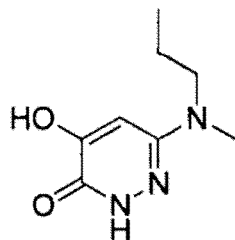
MS ES $^+$: 156.

Ejemplo 11: 4-Hidroxi-6-(metilo(propilo)amino)piridazina-3(2H)-ona

65

[0123]

5



10

[0124] Preparado de la misma manera que 6-etilo-4-hidroxi-piridazina-3(2H)-ona (Ejemplo 1) a partir de 5,6-bis(benciloxi)-N-metilo-N-propilpiridazina-3-amina (Intermedio 10), excepto que el material bruto se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y etanol.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,93 (br s, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 3,12 - 3,23 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 1,40 - 1,53 (m, 2 H) y 0,84 (t, 3 H)

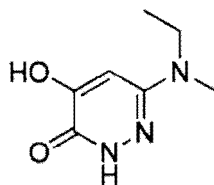
MS ES $^+$ 184.

20

Ejemplo 12: 6-(Etilo(metilo)amino)-4-hidroxi-piridazina-3(2H)-ona

[0125]

25



30

[0126] Preparado de la misma manera que 6-etilo-4-hidroxi-piridazina-3(2H)-ona (Ejemplo 1) a partir de 5,6-bis(benciloxi)-N-etilo-N-metilpiridazina-3-amina (Intermedio 11) pero usando tetrahidrofurano como disolvente. El producto bruto se recristalizó en 2-propanol para dar el compuesto del título como un polvo gris pálido (rendimiento del 22%).

^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 6,61 (s, 1 H), 3,39 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H) y 1,06 - 1,19 (m, 3 H).

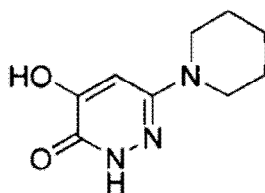
MS ES $^+$ 170.

40

Ejemplo 13: 4-Hidroxi-6-(piperidina-1-ilo)piridazina-3(2H)-ona

[0127]

45



50

[0128] Preparado de la misma manera que 6-etilo-4-hidroxi-piridazina-3(2H)-ona (Ejemplo 1) a partir de 3,4-bis(benciloxi)-6-(piperidina-1-ilo)piridazina (Intermedio 12) pero se purificó por cromatografía C18 en fase inversa eluyendo con 5-100% de metanol acuoso con un 0,1% de modificador de ácido fórmico tanto en agua como en metanol para dar el compuesto del título como un sólido pardo pálido (31% de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,03 (br s, 1H), 10,43 (br s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,05 - 3,21 (m, 4H) y 1,53 (s br s, 6H).

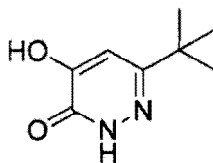
MS ES $^+$ 196.

60

Ejemplo 14: 6-*tert*-Butilo-4-hidroxi-piridazina-3(2H)-ona

[0129]

65



5

10 **[0130]** El ácido acético (0,086 ml, 1,498 mmol) y ácido bromhídrico (0,149 ml, 2,75 mmol) se añadieron a 4-(benciloxi)-6-terc-butilo-3-metoxipiridazina (Intermedio 15; 0,068 g, 0,25 mmol) y la mezcla se calentó a 120°C durante 1 hora. Se añadió una porción adicional de ácido acético (0,086 ml, 1,498 mmol) y ácido bromhídrico (0,149 ml, 2,75 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante la noche. Después de enfriarse, se cargó en un cartucho C18 y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 0-100% de acetonitrilo acuoso con un 0,1% de ácido fórmico para proporcionar el compuesto del título como un sólido pardo pálido (8,6 mg, 21% de rendimiento).
 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,64 (br s, 1 H), 6,76 (s, 1 H) y 1,20 (s, 9 H).
 MS ES⁺ 169.

20 **3. Eficacia biológica de los compuestos de la invención**

Ensayo enzimático de DAAO *in vitro*

25 **[0131]** La actividad funcional de compuestos inhibidores de la enzima DAAO se determinó mediante la utilización del co-producto de la catálisis de D-serina, H₂O₂, que se puede medir cuantitativamente utilizando la detección "Amplex" (marca comercial) Red (Invitrogen). El reactivo "Amplex" Red es un sustrato incoloro que reacciona con peróxido de hidrógeno (H₂O₂) con una estequiometría 1:1 para producir resorufina altamente fluorescente (excitación/emisión máxima=570/585 nm). Los cambios en la fluorescencia se controlaron mediante un lector de placas de fluorescencia, Envision (Perkin Elmer) y los aumentos en la actividad de DAAO se detectaron fácilmente tras la adición de D-Serina y la supresión de esta respuesta se observó con la aplicación de compuestos de ensayo.

30 **[0132]** La enzima humana DAAO fue suministrada por la Takeda Pharmaceutical Company (Osaka) y cada lote se ensayó y se utilizó en concentraciones que dan niveles comparables de actividad. Se midió el K_m de D-serina para cada lote de enzima para mantener la consistencia; este K_m se usó en ensayos posteriores.

35 **[0133]** El día del ensayo, los compuestos se diluyeron en serie en DMSO antes de diluirse 1:20 con tampón de ensayo (20 mM a Tris a pH 7,4). Se añadió una porción de 5 µl de tampón de ensayo a los pocillos de una placa de pared negra de base transparente 384 (Corning), luego se añadieron 5 µl de compuesto diluido mediante transferencia automática de placa a placa usando el manipulador de líquidos Bravo (tecnologías Agilent) seguido de 5 µl de enzima humana DAAO, y luego se añadieron 5 µl de D-Serina 50 mM a todos los pocillos de control excepto a los negativos (concentración final de 10 mM). Finalmente 5 µl de reactivo de color rojo "Amplex" (Invitrogen) se añadió a todos los pocillos según el protocolo del fabricante. La placa se incubó durante 60 minutos en la oscuridad a 25°C y se midió la fluorescencia en cada pocillo en el lector de placas Envision.

40 **[0134]** Los valores CI₅₀ para los compuestos se determinaron a partir de estudios de dosis-respuesta de escala media log de diez puntos y representan la concentración de compuesto requerida para proporcionar una inhibición del 50% de la actividad DAAO en presencia de 10 mM de D-serina. Las curvas de respuesta a la concentración se generaron usando el promedio de pocillos duplicados para cada punto de datos y se analizaron usando regresión no lineal y ajuste de cuatro curvas de parámetro.

Resultados

50

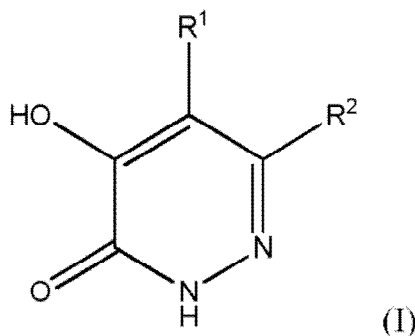
Ejemplo N°	CI ₅₀ media (nM)	Ejemplo N°	CI ₅₀ media (nM)
1	11	2	61
3	40	4	4100
5	140	6	670
7	1100	8	36
9	2500	10	46
11	180	12	150
13	3600	14	44

60 **[0135]** Estos resultados indican que los compuestos de la invención tienen una potente actividad inhibidora contra la enzima DAAO. Los compuestos ensayados anteriormente muestran los valores CI₅₀ significativamente menores que 5 µM, con los compuestos más potentes que muestran actividad en la enzima DAAO con valores CI₅₀ de <250 nM. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la invención tengan utilidad en la prevención o el tratamiento de afecciones, tales como las discutidas anteriormente, en las que está implicada la actividad de la enzima DAAO.

65

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)



donde

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

R² representa un C₂-C₈ alquilo, C₃-C₈ cicloalquilo o grupo de tetrahidropiraniolo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, o R² representa un grupo -NR³R⁴;

R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₆ alquilo, o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros de anillo heterocíclico, en el que cada grupo alquilo o el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

donde uno o más sustituyentes opcionales en R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, C₁-C₆ alquilo, difluorometilo, trifluorometilo, C₁-C₆ alcoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

pero sin incluir los siguientes compuestos:

2,3-dihidro-4-hidroxi-6-morfolinopiridazina-3-ona, y
6-amino-4-hidroxi-piridazinona;

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ representa un átomo de hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R² representa un C₂-C₆ alquilo o C₃-C₆ cicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R² representa un grupo-NR³R⁴ en el que R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₄ alquilo, cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R² representa un grupo-NR³R⁴ en el que R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 6 miembros, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que el anillo heterocíclico es un resto azetidino, pirrolilo, piperidino, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolilo, piperazinilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo o piridinilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que uno o más sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, flúor, cloro, difluorometilo, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo y metoxi.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ representa un átomo de hidrógeno; y

R representa un C₂-C₅ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo o grupo de tetrahidropiraniolo, o

R² representa un grupo -NR³R⁴ en el que R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un grupo C₁-C₃ alquilo, o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros.

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

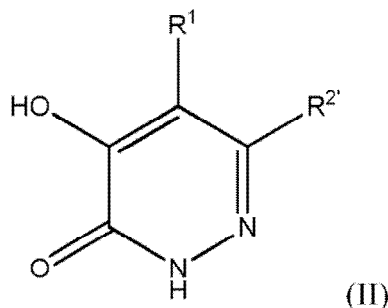
- 10 6-Etilo-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-(3-metilbutilo)piridazina-3(2H)-ona,
 6-Ciclopropilo-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)piridazina-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-(2-metilpropilo)piridazina-3(2H)-ona,
 6-Ciclopentilo-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona,
 6-Ciclohexilo-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-isopropilpiridazina-3(2H)-ona,
 15 6-(Azetidina-1-ilo)-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona,
 6-(Dimetilamino)-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-(metilo(propilo)amino)piridazina-3(2H)-ona,
 6-(Etilo(metilo)amino)-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona,
 4-Hidroxi-6-(piperidina-1-ilo)piridazina-3(2H)-ona,
 20 6-*tert*-Butilo-4-hidroxipiridazina-3(2H)-ona,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

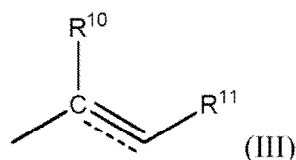
25 **10.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el compuesto es 4-Hidroxi-6-isopropilpiridazina-3(2H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

30 (i) cuando R² representa un C₂-C₈ alquilo, C₃-C₈ cicloalquilo o grupo de tetrahidropirano, opcionalmente sustituido, hidrogenando un compuesto de fórmula (II)



45 donde R² representa un resto de fórmula (III)

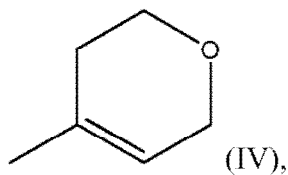


en donde R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo donde el número total de átomos de carbono en R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos es 0 o un número entero en el rango de 1 a 6, o R¹⁰ y R¹¹ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de cicloalqueno de 3 a 8 miembros, o un anillo de fórmula (IV)

60

65

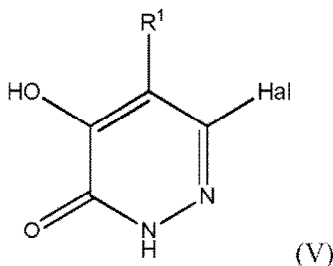
5



10

el resto de fórmula (III) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se define para los sustituyentes opcionales en R^2 en la fórmula (I), y R^1 es como se define en la fórmula (I); o (ii) cuando R^2 representa un grupo $-NR^3R^4$, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)

15



20

25

en la que Hal representa un átomo de halógeno y R^1 es como se define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (VI), HNR^3R^4 , en el que R^3 y R^4 son como se definen en la fórmula (I); y opcionalmente después de llevar a cabo uno o más de los siguientes procedimientos:

30

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

35

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

40

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

45

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

50

15. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más agentes seleccionados de carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamilo, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona y litio.

55

60

65