

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 370**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2012 PCT/JP2012/071523**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2013 WO13027845**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2012 E 12756274 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2748158**

54 Título: **Compuestos radiomarcados y su uso como radiotrazadores para imagenología cuantitativa de la fosfodiesterasa (PDE10A) en mamíferos**

30 Prioridad:

22.08.2011 SE 1150757
15.08.2012 SE 1250925

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2018

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:

TANIGUCHI, TAKAHIKO;
MIURA, SHOTARO;
HASUI, TOMOAKI;
HALLDIN, CHRISTER;
STEPANOV, VLADIMIR y
TAKANO, AKIHIRO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 663 370 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

Compuestos radiomarcados y su uso como radiotrazadores para imagenología cuantitativa de la fosfodiesterasa (PDE10A) en mamíferos

Campo técnico

- 5 La invención se refiere, en general, a compuestos radiomarcados novedosos y su uso como radiotrazadores para imagenología cuantitativa de la fosfodiesterasa 10A (PDE10A) en mamíferos.

(Antecedentes de la invención)

10 Se pueden usar técnicas de imagenología nuclear no invasivas para obtener información básica y diagnóstica acerca de la fisiología y bioquímica de diversos sujetos vivos, que incluyen animales experimentales, humanos normales y pacientes. Estas técnicas se basan en el uso de sofisticada instrumentación de imagenología que es capaz de detectar radiación emitida desde los radiotrazadores administrados a tales sujetos vivos. La información obtenida puede reconstruirse para proporcionar imágenes planares y tomográficas que revelen la distribución del radiotrazador en función del tiempo. El uso de radiotrazadores apropiadamente diseñados puede generar imágenes que contengan información sobre la estructura, la función y, lo que es más importante, la fisiología y bioquímica del sujeto. Mucha de esta información no puede obtenerse por otros medios. Los radiotrazadores usados en estos estudios están diseñados para que tengan comportamientos definidos in vivo que permitan la determinación de información específica relativa a la fisiología o bioquímica del sujeto o a los efectos de diversas enfermedades o fármacos sobre la fisiología o bioquímica del sujeto. Actualmente, hay disponibles radiotrazadores para la obtención de información útil relativa a aspectos tales como la función cardíaca, el flujo sanguíneo miocárdico, la perfusión pulmonar, la función hepática, el flujo sanguíneo cerebral, la imagenología de tumores y el metabolismo cerebral regional de glucosa y oxígeno.

15 Los compuestos pueden marcarse con radionúclidos emisores de positrones o emisores de radiación gamma. En imagenología, los radionúclidos emisores de positrones (TEP) usados más habitualmente son ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , todos ellos producidos por un acelerador y con semividas de 20, 110, 2 y 10 minutos, respectivamente. Puesto que las semividas de estos radionúclidos son tan cortas, solo es viable usarlos en instituciones que tienen un acelerador en sus instalaciones o en un lugar muy próximo para su producción, lo que limita su uso. Se dispone de varios radiotrazadores emisores de radiación gamma que pueden ser usados por esencialmente cualquier hospital de los EE. UU. y en la mayoría de hospitales del mundo. De estos, los más ampliamente usados son $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl y ^{123}I .

20 En las últimas dos décadas, una de las áreas más activas de la investigación en medicina nuclear ha sido el desarrollo de radiotrazadores para imagenología de receptores. Estos trazadores se unen con alta afinidad y especificidad a receptores y neuroreceptores selectivos. Los ejemplos exitosos incluyen radiotrazadores para imagenología de los receptores o sistemas transportadores siguientes: estrógeno, muscarínico, serotonina, dopamina, opiáceo, neuropéptido-Y, cannabinoide-1 y neuroquinina-1.

25 La esquizofrenia es un síndrome neuropsiquiátrico devastador que se presenta habitualmente en la adolescencia tardía o la edad adulta temprana. Los síntomas positivos o psicóticos, que incluyen delirios y alucinaciones, son la manifestación más evidente del trastorno. Estos emergen de forma episódica y normalmente desencadenan la primera hospitalización en la edad adulta temprana. Los aspectos crónicos del trastorno incluyen síntomas negativos tales como aislamiento social, apatía y anhedonia, así como déficits cognitivos generalizados. Los últimos se han vinculado estrechamente a un resultado funcional y una prognosis a largo plazo pobres (Green et al., *Schizophr. Res.* (2004) 72: 41-51; Harvey et al., *J. Clin. Psychiatry* (2004) 65: 361-372). Aunque los antagonistas del receptor D_2 de dopamina son efectivos para los síntomas positivos, estos fármacos no son efectivos para los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, lo que sugiere que otros sistemas (p. ej., hipofunción del receptor de NMDA e hipofunción BAGAérgica), aparte de la actividad dopaminérgica subcortical excesiva, también pueden estar implicados en la patofisiología de la esquizofrenia (Ross et al., *Neuron* (2006) 52: 139-153). Se sabe que los antagonistas del D_2 (antipsicóticos típicos) provocan efectos secundarios extrapiramidales (EPS) e hiperprolactinemia por antagonismo excesivo del receptor D_2 en el cerebro (Michael et al., *Expert Opin. Pharmacother.* (2006) 7: 1005-1016). Aunque los antipsicóticos atípicos, tales como olanzapina y risperidona, tiene una incidencia menor de EPS que los antipsicóticos típicos, estos fármacos todavía tienen problemas de hiperprolactinemia, así como efectos secundarios metabólicos graves que incluyen hiperglucemia, ganancia de peso, diabetes y perfil lipídico anómalo debido a la interacción con múltiples receptores de neurotransmisores (Michael et al., *Expert Opin. Pharmacother.* (2006) 7: 1005-1016). Por tanto, fármacos novedosos con potente eficacia frente a, no solo los síntomas positivos, sino también los síntomas negativos y cognitivos, así como con un perfil de seguridad mejor, serían de un valor terapéutico considerable.

30 Recientemente, se ha formulado la hipótesis de que la inhibición de la fosfodiesterasa (PDE) de nucleótidos cíclicos proporcionará una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento de la esquizofrenia (Frank et al., *Nat. Rev. Drug Disc.* (2000) 5: 660-670; Frank et al., *Curr. Opin. Investig. Drugs* (2000) 8: 54-59). La superfamilia de enzimas PDE fue codificada por 21 genes y subdividida en 11 familias diferenciadas según las propiedades estructurales y funcionales (Andrew et al., *Pharmacol. Rev.* (2006) 58: 488-520). Estas enzimas inactivan metabólicamente los

5 omnipresentes segundos mensajeros intracelulares monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y monofosfato de guanosina cíclico (cGMP); las PDE catalizan selectivamente la hidrólisis del enlace 3'-éster, formando el 5'-monofosfato inactivo. En función de la especificidad de sustrato, las familias PDE pueden clasificarse además en tres grupos: i) las cAMP-PDE (PDE4, PDE7, PDE8), ii) las cGMP-PDE (PDE5, PDE6 y PDE9) y iii) las PDE de doble sustrato (PDE1, PDE2, PDE3, PDE10 y PDE11).

10 La PDE10 tiene la distribución más restringida dentro de las familias PDE conocidas; el ARNm de la PDE10 se expresa altamente solo en el cerebro y los testículos (Fujimoto et al., J. Biol. Chem. (1999) 274: 18438-18445; Loughney et al., Gene (1999) 234: 109-117; Soderling et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1999) 96: 7071-7076). La proteína de PDE10 también se expresa altamente en el cerebro con una distribución restringida en la periferia en múltiples especies de mamíferos (Thomas et al., Brain Research (2003) 985: 113-126). En el cerebro de los mamíferos, el ARNm y la proteína de PDE10 están altamente enriquecidos en neuronas espinosas medianas (MSN) del estriado (Thomas et al., Brain Research (2003) 985: 113-126; Xie et al., Neuroscience (2006) 139: 597-607; Timothy et al., J. Histochem. Cyto. (2006) 54: 1205-1213), donde este regula la producción estriatal mediante sus efectos sobre las cascadas de señalización del cAMP y cGMP (Judith et al., Neuropharmacology (2006) 51: 374-385; Judith et al., Neuropharmacology (2006) 51: 386-396). Las MSN se dividen principalmente en dos vías: una vía directa (estriadonigral) que expresa receptores D₁ de dopamina y una vía indirecta (estriadopalidal) que expresa receptores D₂ de dopamina (Graybiel et al., Trends Neurosci. (1990) 13: 244-254; Graybiel et al., Curr. Biol. (2000) 10: 509-511). Estas vías tienen efectos opuestos sobre producción estriatal. Puesto que la PDE10 se expresa en ambas vías, la inhibición de PDE10 y la elevación de los niveles de nucleótidos cíclicos estriatales resultante tendrían potencialmente los efectos de antagonismo D₂, el tratamiento estándar para la psicosis, junto con agonismo D₁, que puede minimizar la susceptibilidad a efectos secundarios extrapiramidales. Esta distribución y función exclusivas en el cerebro indican que la PDE10 representa una importante nueva diana para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos, en particular trastornos como la esquizofrenia. Se hace referencia además al documento US2010/197651.

25 Los radiotrazadores TEP (Tomografía por Emisión de Positrones) y la tecnología imagenológica pueden proporcionar un poderoso método para la evaluación clínica y la selección de dosis de inhibidores de la PDE10A. Por tanto, la invención de la presente memoria está dirigida a inhibidores de la PDE10A radiomarcados que serían útiles para aplicaciones imagenológicas exploratorias y diagnósticas, tanto in vitro como in vivo, y para estudios competitivos que usen inhibidores de la PDE10A radiomarcados y sin marcar.

30 [Compendio de la invención]

Problemas que va a solucionar la invención

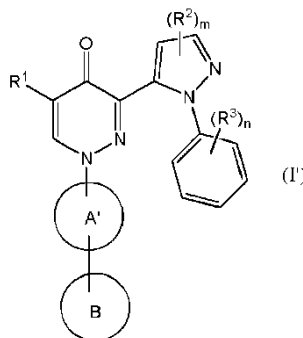
La presente invención tiene como objetivo proporcionar novedosos compuestos radiomarcados útiles como radiotrazadores para imagenología cuantitativa de la PDE10A en mamíferos.

Medios de resolver los problemas

35 Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento de resolver los problemas antes mencionados y han encontrado que los compuestos representados por la fórmula (I') mencionada más adelante son útiles como radiotrazadores para imagenología cuantitativa de la PDE10A en mamíferos. Los estudios adicionales hechos por los presentes inventores en base a estos hallazgos han derivado en la redacción final de la presente invención.

40 Por consiguiente, la presente invención se refiere a

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I'):



donde:

el anillo A' es

- (i) un benceno,
- (ii) una piperidina o
- (iii) una tetrahidropiridina

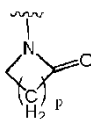
5 que pueden estar sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno y
- (2) un grupo alcoxi C₁₋₄;

el anillo B se selecciona del grupo que consiste en

- (1) cicloalquilo C₃₋₁₂,
- 10 (2) dihidropiraniolo,
- (3) tetrahidropiraniolo,
- (4) azetidiniolo,
- (5) pirrolidiniolo,
- (6) piperidiniolo,
- 15 (7) imidazolilo,
- (8) isoxazolilo,
- (9) pirazolilo,
- (10) dihidropirazolilo,
- (11) piridilo,
- 20 (12) pirrolilo,
- (13) dihidropirrolilo,
- (14) fenilo,
- (15) morfolinilo,
- (16) tiazolilo,
- 25 (17) oxazolidiniolo,
- (18) imidazolidiniolo,
- (19) oxaazabicyclooctilo y
- (20) oxazepaniolo,

30 que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno, siempre y cuando un grupo representado por la fórmula



donde p es de 1 a 4, que puede estar opcionalmente sustituido, esté excluido;

35 R¹ es un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C₁₋₄, un átomo de halógeno y un grupo cicloalquilo C₃₋₇, donde el alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido está radiomarcado con ¹¹C o ¹⁸F;

R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido o un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;

R³ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;

5 m es 0 o 1 y

n es de 0 a 3;

siempre y cuando la 1-[4-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-2-fluorofenil]-5-¹¹C-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona y 1-(2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil)-5-¹¹C-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-piridazin-4(1H)-ona estén excluidas;

o una sal del mismo (en lo sucesivo abreviado algunas veces como compuesto (I')).

10 [2] El compuesto o la sal según [1], donde

el anillo A' es

(i) un benceno que está sustituido por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno y

(2) un grupo alcoxi C₁₋₄,

15 (ii) una piperidina o

(iii) una tetrahidropiridina;

el anillo B se selecciona del grupo que consiste en

(1) tetrahidropirranilo y

(2) azetidínilo,

20 que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo oxo;

R¹ es un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₄ y un grupo cicloalquilo C₃₋₇, donde el alcoxi C₁₋₄ está radiomarcado con ¹¹C o ¹⁸F;

R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido por halógeno o un grupo arilo C₆₋₁₄;

25 R³ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ o un grupo alcoxi C₁₋₁₀;

m es de 0 a 1 y

n es 0 o 1.

[3] El compuesto o la sal según [1], donde

el anillo A' es

30 (i) un benceno que está sustituido por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno y

(2) un grupo alcoxi C₁₋₄,

(ii) una piperidina o

(iii) una tetrahidropiridina;

35 el anillo B se selecciona del grupo que consiste en

(1) tetrahidropirranilo y

(2) azetidínilo,

que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo oxo;

R^1 es $^{11}\text{CH}_3\text{O}-$, $^{18}\text{FCH}_2\text{O}-$, $^{18}\text{FCD}_2\text{O}-$, $^{18}\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ o $^{18}\text{FCD}_2\text{CD}_2\text{O}-$;

R^2 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido por halógeno o un grupo arilo C_{6-14} ;

R^3 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-10} o un grupo alcoxi C_{1-10} ;

m es de 0 a 1 y

5 n es 0 o 1.

[4] El compuesto o la sal según [1], donde

el anillo A' es

(i) un benceno que está sustituido por de 1 a 4 átomos de halógeno; el anillo B se selecciona del grupo que consiste en

10 (1) tetrahidropiraniolo y

(2) azetidiniolo,

que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 átomos de halógeno;

R^1 es un grupo alcoxi C_{1-4} que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-4} y un grupo cicloalquilo C_{3-7} , donde el alcoxi C_{1-4} está radiomarcado con ^{11}C o ^{18}F ;

15 R^2 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido por halógeno o un grupo arilo C_{6-14} ;

R^3 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-10} o un grupo alcoxi C_{1-10} ;

m es de 0 a 1 y

n es 0 o 1.

[5] El compuesto o la sal según [1], donde

20 el anillo A' es

(i) un benceno que está sustituido por de 1 a 4 átomos de halógeno; el anillo B se selecciona del grupo que consiste en

(1) tetrahidropiraniolo y

(2) azetidiniolo,

25 que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 átomos de halógeno;

R^1 es $^{11}\text{CH}_3\text{O}-$, $^{18}\text{FCH}_2\text{O}-$, $^{18}\text{FCD}_2\text{O}-$, $^{18}\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ o $^{18}\text{FCD}_2\text{CD}_2\text{O}-$;

R^2 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido por halógeno o un grupo arilo C_{6-14} ;

R^3 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-10} o un grupo alcoxi C_{1-10} ;

m es de 0 a 1 y

30 n es 0 o 1.

[6] El compuesto o la sal según [1], donde

el anillo A' es

(i) un benceno que está sustituido por de 1 a 4 átomos de halógeno;

el anillo B se selecciona del grupo que consiste en

35 (1) tetrahidropiraniolo y

(2) azetidiniolo,

que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 átomos de halógeno;

R^1 es $^{11}\text{CH}_3\text{O}-$, $^{18}\text{FCH}_2\text{O}-$, $^{18}\text{FCD}_2\text{O}-$, $^{18}\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ o $^{18}\text{FCD}_2\text{CD}_2\text{O}-$;

R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido por halógeno o un grupo arilo C₆₋₁₄;

R³ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ o un grupo alcoxi C₁₋₁₀;

m es de 0 a 1 y

n es 0 o 1.

- 5 [7] El compuesto o la sal según [1], donde tanto m como n son 0.
- [8] El compuesto o la sal según [1], que es 1-[2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]-5-¹¹C-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona o una sal del mismo.
- [9] El compuesto o la sal según [1], que es 1-[4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-fluorofenil]-5-¹¹C-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona o una sal del mismo.
- 10 [10] El compuesto o la sal según [1], que es 5-([¹⁸F]fluoro-metiloxi-d₂)-1-(2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona o una sal del mismo.
- [11] El compuesto o la sal según [1], que es 5-(2-[¹⁸F]fluoro-etiloxi-d₄)-1-(2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona o una sal del mismo.
- 15 [12] Un compuesto o una sal según [1], para uso en la imagenología cuantitativa de PDE10A en el cerebro de un mamífero.
- [13] Un compuesto o una sal según [1], para uso en la imagenología diagnóstica de un trastorno neurológico o psiquiátrico asociado a una disfunción de PDE10A en un mamífero.
- [14] Un compuesto o una sal según [1], para uso en la imagenología diagnóstica de un trastorno neurológico o psiquiátrico asociado a hipofunción estriatal o disfunción de los ganglios basales en un mamífero.
- 20 [15] Un método para la cuantificación de PDE10A en tejido de mamífero, que comprende poner en contacto tal tejido de mamífero en el que se desea realizar la cuantificación con una cantidad efectiva del compuesto o la sal de [1] y detectar o cuantificar la PDE10A usando tomografía de emisión de positrones.
- [16] Una composición estéril que comprende un compuesto o una sal de [1], disueltos en solución salina.
- [17] Uso de un compuesto o una sal de [1], para imagenología de un tejido, células in vitro.
- 25 [18] Un compuesto o una sal según [1], para uso en imagenología de un tejido, células o un huésped con un sistema de imagenología TEP.
- [19] Un compuesto o una sal de [1], para uso en la imagenología cuantitativa de PDE10A.

Efecto de la invención

- 30 Según la presente invención, se pueden proporcionar compuestos radiomarcados novedosos útiles como radiotrazadores para imagenología cuantitativa de PDE10A en mamíferos.

(Descripción detallada de la invención)

La presente invención se explicará en detalle a continuación.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

- 35 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, la expresión "puede estar halogenado" o el término "halógeno" significan que uno o más (p. ej., de 1 a 3) átomos de halógeno pueden estar presentes como sustituyentes.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquilo" incluyen (grupo) alquilo C₁₋₁₀, preferiblemente (grupo) alquilo C₁₋₆.

- 40 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquilo C₁₋₁₀" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo. En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alquilo C₁₋₆" es un alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6, perteneciente al "(grupo) alquilo C₁₋₁₀" antes mencionado y el "(grupo) alquilo C₁₋₄" es un alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4, perteneciente al "(grupo) alquilo C₁₋₁₀" antes mencionado.

- 45 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, el término "(grupo) alquilo C₁₋₁₀

que puede estar halogenado" significa un (grupo) alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno, y los ejemplos del mismo incluyen trifluorometilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alqueno" incluyen (grupo) alqueno C₂₋₆.

- 5 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alqueno C₂₋₆" incluyen vinilo, 1-propeno-1-ilo, 2-propeno-1-ilo, isopropeno, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo y 5-hexeno-1-ilo. En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alqueno C₂₋₄" es un alqueno que tiene un número de carbonos de 2 a 4, perteneciente al "(grupo) alqueno C₂₋₆" antes mencionado.

- 10 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquino" incluyen (grupo) alquino C₂₋₆.

Los ejemplos de "(grupo) alquino C₂₋₆" incluyen etino, 1-propino-1-ilo, 2-propino-1-ilo, 4-pentino-1-ilo y 5-hexino-1-ilo. En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alquino C₂₋₄" es un alquino que tiene un número de carbonos de 2 a 4, perteneciente al "(grupo) alquino C₂₋₆" antes mencionado.

- 15 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) cicloalquilo C₃₋₁₂" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) cicloalquilo C₃₋₇" es un cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 7, perteneciente al "(grupo) cicloalquilo C₃₋₁₂" antes mencionado.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) arilo C₆₋₁₄" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo y 2-antrilo.

- 20 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos de "(grupo) aralquilo C₇₋₁₆" incluyen bencilo, fenetilo, difenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 2-bifenilmetilo, 3-bifenilmetilo y 4-bifenilmetilo. En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) aralquilo C₇₋₁₄" es un aralquilo que tiene un número de carbonos de 7 a 14, perteneciente al "(grupo) aralquilo C₇₋₁₆" antes mencionado.

- 25 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, el "grupo heterocíclico" (y un resto heterocíclico en un sustituyente) es un grupo heterocíclico no aromático o un grupo heteroarilo (es decir, un grupo heterocíclico aromático), y los ejemplos del mismo incluyen grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Este "grupo heterocíclico" puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico.

- 30 Los ejemplos del "grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros" incluyen un grupo heterocíclico aromático de 3 a 14 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno tal como pirrolilo (p. ej., 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), furilo (p. ej., 2-furilo, 3-furilo), tienilo (p. ej., 2-tienilo, 3-tienilo), pirazolilo (p. ej., 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), imidazolilo (p. ej., 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), isoxazolilo (p. ej., 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxazolilo (p. ej., 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isotiazolilo (p. ej., 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), tiazolilo (p. ej., 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), triazolilo (p. ej., 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), oxadiazolilo (p. ej., 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo), tiadiazolilo (p. ej., 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo), tetrazolilo, piridilo (p. ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), piridazinilo (p. ej., 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirimidinilo (p. ej., 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), pirazinilo, indolilo, isoindolilo (p. ej., 1-isoindolilo, 2-isoindolilo, 3-isoindolilo, 4-isoindolilo, 5-isoindolilo, 6-isoindolilo, 7-isoindolilo), indolilo (p. ej., 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), benzo[b]furanilo (p. ej., 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-benzo[b]furanilo), benzo[c]furanilo (p. ej., 1-benzo[c]furanilo, 4-benzo[c]furanilo, 5-benzo[c]furanilo), benzo[b]tienilo (p. ej., 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 4-benzo[b]tienilo, 5-benzo[b]tienilo, 6-benzo[b]tienilo, 7-benzo[b]tienilo), benzo[c]tienilo (p. ej., 1-benzo[c]tienilo, 4-benzo[c]tienilo, 5-benzo[c]tienilo), indazolilo (p. ej., 1-indazolilo, 2-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), benzimidazolilo (p. ej., 1-benzimidazolilo, 2-benzimidazolilo, 4-benzimidazolilo, 5-benzimidazolilo), 1,2-benzisoxazolilo (p. ej., 1,2-benzisoxazol-3-ilo, 1,2-benzisoxazol-4-ilo, 1,2-benzisoxazol-5-ilo, 1,2-benzisoxazol-6-ilo, 1,2-benzisoxazol-7-ilo), benzoxazolilo (p. ej., 2-benzoxazolilo, 4-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, 6-benzoxazolilo, 7-benzoxazolilo), 1,2-benzisotiazolilo (p. ej., 1,2-benzisotiazol-3-ilo, 1,2-benzisotiazol-4-ilo, 1,2-benzisotiazol-5-ilo, 1,2-benzisotiazol-6-ilo, 1,2-benzisotiazol-7-ilo), benzotiazolilo (p. ej., 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), isoquinolilo (p. ej., 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo), quinolilo (p. ej., 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo), cinnolinilo (p. ej., 3-cinnolinilo, 4-cinnolinilo, 5-cinnolinilo, 6-cinnolinilo, 7-cinnolinilo, 8-cinnolinilo), ftalazinilo (p. ej., 1-ftalazinilo, 4-ftalazinilo, 5-ftalazinilo, 6-ftalazinilo, 7-ftalazinilo, 8-ftalazinilo), quinazolinilo (p. ej., 2-quinazolinilo, 4-quinazolinilo, 5-quinazolinilo, 6-quinazolinilo, 7-quinazolinilo, 8-quinazolinilo), quinoxalinilo (p. ej., 2-quinoxalinilo, 3-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 6-quinoxalinilo, 7-quinoxalinilo, 8-quinoxalinilo), pirazolo[1,5-a]piridilo (p. ej., pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilo), imidazo[1,2-a]piridilo (p. ej., imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo, imidazo

[1,2-a]piridin-8-ilo); y

5 un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros saturado o insaturado que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno tal como tetrahidrofurilo, oxazolidinilo, imidazolinilo (p. ej., 1-imidazolinilo, 2-imidazolinilo, 4-imidazolinilo), aziridinilo (p. ej., 1-aziridinilo, 2-aziridinilo), azetidino (p. ej., 1-azetidino, 2-azetidino), pirrolidinilo (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), piperidinilo (p. ej., 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo), azepanilo (p. ej., 1-azepanilo, 2-azepanilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo), azocanilo (p. ej., 1-azocanilo, 2-azocanilo, 3-azocanilo, 4-azocanilo), piperazinilo (p. ej., 1,4-piperazin-1-ilo, 1,4-piperazin-2-ilo), diazepinilo (p. ej., 1,4-diazepin-1-ilo, 1,4-diazepin-2-ilo, 1,4-diazepin-5-ilo, 1,4-diazepin-6-ilo), diazocanilo (p. ej., 1,4-diazocan-1-ilo, 1,4-diazocan-2-ilo, 1,4-diazocan-5-ilo, 1,4-diazocan-6-ilo, 1,5-diazocan-1-ilo, 1,5-diazocan-2-ilo, 1,5-diazocan-3-ilo), tetrahidropiranilo (p. ej., tetrahidropiran-4-ilo), morfolinilo (p. ej., 4-morfolinilo), tiomorfolinilo (p. ej., 4-tiomorfolinilo), 2-oxazolidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolilo, oxazabicyclooctilo y oxazepanilo.

15 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos de los "grupos heterocíclicos de 5 a 10 miembros" incluyen aquellos que tienen de 5 a 10 miembros pertenecientes al "grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros" antes mencionado.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" (y un resto heterocíclico aromático en un sustituyente) incluyen el "grupo heterocíclico aromático de 3 a 14 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno" tal y como se ha ejemplificado anteriormente como dicho "grupo heterocíclico".

20 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" (y un resto heterocíclico aromático en un sustituyente) incluyen el "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros saturado o insaturado que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno" tal y como se ha ejemplificado anteriormente como dicho "grupo heterocíclico".

25 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico saturado" (y un resto heterocíclico saturado en un sustituyente) incluyen aquellos saturados pertenecientes a dicho "grupo heterocíclico no aromático". Los ejemplos específicos del mismo incluyen el grupo tetrahidrofurilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y piperazinilo.

30 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros" (y un resto heterocíclico saturado en un sustituyente) incluyen aquellos que tienen de 5 a 6 miembros pertenecientes a dicho "grupo heterocíclico saturado".

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alcoxi" incluyen (grupo) alcoxi C₁₋₁₀.

35 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alcoxi C₁₋₁₀" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi y hexiloxi. En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alcoxi C₁₋₄" es un alcoxi que tiene un número de carbonos de 1 a 4, perteneciente al "(grupo) alcoxi C₁₋₁₀" antes mencionado.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) cicloalquiloxi C₃₋₇" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

40 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) ariloxi C₆₋₁₄" incluyen feniloxi, 1-naftiloxi y 2-naftiloxi.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) aralquiloxi C₇₋₁₆" incluyen benciloxi y fenetiloxi.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfanilo" incluyen (grupo) alquilsulfanilo C₁₋₁₀.

45 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfanilo C₁₋₁₀" incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, butilsulfanilo, sec-butilsulfanilo y *tert*-butilsulfanilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquilcarbonilo" incluyen alquilcarbonilo C₁₋₁₀.

50 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquilcarbonilo C₁₋₁₀" incluyen acetilo, propionilo y pivaloilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) cicloalquilcarbonilo C₃₋₇" incluyen el grupo ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) arilcarbonilo C₆₋₁₄" incluyen el grupo benzoilo, 1-naftoilo y 2-naftoilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) aralquilcarbonilo C₇₋₁₆" incluyen el grupo fenilacetilo y 3-fenilpropionilo.

- 5 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alcoxicarbonilo" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) ariloxicarbonilo C₆₋₁₄" incluyen fenoxicarbonilo.

- 10 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) aralquilcarbonilo C₇₋₁₆" incluyen benciloxicarbonilo y fenetiloxicarbonilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfonilo" incluyen (grupo) alquilsulfonilo C₁₋₁₀.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfonilo C₁₋₁₀" incluyen metilsulfonilo y etilsulfonilo.

- 15 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfonilo" incluyen (grupo) alquilsulfonilo C₁₋₁₀.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfonilo C₁₋₁₀" incluyen metilsulfonilo y etilsulfonilo.

- 20 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquilcarbamoilo" incluyen (grupo) alquilcarbamoilo C₁₋₁₀.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) alquilcarbamoilo C₁₋₁₀" incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo y propilcarbamoilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) mono- o dialquilamino" incluyen (grupo) mono- o dialquilamino C₁₋₁₀.

- 25 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) mono- o dialquilamino C₁₋₁₀" incluyen metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino y dietilamino.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) mono- o diarilamino C₆₋₁₄" incluyen fenilamino y difenilamino.

- 30 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, los ejemplos del "(grupo) mono- o diaralquilamino C₇₋₁₆" incluyen bencilamino.

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, cuando los grupos, restos y anillos tal y como se han explicado en la presente memoria descriptiva están sustituidos por varios sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes.

- 35 A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, "el grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido" y el "grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido" pueden tener sustituyentes seleccionados de, por ejemplo, el grupo B de sustituyentes siguiente. El número de sustituyentes varía de 1 al número máximo que puede estar sustituido, más preferiblemente de 1 a 3 y aún más preferiblemente 1.

[Grupo B de sustituyentes]

El grupo B de sustituyentes consiste en

- 40 (a) un átomo de halógeno;
- (b) un grupo hidroxilo;
- (c) un grupo nitro;
- (d) un grupo ciano;
- 45 (e) un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido (el "grupo arilo C₆₋₁₄" puede estar sustituido por uno o más sustituyentes (preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1) seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁₋₁₀ que puede estar halogenado, mono- o dialquilamino C₁₋₁₀, mono- o diarilamino C₆₋₁₄, mono- o diaralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₁₀, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, arilcarbonilo

C₆₋₁₄, aralquilcarbonilo C₇₋₁₆, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀, ariloxicarbonilo C₆₋₁₄, aralquioxicarbonilo C₇₋₁₆, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfino C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀, mono- o diarilcarbamoilo C₆₋₁₄, etc.);

5 (f) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ que puede estar sustituido (el "grupo ariloxi C₆₋₁₄" puede estar sustituido por uno o más sustituyentes (preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1) seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁₋₁₀ que puede estar halogenado, mono- o dialquilamino C₁₋₁₀, mono- o diarilamino C₆₋₁₄, mono- o diaralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₁₀, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, arilcarbonilo C₆₋₁₄, aralquilcarbonilo C₇₋₁₆, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀, ariloxicarbonilo C₆₋₁₄, aralquioxicarbonilo C₇₋₁₆, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfino C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀, mono- o diarilcarbamoilo C₆₋₁₄, etc.);

10 (g) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ que puede estar sustituido (el "grupo aralquiloxi C₇₋₁₆" puede estar sustituido por uno o más sustituyentes (preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1) seleccionados de átomos de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁₋₁₀ que puede estar halogenado, mono- o dialquilamino C₁₋₁₀, mono- o diarilamino C₆₋₁₄, mono- o diaralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₁₀, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, arilcarbonilo C₆₋₁₄, aralquilcarbonilo C₇₋₁₆, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀, ariloxicarbonilo C₆₋₁₄, aralquioxicarbonilo C₇₋₁₆, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfino C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀, mono- o diarilcarbamoilo C₆₋₁₄, etc.);

15 (h) un grupo mono- o diheterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno (p. ej., furilo, piridilo, tienilo, pirrolidino, 1-piperidino, 4-piperidilo, piperazino, 1-morfolino, 4-tiomorfolino, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, azonan-1-ilo, 3,4-dihidroisoquinolina-2-ilo y similares) que puede estar sustituido (el "grupo mono- o diheterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno" puede estar sustituido por uno o más sustituyentes (preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1) seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁₋₁₀ que puede estar halogenado, mono- o dialquilamino C₁₋₁₀, mono- o diarilamino C₆₋₁₄, mono- o diaralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₁₀, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, arilcarbonilo C₆₋₁₄, aralquilcarbonilo C₇₋₁₆, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀, ariloxicarbonilo C₆₋₁₄, aralquioxicarbonilo C₇₋₁₆, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfino C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀, mono- o diarilcarbamoilo C₆₋₁₄, etc.);

20 (i) un grupo amino que puede estar sustituido [p. ej., grupo amino que puede estar sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, grupo heterocíclico y grupo alquilo heterocíclico (el alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, grupo heterocíclico y grupo alquilo heterocíclico pueden estar sustituidos por átomos de halógeno, grupo hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁₋₁₀ que puede estar halogenado (no los sustituyentes alquilo y alqueno), mono- o dialquilamino C₁₋₁₀, mono- o diarilamino C₆₋₁₄, mono- o diaralquilamino C₇₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₁₀, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, arilcarbonilo C₆₋₁₄, aralquilcarbonilo C₇₋₁₆, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀, ariloxicarbonilo C₆₋₁₄, aralquioxicarbonilo C₇₋₁₆, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, cicloalquilsulfanilo C₃₋₇, alquilsulfino C₁₋₁₀, cicloalquilsulfino C₃₋₇, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, cicloalquilsulfonilo C₃₋₇, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀, mono- o diarilcarbamoilo C₆₋₁₄). "Heterocíclico" y "heterocíclico" en "alquilo heterocíclico" son lo mismo que el "grupo heterocíclico" antes mencionado];

(j) un cicloalquilo C₃₋₇;

30 (k) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido (el "grupo alcoxi C₁₋₁₀" puede estar sustituido por uno o más sustituyentes (preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1) seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, mono- o dialquilamino C₁₋₁₀, mono- o diarilamino C₆₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₁₀, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₁₀, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, arilcarbonilo C₆₋₁₄, aralquilcarbonilo C₇₋₁₆, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀, ariloxicarbonilo C₆₋₁₄, aralquioxicarbonilo C₇₋₁₆, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alquilsulfino C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀, mono- o diarilcarbamoilo C₆₋₁₄, etc.);

(l) un formilo;

(m) un alquilcarbonilo C₁₋₁₀ (p. ej., acetilo);

(n) un cicloalquilcarbonilo C₃₋₇;

(o) un arilcarbonilo C₆₋₁₄;

50 (p) un aralquilcarbonilo C₇₋₁₆;

(q) un alcoxicarbonilo C₁₋₁₀;

(r) un ariloxicarbonilo C₆₋₁₄;

(s) un aralquioxicarbonilo C₇₋₁₆;

(t) un alquilsulfanilo C₁₋₁₀;

(u) un alquilsulfino C_{1-10} ;

(v) un alquilsulfonilo C_{1-10} ;

(w) un carbamoilo;

(x) un tiocarbamoilo;

5 (y) un monoalquilcarbamoilo C_{1-10} (p. ej., metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.);

(z) un dialquilcarbamoilo C_{1-10} (p. ej., dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.);

(aa) un mono- o diarilcarbamoilo C_{6-14} (p. ej., fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.) y

10 (bb) un mono- o dicarbamoilo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno (p. ej., 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo, 2-tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo, etc.).

A menos que se indique específicamente lo contrario, en esta memoria descriptiva, el "arilo C_{6-14} que puede estar sustituido", puede tener sustituyentes seleccionados de, por ejemplo, el grupo B de sustituyentes antes mencionado y el grupo B' de sustituyentes siguiente. El número de sustituyentes varía de 1 al número máximo que pueden ser sustituidos, más preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes y aún más preferiblemente 1 sustituyente.

15 [Grupo B' de sustituyentes]

El grupo B' de sustituyentes consiste en

20 (e) un alquilo C_{1-10} , que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes (preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1) seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o dialquilamino C_{1-10} , mono- o diarilamino C_{6-14} , mono- o diaralquilamino C_{7-16} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-10} , formilo, alquilcarbonilo C_{1-10} , cicloalquilcarbonilo C_{3-7} , arilcarbonilo C_{6-14} , aralquilcarbonilo C_{7-16} , alcoxycarbonilo C_{1-10} , ariloxycarbonilo C_{6-14} , aralquiloxyarbonilo C_{7-16} , alquilsulfanilo C_{1-10} , alquilsulfino C_{1-10} , alquilsulfonilo C_{1-10} , carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo C_{1-10} , mono- o diarilcarbamoilo C_{6-14} , etc.;

25 (b) un alqueno C_{2-6} , que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes (preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1) seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o dialquilamino C_{1-10} , mono- o diarilamino C_{6-14} , mono- o diaralquilamino C_{7-16} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-10} , formilo, alquilcarbonilo C_{1-10} , cicloalquilcarbonilo C_{3-7} , arilcarbonilo C_{6-14} , aralquilcarbonilo C_{7-16} , alcoxycarbonilo C_{1-10} , ariloxycarbonilo C_{6-14} , aralquiloxyarbonilo C_{7-16} , alquilsulfanilo C_{1-10} , alquilsulfino C_{1-10} , alquilsulfonilo C_{1-10} , carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo C_{1-10} , mono- o diarilcarbamoilo C_{6-14} , etc.; y

30 (c) un alquino C_{2-6} , que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes (preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1) seleccionados de átomos de halógeno, grupo hidroxilo, ciano, amino, mono- o dialquilamino C_{1-10} , mono- o diarilamino C_{6-14} , mono- o diaralquilamino C_{7-16} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-10} , formilo, alquilcarbonilo C_{1-10} , cicloalquilcarbonilo C_{3-7} , arilcarbonilo C_{6-14} , aralquilcarbonilo C_{7-16} , alcoxycarbonilo C_{1-10} , ariloxycarbonilo C_{6-14} , aralquiloxyarbonilo C_{7-16} , alquilsulfanilo C_{1-10} , alquilsulfino C_{1-10} , alquilsulfonilo C_{1-10} , carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo C_{1-10} , mono- o diarilcarbamoilo C_{6-14} , etc.

35 Los símbolos de la Fórmula (I') antes mencionada se explicarán a continuación.

Un compuesto de la fórmula (I'), donde

el anillo A' es

(i) un benceno,

(ii) una piperidina o

40 (iii) una tetrahidropiridina

que pueden estar sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor) y

(2) un grupo alcoxi C_{1-4} (preferiblemente metoxi);

el anillo B se selecciona del grupo que consiste en

45 (1) cicloalquilo C_{3-12} ,

- (2) dihidropiraniilo,
 (3) tetrahidropiraniilo,
 (4) azetidiniilo,
 (5) pirrolidiniilo,
 5 (6) piperidiniilo,
 (7) imidazolilo,
 (8) isoxazolilo,
 (9) pirazolilo,
 (10) dihidropirazolilo,
 10 (11) piridilo,
 (12) pirrolilo,
 (13) dihidropirrolilo,
 (14) fenilo,
 (15) morfoliniilo,
 15 (16) tiazolilo,
 (17) oxazolidiniilo,
 (18) imidazolidiniilo,
 (19) oxaazabiciclooctilo y
 (20) oxazepaniilo,
 20 que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro), un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₁₀ (p. ej., etóxicarbonilo), un grupo alcóxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno (p. ej., difluorometoxi) y un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno (p. ej., metilo, terc-butilo, difluorometilo, trifluorometilo);
 25 R¹ es un grupo alcóxi C₁₋₄ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcóxi C₁₋₄, átomos de halógeno y un grupo cicloalquilo C₃₋₇, donde el alcóxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido está radiomarcado con ¹¹C o ¹⁸F;
 R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido o un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;
 30 R³ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido o un grupo alcóxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;
 m es 0 o 1 y
 n es de 0 a 3;
 siempre y cuando la 1-[4-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-2-fluorofenil]-5-¹¹C-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona y 1-(2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil)-5-¹¹C-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-piridazin-4(1H)-ona
 35 estén excluidas;
 o una sal del mismo.
 Los ejemplos específicos preferibles del compuesto (I') incluyen los siguientes:
 Un compuesto de la fórmula (I'), donde
 el anillo A' es
 40 (i) un benceno que está sustituido por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor) y
 (2) un grupo alcoxi C₁₋₄ (preferiblemente metoxi),
 (ii) una piperidina o
 (iii) una tetrahidropiridina;
- 5 el anillo B se selecciona del grupo que consiste en
 (1) tetrahidropirano y
 (2) azetidino,
 que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (p. ej., flúor) y un grupo oxo;
- 10 R¹ es un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₄ y un grupo cicloalquilo C₃₋₇ (p. ej., metoxi, etoxi, isopropoxi, ciclopropilmetoxi, difluorometoxi, metoxietoxi), donde el alcoxi C₁₋₄ está radiomarcado con ¹¹C o ¹⁸F;
 R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido por halógeno o un grupo arilo C₆₋₁₄;
 R³ es un átomo de halógeno (p. ej., cloro, flúor), un grupo alquilo C₁₋₁₀ (p. ej., metilo, isopropilo, isobutilo) o un grupo
 15 alcoxi C₁₋₁₀ (p. ej., metoxi);
 m es de 0 a 1 y
 n es 0 o 1
 es preferible.
 En otro aspecto de un compuesto de la fórmula (I'), los ejemplos preferibles del anillo A' son
- 20 (i) un benceno que está sustituido por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de
 (1) un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor) y
 (2) un grupo alcoxi C₁₋₄ (preferiblemente metoxi),
 (ii) una piperidina o
 (iii) una tetrahidropiridina;
- 25 el anillo B se selecciona del grupo que consiste en
 (1) tetrahidropirano y
 (2) azetidino,
 que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (p. ej., flúor) y un grupo oxo;
- 30 R¹ es ¹¹CH₃O-, ¹⁸FCH₂O-, ¹⁸FCD₂O-, ¹⁸FCH₂CH₂O- o ¹⁸FCD₂CD₂O- (más preferiblemente ¹¹CH₃O-, ¹⁸FCD₂O- o ¹⁸FCD₂CD₂O-, lo más preferiblemente ¹¹CH₃O-);
 R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido por halógeno o un grupo arilo C₆₋₁₄;
 R³ es un átomo de halógeno (p. ej., cloro, flúor), un grupo alquilo C₁₋₁₀ (p. ej., metilo, isopropilo, isobutilo) o un grupo
 35 alcoxi C₁₋₁₀ (p. ej., metoxi);
 m es de 0 a 1 y
 n es 0 o 1
 es más preferible.
 Un compuesto de la fórmula (I'), donde
 el anillo A' es
- 40 (i) un benceno que está sustituido por de 1 a 4 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor);

el anillo B se selecciona del grupo que consiste en

(1) tetrahidropiraniolo

(2) azetidiniolo,

que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 (preferiblemente 2) átomos de halógeno (p. ej., flúor);

- 5 R^1 es un grupo alcoxi C_{1-4} que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-4} y un grupo cicloalquilo C_{3-7} (p. ej., metoxi, etoxi, isopropoxi, ciclopropilmetoxi, difluorometoxi, metoxietoxi), donde el alcoxi C_{1-4} está radiomarcado con ^{11}C o ^{18}F ;

R^2 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido por halógeno y un grupo arilo C_{6-14} ;

- 10 R^3 es un átomo de halógeno (p. ej., cloro, flúor), un grupo alquilo C_{1-10} (p. ej., metilo, isopropilo, isobutilo) y un grupo alcoxi C_{1-10} (p. ej., metoxi);

m es de 0 a 1 y

n es 0 o 1

es más preferible.

En otro aspecto de un compuesto de la fórmula (I'), los ejemplos preferibles del anillo A' son

- 15 i(i) un benceno que está sustituido por de 1 a 4 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor);

el anillo B se selecciona del grupo que consiste en

(1) tetrahidropiraniolo y

(2) azetidiniolo,

que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 (preferiblemente 2) átomos de halógeno (p. ej., flúor);

- 20 R^1 es $^{11}CH_3O-$, $^{18}FCH_2O-$, $^{18}FCD_2O-$, $^{18}FCH_2CH_2O-$ o $^{18}FCD_2CD_2O-$ (más preferiblemente $^{11}CH_3O-$, $^{18}FCD_2O-$ o $^{18}FCD_2CD_2O-$, lo más preferiblemente $^{11}CH_3O-$);

R^2 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido por halógeno o un grupo arilo C_{6-14} ;

R^3 es un átomo de halógeno (p. ej., cloro, flúor), un grupo alquilo C_{1-10} (p. ej., metilo, isopropilo, isobutilo) o un grupo alcoxi C_{1-10} (p. ej., metoxi);

- 25 m es de 0 a 1 y

n es 0 o 1.

Un compuesto de la fórmula (I'), donde

el anillo A' es

(i) un benceno que está sustituido por de 1 a 4 átomos de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor);

- 30 el anillo B se selecciona del grupo que consiste en

(1) tetrahidropiraniolo y

(2) azetidiniolo,

que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 (preferiblemente 2) átomos de halógeno (p. ej., flúor);

- 35 R^1 es $^{11}CH_3O-$, $^{18}FCH_2O-$, $^{18}FCD_2O-$, $^{18}FCH_2CH_2O-$ o $^{18}FCD_2CD_2O-$ (más preferiblemente $^{11}CH_3O-$, $^{18}FCD_2O-$ o $^{18}FCD_2CD_2O-$, lo más preferiblemente $^{11}CH_3O-$);

R^2 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido por halógeno o un grupo arilo C_{6-14} ;

R^3 es un átomo de halógeno (p. ej., cloro, flúor), un grupo alquilo C_{1-10} (p. ej., metilo, isopropilo, isobutilo) o un grupo alcoxi C_{1-10} (p. ej., metoxi);

m es de 0 a 1 y

- 40 n es 0 o 1

es particularmente preferible.

Específicamente, el compuesto (I') es preferiblemente

1-[2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-5-¹¹C-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona o una sal del mismo;

5 1-[4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-fluorofenil]-5-¹¹C-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona o una sal del mismo;

5-([¹⁸F]fluoro-metiloxi-d₂)-1-(2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona o una sal del mismo; y

10 5-(2-[¹⁸F]fluoro-etiloxi-d₄)-1-(2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona o una sal del mismo.

15 Cuando el compuesto (I') es una sal, pueden incluirse, por ejemplo sales de metales, sales de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos ácidos o básicos. Los ejemplos preferidos de sales de metales incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio, sales de magnesio, sales de bario y sales de aluminio. Los ejemplos preferibles de sales con bases orgánicas incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, N, N'-dibenciletilenodiamina. Los ejemplos preferibles de sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico. Los ejemplos preferibles de sales con ácidos orgánicos incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico. Los ejemplos preferibles de sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina. Los ejemplos preferibles de sales con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico. Entre ellas, son preferibles las sales que son farmacológicamente aceptables. Por ejemplo, en caso de que esté presente un grupo funcional ácido en el compuesto, son preferibles sales inorgánicas, que incluyen sales de metales alcalinos (p. ej., sales de sodio) y sales de metales alcalinotérreos (p. ej., sales de calcio, sales de magnesio, sales de bario), y sales de amonio. En cambio, en caso de que esté presente un grupo funcional básico en el compuesto, son preferibles sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico.

25 Si el compuesto (I') incluye isómeros tales como tautómeros, isómeros ópticos, isómeros estéricos, isómeros de inversión e isómeros rotacionales, uno de los otros isómeros o una mezcla también están incluidos en el compuesto de la presente invención. Además, si el compuesto (I') tiene un isómero óptico, el isómero óptico separado del racemato se incluye en el compuesto (I').

35 El compuesto (I') se puede obtener en forma de cristal. Tanto una forma cristalina única como una mezcla cristalina se pueden incluir en el compuesto (I').

40 El compuesto de la fórmula (I') puede ser un cocrystal o una sal de cocrystal farmacéuticamente aceptables. El término "cocrystal" o "sal de cocrystal" tal y como se usa en la presente memoria significa un material cristalino compuesto por dos o más sólidos diferentes a temperatura ambiente, cada uno de los cuales tiene características físicas diferenciadas tales como estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad y estabilidad. Un cocrystal o una sal de cocrystal se pueden obtener según un método de cocrystalización conocido por sí mismo.

El compuesto (I') se puede proporcionar en forma de un solvato (por ejemplo, un hidrato) o en forma de un no solvato y ambos se incluyen en el compuesto (I').

45 Los compuestos marcados con isótopos adicionales (p. ej., ²H (también escrito como D), ³H (también escrito como T), ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ³⁵S, ¹²⁵I) también se incluyen en el compuesto (I').

[Métodos de fabricación]

50 El compuesto de la presente invención y el compuesto como materias primas se pueden fabricar mediante medios conocidos, por ejemplo, mediante los métodos mostrados en los esquemas siguientes. En lo sucesivo, "temperatura ambiente" indica una temperatura que, generalmente, varía de 0 a 35 °C y "una temperatura baja" indica generalmente una temperatura de -78 a 0 °C.

El compuesto (I') se puede obtener, por ejemplo, mediante el método explicado a continuación o por un método comparable al mismo. Los métodos de fabricación del compuesto (I') se muestran mediante los esquemas de reacción 1-6 descritos en detalle en el siguiente o en un método según el mismo.

Los símbolos usados para los compuestos en los esquemas de reacción indican los mismos significados que los mencionados anteriormente. En esta memoria descriptiva, un grupo metilo (CH₃), a veces, se abrevia como Me.

5 En cada uno de los métodos de producción siguientes, cada compuesto de material de partida usado para la producción del compuesto (I') puede formar una sal. Como tal sal, se pueden mencionar aquellas similares a la sal del compuesto (I').

10 Además, cada compuesto de material de partida usado para la producción del compuesto (I') también se puede usar para la siguiente reacción como una mezcla de reacción o como un producto crudo. También se puede aislar de una mezcla de reacción según un método convencional y se puede purificar fácilmente mediante un medio conocido por sí mismo, por ejemplo, medios de separación tales como extracción, concentración, neutralización, filtración, destilación, recristalización, cromatografía y similares. Los ejemplos del solvente usado para la recristalización antes mencionada incluyen agua, alcoholes, éteres, hidrocarburos, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, cetonas, ésteres, sulfóxidos, ácidos orgánicos y similares. Estos solventes se pueden usar solos o en una mezcla de dos o más clases de solventes que se mezclan en una proporción adecuada, por ejemplo, de 1:1 a 1:10 y similares. Cuando un compuesto de una fórmula está disponible en el mercado, el producto disponible en el mercado se puede usar como está, o también se puede usar un compuesto producido mediante un método conocido por sí mismo o un método según el mismo.

20 Cuando un sustituyente que tiene el compuesto (I') contiene un grupo funcional convertible (p. ej., un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo, un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆, un grupo ariloxicarbonilo C₆₋₁₄, un grupo aralquiloxicarbonilo C₇₋₁₆, un átomo de halógeno, etc.), pueden producirse varios compuestos convirtiendo tales grupos funcionales mediante un método conocido por sí mismo o un método según el mismo.

En el caso de un grupo amino, por ejemplo, la conversión es posible mediante una reacción tal como amidación, sulfonilación, nitrosación, alquilación, arilación, imidación y similares.

En el caso de un grupo hidroxilo, por ejemplo, la conversión es posible mediante una reacción tal como esterificación, carbamoylación, sulfonilación, alquilación, arilación, oxidación, halogenación y similares.

25 En el caso de un grupo carbonilo, por ejemplo, la conversión es posible mediante una reacción tal como reducción, oxidación, iminación (que incluye oximación, hidrazonación), (tio)quelación, alquilidación, tiocarbonilación y similares.

En el caso de un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆, un grupo ariloxicarbonilo C₆₋₁₄ o un grupo aralquiloxicarbonilo C₇₋₁₆, por ejemplo, la conversión es posible mediante una reacción tal como reducción, hidrólisis y similares.

30 En el caso de un átomo de halógeno, por ejemplo, la conversión es posible mediante una reacción tal como diversas reacciones de sustitución nucleofílica, diversas reacciones de acoplamiento y similares.

En cada una de las reacciones antes mencionadas, cuando el compuesto se obtiene en una forma libre, se puede convertir a una sal según un método convencional, y cuando el compuesto se obtiene en forma de una sal, también se puede convertir a una forma libre o a otra sal según un método convencional.

35 Estos grupos funcionales se pueden convertir mediante un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en "Comprehensive Organic Transformations" (Richard C. Larock, Wiley-VCH, 1999) y similares.

40 En cada reacción de los métodos de producción del compuesto (I') antes mencionados y cada reacción de síntesis del compuesto de partida, cuando un compuesto de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo o un grupo heterocíclico como sustituyente, se puede introducir en estos grupos un grupo protector usado generalmente en la química de los péptidos y similares. El compuesto objetivo se puede obtener mediante eliminación del grupo protector, según sea necesario, después de la reacción.

45 Como grupo protector de amino, se puede usar, por ejemplo, un grupo formilo; un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆ (p. ej., acetilo, etilcarbonilo, etc.), un grupo fenilcarbonilo, un grupo alquiloxicarbonilo C₁₋₆ (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), etc.), un grupo aliloxicarbonilo (Alloc), un grupo feniloxicarbonilo, un grupo fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), un grupo aralquiloxicarbonilo C₇₋₁₀ (p. ej., bencilcarbonilo, etc.), un grupo aralquiloxicarbonilo C₇₋₁₀ (p. ej., benciloxicarbonilo(Z), etc.), un grupo aralquilo C₇₋₁₀ (p. ej., bencilo, etc.), un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), un grupo tritilo, un grupo ftaloilo y/o un grupo N,N-dimetilaminometileno, etc., que tienen opcionalmente cada uno de ellos uno o más sustituyentes, y similares. Como estos sustituyentes, se puede usar un grupo fenilo, un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆, (p. ej., metilcarbonilo, etilcarbonilo, butilcarbonilo, etc.), un grupo nitro. El número de sustituyentes es aproximadamente de 1 a 3.

55 Como grupo protector de carboxilo, se puede usar, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, etc.), un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo fenilo, un grupo tritilo y/o un grupo aralquilo, que tienen opcionalmente cada uno de ellos uno o más sustituyentes, y similares. Como estos sustituyentes, se puede usar un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo formilo, un grupo

alquilcarbonilo C₁₋₆, (p. ej., acetilo, etilcarbonilo, butilcarbonilo, etc.), un grupo nitro y similares. El número de sustituyentes es aproximadamente de 1 a 3.

5 Como grupo protector de hidroxilo, se puede usar, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, etc.), un grupo aralquilo C₇₋₁₀ (p. ej., bencilo, etc.), un grupo formilo, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆ (p. ej., acetilo, etilcarbonilo, etc.), un grupo benzoilo, un grupo aralquilcarbonilo C₇₋₁₀ (p. ej., bencilcarbonilo, etc.), un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo furaniilo y/o un grupo sililo, que tienen opcionalmente cada uno de ellos uno o más sustituyentes, y similares. Como estos sustituyentes, se puede usar un átomo de halógeno, (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, etc.), un grupo fenilo, un grupo aralquilo C₇₋₁₀ (p. ej., bencilo, etc.), un grupo alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi, etoxi, n-propoxi, etc.), un grupo nitro y similares. El número de sustituyentes es aproximadamente de 1 a 4.

10 Estos grupos protectores se pueden introducir o eliminar mediante un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999) y similares.

15 Cuando el compuesto (I') se presenta como un isómero configuracional, diastereómero, confórmero o similares, se pueden aislar, respectivamente, mediante métodos conocidos. Cuando el compuesto (1') es una forma ópticamente activa, se puede separar un racemato en una forma (+) y una forma (-) mediante medios de resolución óptica generales.

20 Cuando el compuesto (I') contiene isómero óptico, estereoisómero, isómero posicional, rotámero o tautómero, cada uno de estos también pueden estar contenidos como compuesto (I') y se pueden obtener como un único producto mediante un método de síntesis y un método de separación conocidos por sí mismos.

Por ejemplo, el método de resolución óptica puede ser un método conocido por sí mismo, tal como un método de recristalización fraccional, un método de columna quiral, un método para separación de diastereómeros, etc.

1) Método de recristalización fraccional

25 Método donde se forma una sal de un racemato con un compuesto ópticamente activo (p. ej., (+)-ácido mandélico, (-)-ácido mandélico, (+)-ácido tartárico, (-)-ácido tartárico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinchonina, (-)-cinchonidina, brucina, etc.), que se separa mediante un método de recristalización fraccional y, si se desea, se obtiene un isómero óptico libre mediante una etapa de neutralización.

2) Método de la columna quiral

30 Método donde se aplica un racemato o una sal del mismo a una columna de separación de un isómero óptico (una columna quiral) para permitir la separación. En el caso de una cromatografía líquida, por ejemplo, se aplica una mezcla de los isómeros ópticos a una columna quiral, tal como ENALTIO-OVM (fabricada por Tosoh Corporation), las series CHIRAL (fabricadas por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y similares, y se desarrolla con agua, diversos tampones (p. ej., tampón fosfato) y disolventes orgánicos (p. ej., etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina) por sí solos o mezclados para separar el isómero óptico. En el caso de una cromatografía de gases, por ejemplo, se usa una columna quiral tal como CP-Chirasil-DeX CB (fabricada por GL Sciences Inc.) y similares para permitir la separación.

3) Método para separación de diastereómeros

40 Método donde se prepara una mezcla racémica en una mezcla diastereomérica mediante reacción química con un reactivo ópticamente activo, que se convierte en una única sustancia mediante un medio de separación típico (p. ej., un método de recristalización fraccional, un método cromatográfico, etc.) y similares, y se somete a un tratamiento químico tal como hidrólisis y similares para separar un resto de reactivo ópticamente activo, a través del cual se obtiene un isómero óptico. Por ejemplo, cuando el compuesto (I') contiene un grupo hidroxilo o un grupo amino primario o secundario en una molécula, el compuesto y un ácido orgánico ópticamente activo (p. ej., MTPA [ácido α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacético], (-)-ácido metoxiacético, etc.) y similares se someten a una reacción de condensación para dar diaesterómeros en forma de éster o en forma de amida, respectivamente.

45 Una sal del compuesto (I') se puede producir mediante un método conocido por sí mismo. Por ejemplo, cuando el compuesto (I') es un compuesto básico, se puede producir añadiendo un ácido inorgánico o un ácido orgánico, o cuando el compuesto (I') es un compuesto ácido, añadiendo una base orgánica o una base inorgánica.

50 El disolvente, el ácido y la base usados para los métodos de producción del compuesto de la presente invención se explican a continuación.

Como "alcoholes", se pueden usar, por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, terc-butanol y similares.

Como "éteres", se pueden usar, por ejemplo, dietil éter, diisopropil éter, difenil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares.

Como "hidrocarburos", se pueden usar, por ejemplo, benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares.

Como amidas, se pueden usar, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidina, triamida hexametilfosfórica y similares.

5 Como "hidrocarburos halogenados", se pueden usar, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y similares.

Como "nitrilos", se pueden usar, por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo y similares.

Como "cetonas", se pueden usar, por ejemplo, acetona, etil metil cetona y similares.

Como "ésteres", se pueden usar, por ejemplo, acetato de etilo y similares.

Como "sulfóxidos", se pueden usar, por ejemplo, dimetilsulfóxido y similares.

10 Como "ácidos orgánicos" se pueden usar, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Como "ácidos minerales" se pueden usar, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares.

Como "ácidos de Lewis" se pueden usar, por ejemplo, tricloruro de boro, tribromuro de boro y similares.

15 Como "bases inorgánicas" se pueden usar, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de bario y similares.

Como "sales básicas" se puede usar, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, acetato de sodio, acetato de amonio y similares.

Como "aminas aromáticas", se pueden usar, por ejemplo, piridina, lutidina y similares.

20 Como "aminas terciarias" se pueden usar, por ejemplo, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y similares.

Como "hidruros de metales alcalinos" se pueden usar, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares.

Como "metales alcalinos" se pueden usar, por ejemplo, sodio, litio, potasio y similares.

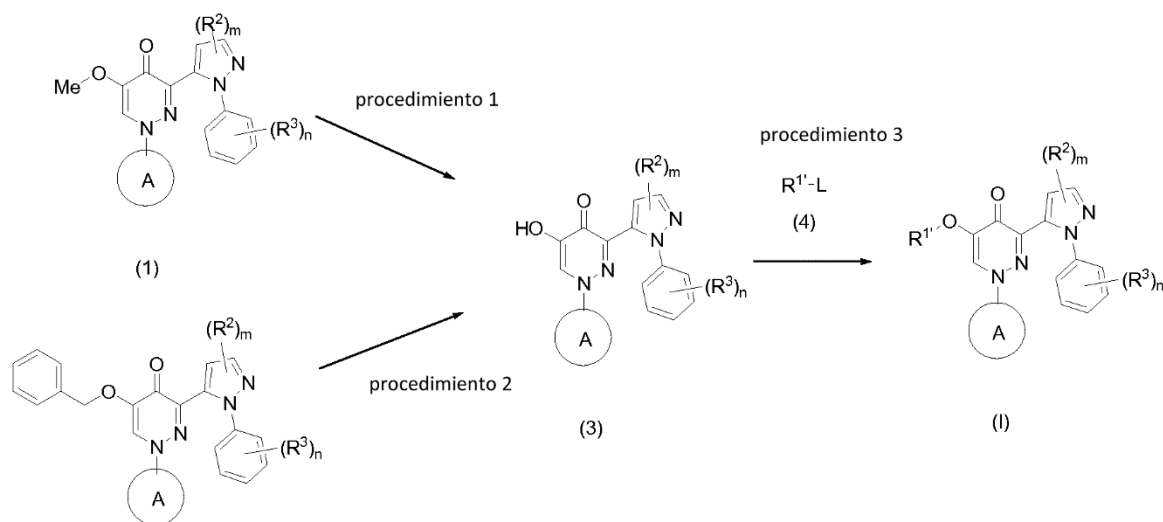
25 Como "amidas metálicas" se pueden usar, por ejemplo, amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares.

Como "alquilmetales" se pueden usar, por ejemplo, butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio y similares.

Como "arilmetales" se pueden usar, por ejemplo, fenillitio y similares.

Como "alcóxidos metálicos", se pueden usar metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares.

Esquema de reacción 1



donde el compuesto (I) corresponde al compuesto (I') de la presente invención, tal que R¹-O- corresponde a R¹, el anillo A corresponde a los anillos A'-B, L es un grupo saliente, y otros símbolos son tal como se han definido anteriormente.

5 Los ejemplos del grupo saliente L incluyen átomo de halógeno (p. ej., cloro, flúor, bromo, yodo), grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado (p. ej., metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi), un grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi), grupo metanosulfonilo y similares, dando preferencia a átomo de halógeno y grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado.

10 El compuesto (1) se puede producir mediante un método conocido por sí mismo o un método según el mismo, el método mostrado del esquema de reacción 2 o el esquema de reacción 3 siguientes o un método análogo a los mismos. El compuesto (1) incluye el compuesto (1a).

El compuesto (2) se puede producir mediante un método conocido por sí mismo o un método según el mismo, el método mostrado por el esquema de reacción 6 siguiente o un método análogo a los mismos.

15 El compuesto (4) se puede producir mediante un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en App. Radiat. Isot., 2009, 67(1), 106-110, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005, 13, 1811-1818, App. Radiat. Isot., 2002, 57(1), 335-342, o Journal of Fluorine Chemistry, 2004, 125, 1879-1886, o un método análogo a los mismos.

20 En el procedimiento 1, el compuesto (1) se hace reaccionar con cloruro de trimetilsililo en presencia de yoduro de sodio para dar el compuesto (3). Se usan aproximadamente de 1-10 moles de yoduro de sodio, preferiblemente de 1 a 5 moles, por 1 mol de compuesto (1). También se usan aproximadamente de 1-10 moles de cloruro de trimetilsilicio, preferiblemente de 1 a 5 moles, por 1 mol de compuesto (1). Cuando el disolvente no está particularmente limitado a medida que avanza la reacción, son preferibles, por ejemplo, nitrilos. Generalmente, la temperatura de reacción es de la temperatura ambiente a 200 °C y es preferible 80 °C. Generalmente, el tiempo de reacción es de 1 a 20 h, preferiblemente de 3 a 10 h.

25 En el procedimiento 2, el compuesto (2) se hace reaccionar con ácido o con paladio sobre carbón en atmósfera de hidrógeno para dar el compuesto (3).

30 Para la reacción con un ácido, el ácido no está particularmente limitado a medida que avanza la reacción y son preferibles, por ejemplo, ácido acético que contenga bromuro de hidrógeno y ácido trifluoroacético. Generalmente, la temperatura de reacción es de la temperatura ambiente a 200 °C, y es preferible de 50 °C a 100 °C. Generalmente, el tiempo de reacción es de 1 a 20 h, preferiblemente de 3 a 12 h.

35 Para la reacción con paladio sobre carbón, se usan aproximadamente de 0,01 a 5 moles de paladio sobre carbón, preferiblemente de 0,05 a 0,3 moles, por 1 mol de compuesto (2). Cuando el disolvente no está particularmente limitado a medida que avanza la reacción, son preferibles, por ejemplo, alcoholes. Generalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 150 °C y es preferible la temperatura ambiente. Generalmente, el tiempo de reacción es de 10 min a 10 h, preferiblemente de 30 min a 5 h.

En el procedimiento 3, el compuesto (3) se hace reaccionar con el compuesto (4) para dar el compuesto (I), es decir, el compuesto (I'). Generalmente, la cantidad necesaria no está particularmente limitada a medida que avanza la

reacción y el compuesto (3) se puede usar en una cantidad en exceso con respecto al compuesto (4). Si se desea, la reacción de esta etapa se puede realizar en presencia de una base. Cuando el disolvente no está particularmente limitado a medida que avanza la reacción, es preferible, por ejemplo, acetona. Generalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 150 °C y es preferible la temperatura ambiente. Generalmente, el tiempo de reacción es de 10 s a 2 h, preferiblemente de 30 s a 20 min.

5

Como método alternativo, el compuesto (1) también se puede obtener usando un método descrito a continuación.

El compuesto (1), es decir, el compuesto (1'), también se puede sintetizar monoalquilando el compuesto (3) con L-(CH₂)_n-L o L-(CD₂)_n-L (n: tal como se ha definido anteriormente pero distinto de 0) en presencia de una base tal como NaH, y haciendo reaccionar el compuesto resultante con un nucleófilo tal como el ion negativo ¹⁸F.

10 Las cantidades de L-(CH₂)_n-L o L-(CD₂)_n-L y NaH que se deben usar no están particularmente limitadas y, generalmente, son de 1-10 moles con respecto a 1 mol de compuesto (3). El disolvente de la reacción no está particularmente limitado a medida que avanza la reacción. Por ejemplo, son preferibles disolventes tales como hidrocarburos halogenados, amidas, sulfóxidos, éteres, nitrilos, ésteres, hidrocarburos, agua y similares, así como el disolvente mixto de los mismos y similares.

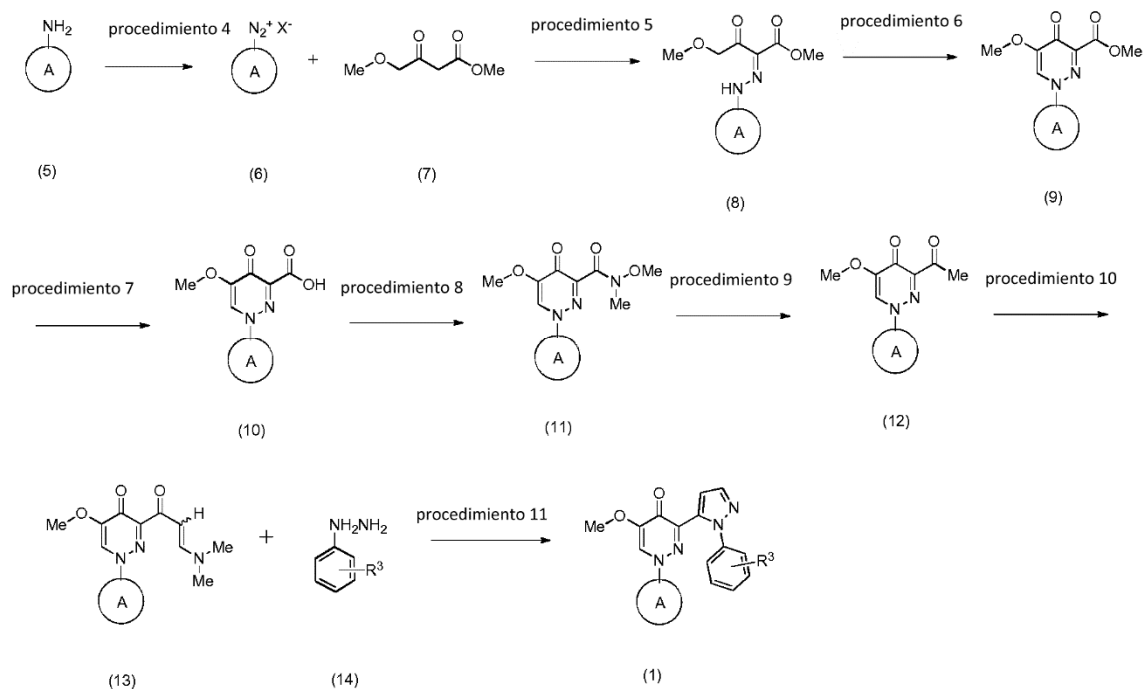
15 Como el tiempo de reacción varía dependiendo de la clase de reactivo y disolvente usados, generalmente es de 0,1-24 h, preferiblemente de 0,5-12 h.

Generalmente, la temperatura de reacción es de 0-200 °C, preferiblemente de 0-100 °C.

El nucleófilo, tal como el ion negativo ¹⁸F, se usa en una cantidad en exceso con respecto a 1 mol de compuesto alquilado (3).

20 Si se desea, la reacción de esta etapa se puede realizar en presencia de una base. Cuando el disolvente no está particularmente limitado a medida que avanza la reacción, son preferibles, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilsulfóxido y N,N-dimetilformamida. Generalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 150 °C y es preferible la temperatura ambiente. Generalmente, el tiempo de reacción es de 10 s a 2 h, preferiblemente de 30 s a 20 min.

Esquema de reacción 2



25 El compuesto (5) se puede producir según un método conocido por sí mismo o un método según el mismo. También se puede obtener como un producto disponible en el mercado.

El compuesto (7) se puede producir según un método conocido por sí mismo o un método según el mismo. También

se puede obtener como un producto disponible en el mercado.

El compuesto (14) se puede producir según un método conocido por sí mismo o un método según el mismo. También se puede obtener como un producto disponible en el mercado.

5 En el procedimiento (4), el compuesto (5) se hace reaccionar con nitrito de sodio para dar el compuesto (6), reacción que, si se desea, se puede realizar en presencia de un ácido. Como ácido, son preferibles, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares. Se usan aproximadamente de 1 a 10 moles de nitrito de sodio, preferiblemente de 1 a 3 moles, por 1 mol de compuesto (5). Cuando el disolvente no está particularmente limitado a medida que avanza la reacción, es preferible, por ejemplo, agua. Generalmente, la temperatura de reacción es de -78 °C a la temperatura ambiente y es preferible 0 °C. Generalmente, el tiempo de reacción es de 30 s a 5 h,
10 preferiblemente de 30 min a 1 h.

15 En el procedimiento 5, el compuesto (7), el compuesto (17) o el compuesto (33) se hacen reaccionar con el compuesto (6) para dar el compuesto (8), el compuesto (18) o el compuesto (34), respectivamente. Si se desea, esta reacción se puede realizar en presencia de una base. Se usan aproximadamente de 1 a 5 moles de compuesto (7), compuesto (17) o compuesto (33), preferiblemente de 1 a 2 moles, por 1 mol de compuesto (6). Cuando el disolvente no está particularmente limitado a medida que avanza la reacción, es preferible, por ejemplo, un disolvente mixto de agua y metanol. Generalmente, la temperatura de reacción es de -78 °C a la temperatura ambiente y es preferible 0 °C. Generalmente, el tiempo de reacción es de 1 a 24 h, preferiblemente de 3 a 15 h.

20 En el procedimiento 6, el compuesto (8), el compuesto (18) o el compuesto (34) se hacen reaccionar con dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida para dar el compuesto (9), el compuesto (1) o el compuesto (35), respectivamente. Se usan aproximadamente de 1 a 30 moles de dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida, preferiblemente de 1 a 3 moles, por 1 mol de compuesto (8), compuesto (18) o compuesto (34). Cuando el disolvente no está particularmente limitado a medida que avanza la reacción y la reacción también se puede realizar sin disolvente, es preferible, por ejemplo, DMF. Generalmente, la temperatura de reacción es de la temperatura ambiente a 200 °C y es preferible de 100 a 150 °C. Generalmente, el tiempo de reacción es de 1 a 24 h,
25 preferiblemente de 1 a 15 h.

30 En el procedimiento 7, el compuesto (9) se hace reaccionar con una base para dar el compuesto (10). Como base, es preferible, por ejemplo, una solución acuosa de hidróxido de sodio. Se usan aproximadamente de 1 a 10 moles de una solución acuosa de hidróxido de sodio, preferiblemente de 1 a 3 moles, por 1 mol de compuesto (9). Cuando el disolvente no está particularmente limitado a medida que avanza la reacción, es preferible, por ejemplo, metanol. Generalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C y es preferible la temperatura ambiente. Generalmente, el tiempo de reacción es de 1 a 24 h, preferiblemente de 1 a 15 h.

35 En el procedimiento 8, el compuesto (10) se hace reaccionar con N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de un agente condensante y un activador para dar el compuesto (11). Como agente condensante, son preferibles, por ejemplo, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y similares. Como activador, son preferibles, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol y similares. Se usan aproximadamente de 1 a 5 moles de agente condensante, preferiblemente de 1 a 3 moles, por 1 mol de compuesto (10). Se usan aproximadamente de 1 a 5 moles de activador, preferiblemente de 1 a 3 moles, por 1 mol de compuesto (10). Se usan aproximadamente de 1 a 3 moles de N,O-dimetilhidroxilamina, preferiblemente de 1 a 2 moles, por 1 mol de compuesto (10). Cuando el disolvente no está particularmente limitado a medida que avanza la reacción, es preferible, por ejemplo, DMF. Generalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C y es preferible la temperatura ambiente. Generalmente, el tiempo de reacción es de 1 a 24 h, preferiblemente de 1 a 15 h.
40

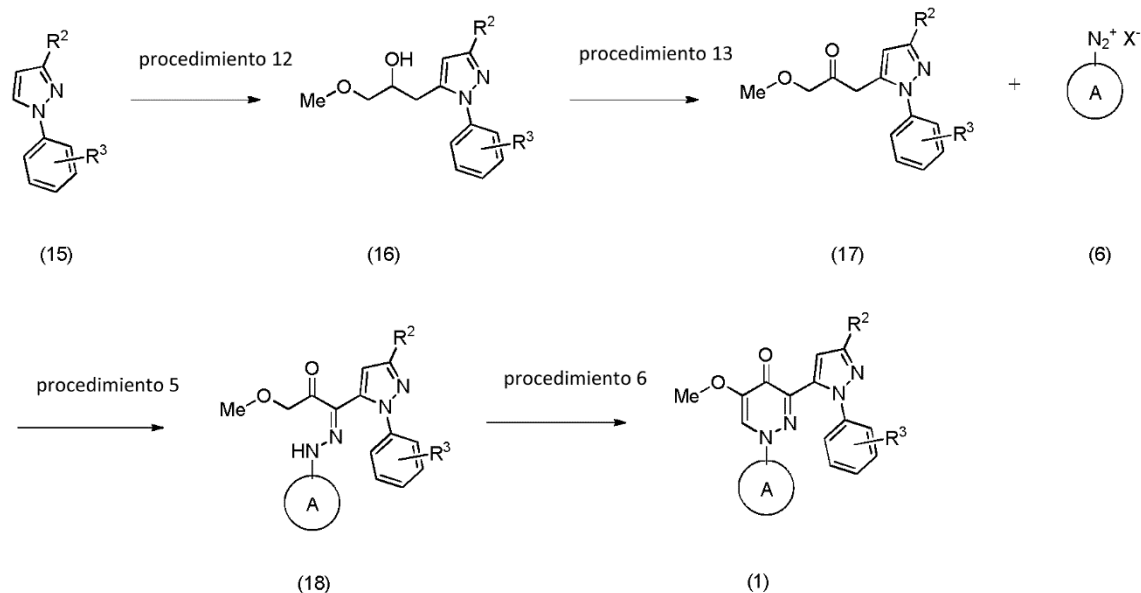
45 En el procedimiento 9, el compuesto (11) se hace reaccionar con bromuro de metilmagnesio o metillitio y similares para dar el compuesto (12). Se usan aproximadamente de 1 a 5 moles de bromuro de metilmagnesio o metillitio, preferiblemente de 1 a 3 moles, por 1 mol de compuesto (11). Cuando el disolvente no está particularmente limitado a medida que avanza la reacción, es preferible, por ejemplo, THF o dietil éter. Generalmente, la temperatura de reacción es de -78 °C a la temperatura ambiente y es preferible -78 °C. Generalmente, el tiempo de reacción es de 1 a 24 h, preferiblemente de 1 a 15 h.

50 En el procedimiento 10, el compuesto (12) se hace reaccionar dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida para dar el compuesto (13). Se usan aproximadamente de 1 a 30 moles de dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida, preferiblemente de 1 a 3 moles, por 1 mol de compuesto (12). Cuando el disolvente no está particularmente limitado a medida que avanza la reacción y la reacción también se puede realizar sin disolvente, es preferible, por ejemplo, DMF. Generalmente, la temperatura de reacción es de la temperatura ambiente a 200 °C y es preferible de 100 a 150 °C. Generalmente, el tiempo de reacción es de 1 a 24 h, preferiblemente de 1 a 15 h.

55 En el procedimiento 11, el compuesto (13) o el compuesto (35) se hacen reaccionar con el compuesto (14) para dar el compuesto (1) o el compuesto (2), respectivamente. Si se desea, esta reacción se puede realizar en presencia de un ácido. El ácido es, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares. Se usan aproximadamente de 1 a 5 moles de compuesto (14), preferiblemente de 1 a 3 moles, por 1 mol de compuesto (13) o compuesto (35). Cuando el disolvente no está particularmente limitado a medida que avanza la reacción, son preferibles, por ejemplo, ácido

acético, etanol y similares. Generalmente, la temperatura de reacción es de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ y es preferible la temperatura ambiente. Generalmente, el tiempo de reacción es de 1 a 24 h, preferiblemente de 1 a 15 h.

Esquema de reacción 3

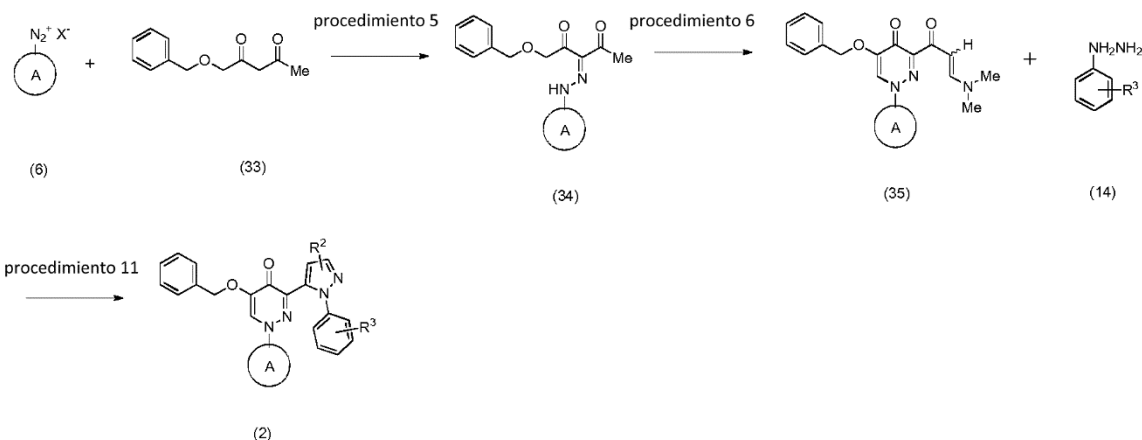


5 El compuesto (15) se puede producir según un método conocido por sí mismo o un método según el mismo. También se puede obtener como un producto disponible en el mercado.

10 En el procedimiento 12, un compuesto de organolitio preparado a partir del compuesto (15) y n-butilitio se hace reaccionar con glicidil metil éter para dar el compuesto (16). El n-butilitio se usa en aproximadamente de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 3 moles, por 1 mol de compuesto (15). Se usan aproximadamente de 1 a 10 moles de glicidil metil éter, preferiblemente de 1 a 5 moles, por 1 mol de compuesto (15). Cuando el disolvente no está particularmente limitado a medida que avanza la reacción, es preferible, por ejemplo, THF. Para la preparación del compuesto de organolitio, generalmente, la temperatura de reacción es de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y es preferible $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Para la reacción con glicidil metil éter, generalmente, la temperatura de reacción es de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, y es preferible la temperatura ambiente. Generalmente, el tiempo de reacción es de 10 min a 5 h, preferiblemente de 30 min a 1 h en ambas etapas.

15 En el procedimiento 13, el compuesto (16) se hace reaccionar con un oxidante preparado a partir de DMSO y anhídrido trifluoroacético y similares para dar el compuesto (17). Se usan aproximadamente de 1 a 10 moles de DMSO, preferiblemente de 1 a 5 moles, por 1 mol de compuesto (16). Se usan aproximadamente de 1 a 5 moles de anhídrido trifluoroacético, preferiblemente de 1 a 2 moles, por 1 mol de compuesto (16). Cuando el disolvente no está particularmente limitado a medida que avanza la reacción, es preferible, por ejemplo, THF. Generalmente, la temperatura de reacción es de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a la temperatura ambiente y es preferible $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Generalmente, el tiempo de reacción es de 10 min a 5 h, preferiblemente de 30 min a 2 h.

Esquema de reacción 6



El compuesto (33) se puede producir según un método conocido por sí mismo o un método según el mismo.

El compuesto (I') de la presente invención obtenido mediante los métodos anteriores se puede purificar por cromatografía. Además, los compuestos (1), (2) y (3) se pueden aislar y purificar mediante, por ejemplo, un medio de separación general tal como recristalización, destilación, cromatografía y similares.

Si se desea, en cualquiera de los métodos y etapas de producción antes mencionados, el compuesto (I') se puede sintetizar mediante una protección y desprotección, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de hidrogenación, reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de extensión de la cadena carbonada, reacción de intercambio de sustituyentes y similares conocidas, que se puede usar por sí sola o en una combinación de dos o más de las mismas.

Los compuestos de la presente invención se marcan como radiotrazadores para imagenología *in vitro*. Los compuestos de la invención se pueden preparar como trazadores para tomografía de emisión de positrones (TEP) para imagenología y cuantificación de PDE10A *in vivo*.

Los compuestos de la invención incluyen ¹¹C o ¹⁸F.

Como trazadores TEP, los compuestos incorporan un radionúclido seleccionado de ¹¹C o ¹⁸F. En otras aplicaciones, ¹⁸F puede ser preferible por encima de ¹¹C, ya que gracias a la semivida más larga de ¹⁸F, la imagenología se puede llevar a cabo durante el tiempo suficiente para permitir que se desarrolle una señal más específica y se consigan mejores condiciones para los estudios de cuantificación de receptor.

Los inhibidores de la PDE10A radiomarcados, cuando se marcan con el radionúclido apropiado, son potencialmente útiles para una variedad de aplicaciones imagenológicas *in vitro* y/o *in vivo*. Los ejemplos específicos de posibles aplicaciones imagenológicas incluyen, pero no se limitan a, determinar la ubicación de, la actividad relativa de y/o cuantificar la PDE10A, radioinmunoensayos de inhibidores de la PDE10A y autoradiografía para determinar la distribución de PDE10A en un mamífero o en un órgano o muestra de tejido del mismo. Usando un radiotrazador marcado con flúor-18 o carbono-11 que proporcione una imagen específica de la PDE10A en el cerebro y otros tejidos, se puede determinar la dosis requerida para inhibir efectivamente la enzima PDE10A mediante el bloqueo de la imagen del radiotrazador TEP en humanos.

Los inhibidores de la PDE10A radiomarcados instantáneos se marcan con el radionúclido emisor de positrones ¹¹C o ¹⁸F y son útiles para imagenología por tomografía de emisión de positrones (TEP) de la PDE10A en el cerebro de seres humanos vivos y animales experimentales. Estos inhibidores de la PDE10A radiomarcados se pueden usar como herramientas de investigación para estudiar la interacción de los inhibidores de la PDE10A no marcados con la PDE10A *in vivo* a través de la competencia entre el fármaco no marcado y el compuesto radiomarcado por la unión al receptor. Estos tipos de estudios cuantitativos son útiles para determinar la relación entre la ocupación de la PDE10A y la dosis de inhibidor de la PDE10A no marcado, así como para estudiar la duración del bloqueo del receptor por dosis diversas del antagonista, los agonistas y los agonistas inversos de la PDE10A no marcados. Como herramienta clínica, los inhibidores de la PDE10A radiomarcados pueden ser útiles para ayudar a definir una dosis clínicamente eficaz de un inhibidor de la PDE10A. En experimentos animales, los inhibidores de la PDE10A radiomarcados pueden usarse para proporcionar información que sea útil para elegir entre potenciales fármacos candidatos para su selección para desarrollo clínico. Los inhibidores de la PDE10A radiomarcados también pueden usarse para estudiar la distribución y concentración regionales de PDE10A en el cerebro de seres humanos vivos, así como en el cerebro de animales experimentales vivos y en muestras de tejido. Los inhibidores de la PDE10A radiomarcados también pueden usarse para estudiar cambios en las concentraciones de PDE10A relacionados farmacológicamente o con la enfermedad.

5 En realizaciones específicas de la invención, se pueden usar radioisótopos TEP tales como los presentes inhibidores de la PDE10A radiomarcados y tecnología TEP actualmente disponible para, pero no limitada a, obtener la información siguiente: relación entre el nivel de ocupación del receptor por inhibidores de la PDE10A candidatos y eficacia clínica en pacientes; selección de dosis para ensayos clínicos de inhibidores de la PDE10A antes del inicio de estudios clínicos a largo plazo; investigar la influencia de los inhibidores de la PDE10A sobre la afinidad por el transportador y la densidad in vivo durante el tratamiento de dianas clínicas con inhibidores de la PDE10A y otros agentes; cambios en la densidad y distribución de la PDE10A, por ejemplo, 1) durante la etapa activa de una enfermedad o afección psiquiátrica, 2) para la evaluación de la eficacia durante el tratamiento o 3) durante la remisión; cambios en la expresión y distribución de la PDE10A en trastornos del SNC; imagenología de enfermedades neurodegenerativas cuando la PDE10A está sobre regulada; imagenología de enfermedades neurodegenerativas cuando la PDE10A está implicada y similares.

15 Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I') generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado previamente para producir derivados radiomarcados.

Los inhibidores de la PDE10A radiomarcados de la presente invención tienen utilidad en la imagenología de la PDE10A o para la imagenología diagnóstica en lo que respecta a cualquiera de los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a disfunción de PDE10A mencionados.

20 La presente invención puede usarse en un método de imagenología cuantitativa de la PDE10A en un mamífero que comprende administrar a un mamífero con necesidad de tal imagenología cuantitativa una cantidad efectiva del compuesto radiomarcado de la presente invención.

La presente invención también puede usarse en un método de imagenología cuantitativa de tejidos que llevan PDE10A en un mamífero que comprende administrar a un mamífero con necesidad de tal imagenología cuantitativa una cantidad efectiva del compuesto radiomarcado de la presente invención.

25 La presente invención también puede usarse en un método de imagenología cuantitativa de PDE10A en tejidos de una especie mamífera que comprende administrar a la especie mamífera con necesidad de tal imagenología cuantitativa una cantidad efectiva del compuesto radiomarcado de la presente invención.

30 La presente invención también puede usarse en un método de imagenología cuantitativa de PDE10A en el cerebro de un mamífero que comprende administrar a un mamífero con necesidad de tal imagenología cuantitativa una cantidad efectiva del compuesto radiomarcado de la presente invención.

La presente invención puede usarse además en un método de detección o cuantificación de PDE10A en un tejido de mamífero que comprende administrar a un mamífero en el que se desea realizar tal cuantificación una cantidad efectiva del compuesto radiomarcado de la presente invención.

En los métodos descritos anteriormente, el mamífero es normalmente un humano.

35 El compuesto radiomarcado de la presente invención tiene utilidad en imagenología de la PDE10A o para imagenología diagnóstica en lo que respecta a las enfermedades y síntomas en mamíferos (p. ej., humanos, vacas, caballos, perros, gatos, monos, ratones, ratas, etc., particularmente en humanos) siguientes:

40 trastorno psicótico (p. ej., trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido);
psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, obesidad, inhalantes, opioides o fenciclidina;

trastorno delirante;

trastorno de ansiedad;

trastorno de movimiento;

trastorno del estado de ánimo;

45 trastorno depresivo mayor;

un trastorno depresivo mayor superpuesto a un trastorno psicótico que comprende trastorno delirante o esquizofrenia;

episodio depresivo mayor de tipo leve, moderado o grave;

episodio maníaco o mixto del estado de ánimo;

50 episodio hipomaniaco del estado de ánimo;

- episodio depresivo con características atípicas;
- episodio depresivo con características melancólicas;
- episodio depresivo con características catatónicas;
- episodio del estado de ánimo de aparición posparto;
- 5 depresión posaccidente cerebrovascular;
- trastorno distímico;
- trastorno depresivo menor;
- autismo;
- adicción a las drogas;
- 10 trastorno neurodegenerativo;
- neurodegeneración asociada a traumatismo cerebral;
- neurodegeneración asociada a accidente cerebrovascular;
- neurodegeneración asociada a infarto cerebral;
- neurodegeneración inducida por hipoglucemia;
- 15 neurodegeneración asociada a crisis epiléptica;
- neurodegeneración asociada a envenenamiento por neurotoxina;
- atrofia multisistémica;
- enfermedad de Alzheimer;
- demencia;
- 20 demencia multiinfarto;
- demencia alcohólica o demencia relacionada con otras drogas;
- demencia asociada a tumores intracraneales o traumatismo cerebral;
- demencia asociada a la enfermedad de Huntington o a la enfermedad de Parkinson;
- demencia relacionada con el SIDA;
- 25 demencia frontotemporal;
- delirio;
- trastorno amnésico;
- trastorno por estrés postraumático;
- retardo mental;
- 30 trastornos de aprendizaje (p. ej., trastorno de la lectura, trastorno de la matemáticas o un trastorno de la expresión escrita);
- trastorno por déficit de atención/hiperactividad;
- deterioro cognitivo relacionado con la edad;
- trastorno disfórico premenstrual;
- 35 trastorno depresivo pospsicótico en la esquizofrenia;
- trastorno bipolar que comprende trastorno bipolar I, trastorno bipolar II;
- trastorno ciclotímico;

enfermedad de Parkinson;

enfermedad de Huntington;

paranoia;

5 esquizofrenia (p. ej., esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia no diferenciada, esquizofrenia residual);

trastorno esquizofreniforme;

trastorno esquizoafectivo de tipo delirante o de tipo depresivo;

trastorno de personalidad de tipo paranoide;

trastorno de personalidad de tipo esquizoide;

10 obesidad;

síndrome metabólico;

diabetes no insulino dependiente (NIDDM);

intolerancia a la glucosa.

15 En particular, el compuesto radiomarcado de la presente invención es útil para imagenología de la PDE10A o para imagenología diagnóstica en lo que respecta a la esquizofrenia en humanos.

El compuesto de la presente invención puede administrarse con seguridad tal y como es, o en una forma de dosificación fabricada, por sí sola o de forma conjunta, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, adyuvantes y vehículos apropiados para cada vía de administración, según un método de fabricación de formulaciones farmacéuticas (p. ej., métodos descritos en la Farmacopea Japonesa) conocido por sí mismo tales como comprimidos (comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos de película, comprimidos sublinguales, comprimidos orales desintegrables y bucales incluidos), píldoras, polvos, gránulos, cápsulas (cápsulas blandas y microcápsulas incluidas), pastillas, jarabes, formas de dosificación líquidas, emulsiones, preparaciones de liberación controlada (p. ej., preparación de liberación rápida, preparación de liberación sostenida, microcápsula de liberación sostenida), aerosoles, películas (p. 20 ej., películas orales desintegrables, películas adhesivas para aplicación a la mucosa de la cavidad oral), inyecciones (p. ej., inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, ICV, inyección intracisternal), infusión por goteo, implante, absorbente percutáneo, ungüento, loción, parche, supositorios (p. ej., supositorio rectal, supositorio vaginal), pellets, preparaciones transnasales, preparaciones pulmonares (inhhalante), aerosol de inhalación, gotas oculares y similares, en una vía oral o parenteral (p. ej., intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación oftálmica, intracerebral, intrarectal, 30 intravaginal, intraperitoneal, nasal, vaginal, rectal, sublingual, directamente a la lesión).

Aquí, como vehículo farmacéuticamente aceptable, se usan sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas habituales como materias primas de la formulación. Los vehículos se añaden como excipientes, lubricantes, aglutinantes y desintegrantes en las formulaciones sólidas y como agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, tampones y agentes calmantes en las formulaciones líquidas. Si se desea, se pueden usar aditivos de formulación tales como antisépticos, antioxidantes, colorantes, edulcorantes, etc. 35

Los ejemplos favorables de vehículos son los siguientes: lactosa, sucrosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, α -almidón, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábica, pululano, anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio sintético y aluminato metasilícico de magnesio.

40 Los ejemplos favorables de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

Los ejemplos favorables de aglutinantes son los siguientes: α -almidón, sucrosa, gelatina, goma arábica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, sucrosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

45 Los ejemplos favorables de desintegrantes son los siguientes: lactosa, sucrosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, anhídrido silícico ligero e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

Los ejemplos favorables de disolventes son los siguientes: agua para inyección, solución salina fisiológica, solución de Linger, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de semilla de algodón.

50 Los ejemplos favorables de agentes solubilizantes son los siguientes: polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol,

trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio y acetato de sodio.

5 Los ejemplos favorables de agentes de suspensión son los siguientes: tensioactivos tales como esteariltrietanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y monoestearato de glicerina; polímeros hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; polisorbatos y aceite de ricino endurecido con polioxietileno.

Los ejemplos favorables de agentes isotonzantes incluyen cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

10 Los ejemplos de tampones favorables incluyen soluciones tampón de fosfatos, acetatos, carbonatos y citratos.

Los ejemplos favorables de agentes calmantes incluyen alcohol bencílico.

Los ejemplos favorables de antisépticos incluyen ésteres del ácido para-oxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Los ejemplos favorables de antioxidantes incluyen sulfitos y ascorbatos.

15 Los ejemplos favorables de colorantes incluyen colorantes de alquitrán comestibles hidrosolubles (p. ej., colorantes comestibles tales como Food Red No. 2 y No. 3, Food Yellow No. 4 y No. 5, Food Blue No. 1 y 2); colorantes laca insolubles en agua (p. ej., sales de aluminio de los colorantes de alquitrán comestibles hidrosolubles antes mencionados), colorantes naturales (p. ej., β -caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo).

Los ejemplos favorables de edulcorantes incluyen sacarina sódica, glicirrizato dipotásico, aspartamo y estevia.

20 Las composiciones médicas de la presente invención pueden fabricarse mediante los métodos habituales en el campo de la tecnología de formulación, por ejemplo, los métodos citados en la Farmacopea Japonesa. Los métodos de fabricación específicos para las formulaciones se describen en detalle a continuación.

25 El contenido del compuesto de la presente invención en las composiciones médicas de la presente invención varía en función de las formas de dosificación, las dosificaciones del compuesto de la presente invención, etc. Por ejemplo, el contenido varía aproximadamente del 0,01 al 100 % en peso y preferiblemente del 0,1 al 95 % en peso con respecto a la cantidad total de la composición.

30 Los compuestos pueden administrarse como el agente activo por sí solo o en combinación con otros agentes farmacéuticos tales como otros agentes usados en el tratamiento de psicosis, especialmente esquizofrenia y trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión mayor, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo y/o pérdida de memoria, p. ej., agonistas del receptor nicotínico $\alpha 7$, agonistas parciales del receptor nicotínico $\alpha 7$, moduladores alostéricos positivos del receptor nicotínico $\alpha 7$, inhibidores de la PDE2, inhibidores de la PDE4, inhibidores de la PDE5, otros inhibidores de PDE, bloqueadores de los canales de calcio, moduladores de los receptores muscarínicos m1 y m2, moduladores de los receptores de adenosina, ampaquinas, inhibidores del transportador 1 de glicina, moduladores del NMDA-R, moduladores del mGluR, 35 moduladores de la dopamina, moduladores de la serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina, inhibidores de la recaptación triple, moduladores cannabinoides e inhibidores de la colinesterasa (p. ej., donepezilo, rivastigmina y galantamina). En tales combinaciones, cada ingrediente activo puede administrarse según su intervalo de dosificación normal o a una dosis inferior a su intervalo de dosificación habitual, y puede 40 administrarse simultáneamente o secuencialmente.

Los fármacos adecuados en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, otros fármacos adecuados para la esquizofrenia tales como haloperidol, clozapina, olanzapina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona, paliperidona, fumarato de quetiapina, clorhidrato de lurasidona e inhibidores de la PDE10A; 45 fármacos para el trastorno bipolar, que incluyen, pero no se limitan a, litio, olanzapina, aripiprazol y ácido valproico; fármacos para la enfermedad de Parkinson, que incluyen, pero no se limitan a levodopa, bromocriptina, pergolida, pramipexol, tolcapona, prociclidina, trihexifenidilo y benzotropina; agentes usados en el tratamiento de la depresión mayor, que incluyen, pero no se limitan a, amitriptilina, protriptilina, desipramina, nortriptilina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, bupropión, escitalopram, mirtazapina, venlafaxina, duloxetina; agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que incluyen, pero no se limitan a, galantamina, tacrina, donepezilo, rivastigmina, 50 memantina, neotropina, selegilina, estrógeno y yodoquinol; agentes usados en el tratamiento de la demencia, que incluyen, pero no se limitan a, tioridazina, haloperidol, risperidona, tacrina, donepezilo y rivastigmina; agentes usados en el tratamiento de la epilepsia, que incluyen, pero no se limitan a, fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico, etosuximida, gabapentina, fenobarbital, solfetón y felbatol; agentes usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, que incluyen, pero no se limitan a, tolterodina, oxibutinina, oxicodona, interferón beta-1b, 55 interferón beta-la, azatioprina, metotrexato y glatiramer; agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Huntington, que incluyen, pero no se limitan a, amitriptilina, protriptilina, desipramina, nortriptilina, paroxetina,

5 fluoxetina, setralina, tetrabenazina, haloperidol, clorpromazina, tioridazina, sulpirida, quetiapina, clozapina y risperidona; agentes útiles en el tratamiento de la diabetes, que incluyen, pero no se limitan a, ligandos de PPAR (p. ej., agonistas, antagonistas, tales como rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona), secretagogos de insulina (p. ej., fármacos de sulfonilurea, tales como gliburida, glimepirida, clopropamida, tolbutamida y glipizida, y secretagogos que no son sulfonilureas), inhibidores de la α -glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol y voglibosa), sensibilizadores a la insulina (tales como los agonistas del PPAR- γ , p. ej., las glitazonas; biguanidas, inhibidores de la PTP-1B, inhibidores de la DPP-IV e inhibidores de la 11beta-HSD), compuestos para la reducción de la producción hepática de glucosa (tales como antagonistas del glucagón y metmorfina, p. ej., Glucophage y Glucophage XR), insulina y derivados de la insulina (tanto en las formas de acción prolongada como de acción corta y formulaciones de insulina) y fármacos antiobesidad, que incluyen, pero no se limitan a, agonistas del β -3, agonistas del CB-1, inhibidores del neuropéptido Y5, factor neurotrófico ciliar y derivados (p. ej., axoquina), supresores del apetito (p. ej., sibutramina) e inhibidores de la lipasa (p. ej., orlistat).

15 La forma de administración de fármacos concomitantes con el compuesto de la presente invención no está particularmente limitada y es aceptable mientras el compuesto de la presente invención esté combinado con fármacos concomitantes en el momento de su administración. Los ejemplos de tales formas son los siguientes:

(1) Administración de una fórmula única obtenida por formulación simultánea del compuesto de la presente invención con un fármaco concomitante.

(2) Administración simultánea a través de la misma vía de administración para dos clases de fórmulas obtenidas mediante formulaciones independientes del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante.

20 (3) Administraciones en momentos diferentes a través de la misma vía de administración para dos clases de fórmulas obtenidas mediante formulaciones independientes del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante.

(4) Administración simultánea a través de diferentes vías de administración para dos clases de fórmulas obtenidas mediante formulaciones independientes del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante.

25 (5) Administraciones en momentos diferentes a través de diferentes vías de administración para dos clases de fórmulas obtenidas mediante formulaciones independientes del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante. (Por ejemplo, administración en el orden de la composición de la presente invención un fármaco concomitante, o administración en el orden inverso). Estas formas de administración se resumen a continuación y se abrevian como un agente concomitante de la presente invención.

30 Cuando se administra el agente concomitante de la presente invención, se puede administrar un fármaco concomitante y el compuesto de la presente invención al mismo tiempo, pero el compuesto de la presente invención se puede administrar después de que se haya administrado un fármaco concomitante o, después de que se haya administrado el compuesto de la invención, se puede administrar un fármaco concomitante. Cuando se administran en momentos diferentes, la diferencia temporal depende de los ingredientes activos que se van a administrar, las formas del fármaco y los métodos de administración. Por ejemplo, cuando se administra primero un fármaco concomitante, el compuesto de la presente invención se puede administrar entre 1 min y 3 días, preferiblemente entre 10 min y 1 día y más preferiblemente entre 15 min y 1 hora después de que se haya administrado el fármaco concomitante. Sin embargo, si se administra primero el compuesto de la presente invención, un fármaco concomitante se puede administrar entre 1 min y 1 día, preferiblemente entre 10 min y 6 horas y más preferiblemente entre 15 min y 1 hora después de que se haya administrado el compuesto de la presente invención.

35 Si no hay problemas de efectos secundarios de los fármacos concomitantes, se puede establecer cualquier dosificación. Una dosis diaria como fármaco concomitante depende de las dosificaciones, los sujetos a los que se administra, las vías de administración, las enfermedades diana, los síntomas, etc. Por ejemplo, en el caso de la administración oral en pacientes con esquizofrenia (adultos, peso corporal de aproximadamente 60 kg), una dosificación diaria normal varía de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a 10 mg/kg de peso corporal y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal. Es preferible que esta dosis se administre de una vez al día a varias veces al día (p. ej., 3 veces).

45 Si el compuesto de la presente invención se usa en combinación con un fármaco concomitante, las dosificaciones respectivas pueden reducirse dentro de un intervalo de seguridad que tenga en cuenta los efectos opuestos de los fármacos correspondientes.

50 El agente concomitante de la presente invención exhibe baja toxicidad. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención y/o el fármaco concomitante antes mencionado se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable según el método conocido de preparación de una composición médica tal como comprimidos (que incluyen comprimidos recubiertos de azúcar y comprimidos recubiertos de película), agentes en polvo, agentes granulares, cápsulas (que incluyen cápsulas blandas), líquidos, soluciones para inyección, supositorios, agentes de liberación sostenida, etc. Estas composiciones se pueden administrar con seguridad oralmente o no oralmente (que incluye, p. ej., las vías local, rectal y venosa).

Los vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para fabricar el agente concomitante de la presente invención pueden ser los mismos que los usados en la composición médica de la presente invención tal y como se ha mencionado anteriormente.

5 Se puede seleccionar apropiadamente una proporción de mezcla entre el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante en el agente concomitante de la presente invención en función de los sujetos a los que se va a administrar, las vías de administración y las enfermedades.

Si se combinan dos o más fármacos, los fármacos concomitantes antes mencionados se pueden combinar en una proporción adecuada.

10 Se puede seleccionar apropiadamente una dosificación del fármaco concomitante en función de las dosificaciones usadas clínicamente. Además, se puede seleccionar apropiadamente una proporción de mezcla entre el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante en función de los sujetos a los que se va a administrar, las vías de administración, las enfermedades diana, los síntomas, las combinaciones, etc. Por ejemplo, si el sujeto al que se va a administrar es humano, se puede usar un fármaco concomitante en una cantidad que varía de 0,01 a 100 partes en peso con respecto a 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

15 Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente concomitante de la presente invención varía con la forma de formulación del fármaco. Generalmente, está presente en un intervalo de aproximadamente el 0,01 al 99,9 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,1 al 50 % en peso y más preferiblemente de aproximadamente el 0,5 al 20 % en peso con respecto a la fórmula total.

20 El contenido de un fármaco concomitante en el agente concomitante de la presente invención varía con la forma de formulación del fármaco. Generalmente, está presente en un intervalo de aproximadamente el 0,01 al 99,9 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,1 al 50 % en peso y más preferiblemente de aproximadamente el 0,5 al 20 % en peso con respecto a la fórmula total.

25 El contenido de un aditivo tal como los vehículos en el agente concomitante de la presente invención varía con la forma de formulación del fármaco. Generalmente, está presente en un intervalo de aproximadamente el 1 al 99,99 % en peso y preferiblemente de aproximadamente el 10 al 90 % en peso con respecto a la fórmula total.

Cuando el compuesto de la presente invención y un agente concomitante se formulan independientemente, se pueden aplicar los mismos contenidos.

30 Puesto que las dosis pueden fluctuar en condiciones diferentes, tal y como se ha mencionado anteriormente, una dosificación inferior a las dosificaciones antes mencionadas puede ser suficiente o puede ser necesario administrar una dosificación que supere el intervalo.

35 Puesto que los compuestos de la invención están radiomarcados y/o se usan como trazadores TEP, es preferible que la administración se haga intravenosamente. Los radiotrazadores marcados con radionúclidos emisores de positrones se administran generalmente por inyección intravenosa en menos de una hora de su síntesis debido a la corta semivida de los radionúclidos implicados, que es habitualmente de 20 y 110 minutos para ^{11}C y ^{18}F , respectivamente. Cuando se administran los inhibidores de la PDE10A radiomarcados de la invención a un sujeto humano, la cantidad necesaria para imagenología la determinará normalmente el médico que la prescribe y la dosificación variará generalmente según la cantidad de emisión del radionúclido usado. Los expertos en la materia comprenderán que, en la mayoría de los casos, una cantidad efectiva será la cantidad de compuesto suficiente para producir emisiones en el intervalo de aproximadamente 1-5 mCi. La masa asociada a un trazador TEP está en forma del isótopo natural, por ejemplo, ^{12}C para un trazador TEP ^{11}C y ^{19}F para un trazador TEP ^{18}F , respectivamente. Esta masa comprende de aproximadamente 0,1 μg a aproximadamente 50 μg de un inhibidor de la PDE10A radiomarcado para evitar una inhibición significativa de la PDE10A.

45 Cuando se realicen estudios de imagenología TEP en pacientes en un entorno clínico, se puede utilizar el procedimiento ilustrativo siguiente. El sujeto humano está sin medicar o premedicado con inhibidor de la PDE10A sin marcar u otra intervención farmacológica algún tiempo antes del día del experimento y está en ayunas durante al menos 12 horas, permitiéndose la ingesta de agua a voluntad. Se inserta un catéter venoso 20 G de cinco cm (dos pulgadas) en la vena ulnar contralateral para la administración del radiotrazador. Con frecuencia, la administración del trazador TEP se programa para que coincida con el tiempo de máxima ($T_{\text{máx}}$) o mínima ($T_{\text{mín}}$) concentración de inhibidor de la PDE10A (u otro compuesto de intervención) en la sangre.

50 El sujeto humano se coloca en la cámara TEP y se le administra una dosis de trazador de [^{11}C] Compuesto (I') (<20 mCi) a través del catéter iv. Se toman muestras de sangre arterial o venosa a intervalos de tiempo apropiados durante el barrido TEP con el fin de analizar y cuantificar la fracción de [^{11}C] (Compuesto (I')) sin metabolizar en el plasma. Se obtuvieron imágenes durante hasta 120 minutos. En un máximo de diez minutos tras la inyección de radiotrazador y al final de la sesión de imagenología, se obtuvieron muestras de sangre de 1 ml para determinar la concentración en el plasma de cualquier inhibidor de la PDE10A (u otro compuesto de intervención) no marcado que se pudiera haber administrado antes del trazador TEP.

55

Las imágenes tomográficas se obtienen a través de la reconstrucción de imágenes. Para determinar la distribución de radiotrazador, se dibujan regiones de interés (ROI) sobre la imagen reconstruida que incluyen, pero no se limitan a, el estriado, el cerebelo y otras regiones o áreas del cerebro específicas del sistema nervioso central. Las captaciones de radiotrazador a lo largo del tiempo en estas regiones se usan para generar curvas de actividad-tiempo (TAC), que incluyen las obtenidas en ausencia de cualquier intervención o en presencia de inhibidores de la PDE10A u otro compuesto de intervención en los diversos modelos de dosificación examinados. Los datos se expresan como radiactividad por unidad de tiempo por unidad de volumen ($\mu\text{Ci}/\text{cc}/\text{mCi}$ de dosis inyectada). Los datos de las TAC se procesan con diversos métodos bien conocidos en el campo para dar parámetros cuantitativos, tales como el potencial de unión (BP), que son proporcionales a la densidad de PDE10A sin ocupar. A continuación, se calcula la inhibición de la PDE10A en función del cambio de BP en presencia de inhibidores de la PDE10A en los diferentes modelos de dosificación en comparación con el BP en el estado no medicado. Las curvas de inhibición se generan representando gráficamente los datos anteriores frente a la dosis (concentración) de inhibidores de la PDE10A. Los valores ID_{50} se obtienen ajustando las curvas dosis-velocidad/inhibición con la ecuación siguiente:

$$B = A_0 - A_0 * I / (\text{ID}_{50} + I) + \text{NS}$$

donde B es la dosis en %/g de radiotrazador en los tejidos para cada dosis de candidato clínico, A_0 es el radiotrazador unido específicamente en un tejido en ausencia de inhibidores de la PDE10A, I es la dosis inyectada de antagonista, ID_{50} es la dosis de compuesto que inhibe el 50 % de radiotrazador específico que se une a la PDE10A, y NS es la cantidad de radiotrazador unido no específicamente.

Los compuestos objetivo se usan además en un método para la prevención, el tratamiento, el control, la mejora o la reducción de riesgo de las enfermedades, trastornos o afecciones citados en la presente memoria. Se puede variar la dosis del ingrediente activo en la composición, sin embargo, es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. El ingrediente activo se puede administrar a pacientes (animales y humanos) con necesidad de tal tratamiento en dosificaciones que proporcionen una eficacia farmacéutica óptima. La dosificación seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. La dosis variará de paciente a paciente dependiendo de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, el peso del paciente, las dietas especiales a las que se haya adherido el paciente, la medicación concurrente y otros factores que reconocerán los expertos en la materia. Generalmente, se administran al paciente, p. ej., humanos y humanos ancianos, niveles de dosificación entre 0,01 y 10 mg/kg de peso corporal al día. Generalmente, el intervalo de dosificación será de aproximadamente 0,5 mg a 1,0 g por paciente al día que se administrarán en dosis únicas o múltiples. En una realización, el intervalo de dosificación será de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg por paciente al día; en otra realización de aproximadamente 0,5 mg a 200 mg por paciente al día y en otra realización más de aproximadamente 5 mg a 50 mg por paciente al día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar en una formulación de dosificación sólida tal como una que comprende de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg de ingrediente activo o que comprende de aproximadamente 1 mg a 250 mg de ingrediente activo. La composición farmacéutica se puede proporcionar en una formulación de dosificación sólida que comprende aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 250 mg de ingrediente activo. Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 mg del ingrediente activo, tal como 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente en un régimen de una o dos veces al día.

Los compuestos de los ejemplos siguientes tuvieron actividad en la inhibición de la enzima PDE10A humana tal y como se describe en el ensayo biológico siguiente, generalmente con una IC_{50} inferior a aproximadamente 1 μM . Muchos de los compuestos de la presente invención tuvieron actividad en la inhibición de la enzima PDE10A humana en el ensayo antes mencionado, generalmente con una IC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 μM . Tal resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos en su uso como inhibidores de la enzima PDE10A. En general, un experto normal en la materia apreciará que se considera que una sustancia inhibe efectivamente la actividad de la PDE10A si tiene una IC_{50} inferior a aproximadamente 1 μM , preferiblemente inferior a, o aproximadamente, 0,1 μM . La presente invención también incluye compuestos comprendidos dentro del alcance genérico de la invención que poseen actividad como inhibidores de otras enzimas fosfodiesterasa.

La IC_{50} de la PDE10A es una medida de la capacidad del compuesto de prueba para inhibir la acción de la enzima PDE10A. Para determinar la selectividad de los compuestos de prueba por la PDE10A, se determinó la IC_{50} del compuesto para las PDE 1-9 y 11. En la tabla siguiente, la selectividad se define como la IC_{50} del compuesto de prueba para la PDE inhibida con más potencia, aparte de la PDE10A, dividida por la IC_{50} para la PDE10A. Se presenta la enzima PDE inhibida con más potencia aparte de la PDE10A.

Los compuestos de la presente invención exhiben una penetración de la BBB (barrera cerebro-sangre) superior. Además, el compuesto de la presente invención exhibe preferiblemente del 1-10 %, más preferiblemente del 2-3,5 %, en los valores de % de ID, que se calcula como radioactividad total en el cerebro (MBq) X 100/radioactividad inyectada (MBq). Los compuestos de la presente invención exhiben alta unión específica al putamen, que es la región rica en PDE10A. Además, el periodo de lavado desde una región inespecífica (p. ej., cerebelo y corteza frontal) del cerebro se muestra más rápido que desde una región específica (p. ej., putamen), lo que las hace más

atractivas como radioligandos TEP potenciales. Como los compuestos de la presente invención muestran que exhiben eficacia, son útiles como radioligandos TEP de la PDE10A.

EJEMPLOS

5 La presente invención se describirá en detalle a continuación en lo que respecta a los ejemplos de referencia, las realizaciones, los ejemplos de formulación y los ejemplos experimentales. Como estos son simplemente ejemplos, la presente invención no se verá limitada a estos ejemplos y la presente invención puede modificarse en el intervalo que no se desvía del alcance de la presente invención.

Los materiales o productos intermedios de la presente invención se pueden fabricar mediante el método conocido por sí mismo o el método descrito en el documento WO2010-090737.

10 En los ejemplos de referencia y las realizaciones siguientes, generalmente, "temperatura ambiente" indica aproximadamente de 10 °C a 35 °C. En cuanto a %, en términos de rendimientos indica mol/% molar, % en términos del disolvente usado para cromatografía indica % en volumen y % en otros casos indica % en peso. En el espectro RMN de protón, los protones de OH y NH que no se pueden identificar debido a bandas anchas no están registrados en los datos y los compuestos 1,3-dicarbonilo se pueden observar opcionalmente como compuestos de forma enol o
15 mezcla de compuestos de forma ceto y compuestos de forma enol. En la cromatografía con gel de sílice se usó Kieselgel 60 de Merck & Co., Inc. y en la cromatografía con gel de sílice básico se usó Chromatorex NH de Fuji Silysia Chemical Ltd.

Las abreviaturas usadas en otras secciones del texto conllevan los significados siguientes.

s: singlete

20 d: doblete

dd: doblete de dobletes

dt: doblete de tripletes

t: triplete

tt: triplete de tripletes

25 td: triplete de dobletes

q: cuarteto

septet: septeto

m: multiplete

br: ancho

30 J: constante de acoplamiento

Hz: hertzio

CDCl₃: deuterocloroformo

DMSO-d₆: deuterodimetilsulfóxido

RMN ¹H: resonancia magnética nuclear de protón

35 HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

AcOEt: acetato de etilo

THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

40 IPE: isopropil éter

NMP: N-metilpirrolidona

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

WSC: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

HATU: hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

DMTMM: cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno

5 LC-MS: cromatografía líquida/espectroscopía de masas

ESI: ionización por electrospray

CDI: 1,1'-carbonildiimidazol

dba: dibencilidenoacetona

DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio

10 DME: 1,2-dimetoxietano

DPPA: difenilfosforilazida

HMPA: triamida hexametilfosfórica

selectfluor: 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octanobis(tetrafluoroborato)

TEA: trietilamina

15 TFA: ácido trifluoroacético

Tf: trifluorometilsulfonilo

TMSCl: cloruro de trimetilsililo

Xantphos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Rt: tiempo de retención

20 PBS: solución salina tamponada con fosfato

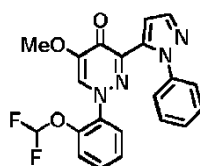
Todos los reactivos y disolventes fueron de calidad comercial y se usaron sin purificación adicional. La cromatografía en columna se realizó usando Silica gel 60 (malla 230-400) de Merck. Los compuestos y/o productos intermedios se purificaron mediante cromatografía líquida de alta resolución preparativa (prep. HPLC) usando un sistema de purificación de alto rendimiento Gilson.

25 Las columnas fueron YMC CombiPrep Pro C18, S-5 μm , 19 x 50 mm de fase inversa. se usó un gradiente de elución (velocidad de flujo 20 mL/min), empezando habitualmente con 5 % de acetonitrilo/95 % de agua y continuando hasta el 100 % de acetonitrilo a lo largo de un periodo de 7 min. Todos los disolventes contenían un 0,1 % de ácido trifluoroacético (TFA).

30 El análisis espectrométrico de masas se realizó según métodos de cromatografía líquida/espectroscopía de masas (LCMS). El método empleó un sistema LC-MS de Waters (HPLC Agilent HP1100 y un espectrómetro de masas Micromass ZMD para el instrumento de LCMS, una CAPCELL PAK C18, UG120, S-3 μm , 1.5 x 35 mm para la columna cromatográfica, y un sistema de disolvente que era un gradiente 5-95% de acetonitrilo en agua con un 0,04 % de TFA a lo largo de un periodo de 3,60 min (velocidad de flujo 0,5 mL/min; intervalo de peso molecular 200-800; voltaje de cono 20 V; temperatura de la columna 40 °C). Todas las masas se presentaron como las de los iones protonados precursores.

Ejemplo de referencia 1

1-[2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

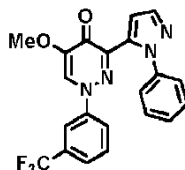


40 Se calentó a reflujo una solución de 1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (0,50 g, 1,369 mmol) y fenilhidrazina (0,269 mL, 2,74 mmol) en AcOH (5 mL) durante 2 h. Tras enfriar a

temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con solución acuosa de HCl 1 M, solución acuosa de NaHCO₃ saturada y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt (7/3-0/10) para dar el compuesto del título (0,38 g, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido amorfo de color blanco roto: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,88 (3H, s); 6,37 (1H, t, J = 72,3 Hz); 6,57 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz); 7,09-7,16 (1H, m); 7,22-7,25 (2H, m); 7,34-7,42 (6H, m); 7,76-7,78 (2H, m). LC-MS (ESI) m/z 411 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₁H₁₆F₂N₄O₃: C, 61,15; H, 4,07; N, 13,79. Encontrado: C, 61,23; H, 4,11; N, 13,71.

Ejemplo de referencia 2

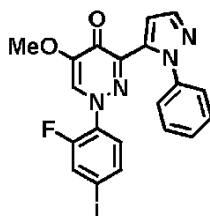
10 5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil] piridazin-4 (1H)-ona



Se calentó a reflujo una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]-5-metoxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (3,41 g, 9,29 mmol) y fenilhidrazina (1,83 mL, 18,6 mmol) en AcOH (25 mL) durante 2 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con solución acuosa de HCl 1 M, solución acuosa de NaOH 1 M y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt y se cristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (2,70 g, 71 % de rendimiento) en forma de cristales incoloros: p.f. 139-141 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,98 (3H, s); 7,05 (1H, dd, J = 1,9, 7,9 Hz); 7,19 (1H, s); 7,34-7,47 (7H, m); 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz); 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,92 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 413 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₁H₁₅F₃N₄O₂: C, 61,17; H, 3,67; N, 13,59. Encontrado: C, 61,15; H, 3,65; N, 13,57.

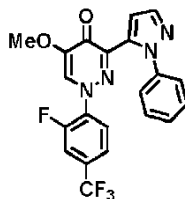
Ejemplo de referencia 3

1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

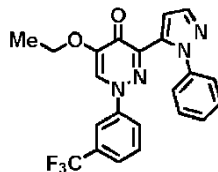


25 Se calentó a reflujo una mezcla de 3-acetil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (2,02 g, 5,2 mmol) y dimetilacetil de la N,N-dimetilformamida (30 mL) durante 6 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida.

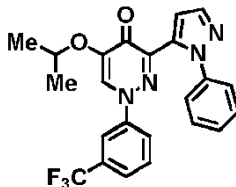
30 Se calentó a reflujo una solución del residuo y fenilhidrazina (1,54 mL, 15,6 mmol) en AcOH (20 mL) durante 2 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con solución acuosa de HCl 1 M, solución acuosa de NaOH 1 M y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt y se recrystalizó a partir de MeOH para dar el compuesto del título (1,14 g, 45 % de rendimiento) en forma de cristales de color amarillo pálido: p.f. 194-196 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,90 (3H, s); 6,04 (1H, t, J = 8,5 Hz); 7,30-7,47 (7H, m); 7,54 (1H, dd, J = 1,9, 10,6 Hz); 7,76 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,78 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 489 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₀H₁₄FIN₄O₂: C, 49,20; H, 2,89; N, 11,47. Encontrado: C, 48,94; H, 3,01; N, 11,54.

Ejemplo de referencia 4**1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

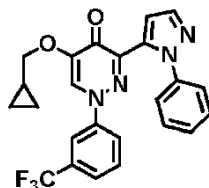
5 Se agitó una mezcla de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,50 mmol), FSO₂CF₂CO₂Me (0,318 mL, 2,5 mmol), HMPA (0,435 mL, 2,5 mmol) y CuI (114 mg, 0,6 mmol) en DMF (2,5 mL) durante 24 h a 90 °C en atmósfera de Ar. Tras enfriar a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/1) y se recristalizó a partir del hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (71,7 mg, 33 % de rendimiento) en forma de cristales de color blanco roto: p.f. 169-171 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,92 (3H, s); 6,42-6,47 (1H, m); 7,22-7,26 (1H, m); 7,37-7,49 (7H, m); 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,84 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 431 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₁H₁₄F₄N₄O₂: C, 58,61; H, 3,28; N, 13,02. Encontrado: C, 58,50; H, 3,36; N, 12,93.

Ejemplo de referencia 5**5-etoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil] piridazin-4(1H)-ona**

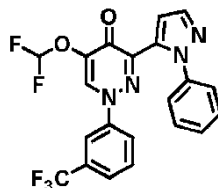
20 Se agitó una suspensión de 5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (100 mg, 0,25 mmol), yodoetano (0,040 mL, 0,50 mmol) y K₂CO₃ (104 mg, 0,75 mmol) en DMF (1 mL) durante 24 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/1) para dar el compuesto del título (94,1 mg, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido amorfo de color blanco roto: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,52 (3H, t, J = 6,8 Hz); 4,21 (2H, q, J = 6,8 Hz); 7,03 (1H, dd, J = 1,9, 7,9 Hz); 7,18 (1H, s); 7,33-7,46 (7H, m); 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz); 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,94 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 427 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₂H₁₇F₃N₄O₂: C, 61,97; H, 4,02; N, 13,14. Encontrado: C, 61,82; H, 4,15; N, 13,17.

Ejemplo de referencia 6**5-(1-metiletoxi)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

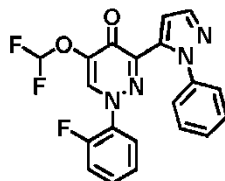
30 Se agitó una suspensión de 5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (100 mg, 0,25 mmol), 2-yodopropano (0,050 mL, 0,50 mmol) y K₂CO₃ (104 mg, 0,75 mmol) en DMF (1 mL) durante 20 h a 60 °C. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/1) y se cristalizó a partir del hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (79,5 mg, 72 % de rendimiento) en forma de prismas incoloros: p.f. 137-139 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,38 (6H, d, J = 6,4 Hz); 4,96-5,09 (1H, m); 7,05 (1H, dd, J = 1,9, 7,9 Hz); 7,18 (1H, s); 7,33-7,46 (7H, m); 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz); 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,01 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 441 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₃H₁₉F₃N₄O₂: C, 62,72; H, 4,35; N, 12,72. Encontrado: C, 62,74; H, 4,40; N, 12,81.

Ejemplo de referencia 7**5-(ciclopropilmetoxi)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

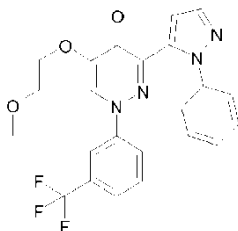
5 Se agitó una suspensión de 5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (100 mg, 0,25 mmol), (bromometil)ciclopropano (0,048 mL, 0,50 mmol) y K_2CO_3 (104 mg, 0,75 mmol) en DMF (1 mL) durante 20 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/1) y se cristalizó a partir de MeOH para dar el compuesto del título (103 mg, 91 % de rendimiento) en forma de prismas incoloros: p.f. 72-78 °C; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0,32-0,47 (2H, m); 0,60-0,76 (2H, m); 1,26-1,39 (1H, m); 4,06 (2H, d, J = 7,2 Hz); 7,04 (1H, dd, J = 2,3, 8,3 Hz); 7,18 (1H, s); 7,33-7,46 (7H, m); 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz); 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,99 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 453 [M + H] $^+$. Análisis calc. para $C_{24}H_{19}F_3N_4O_2 \cdot 0,5H_2O$: C, 62,47; H, 4,37; N, 12,14. Encontrado: C, 62,19; H, 4,41; N, 12,15.

Ejemplo de referencia 8**15 5-(difluorometoxi)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

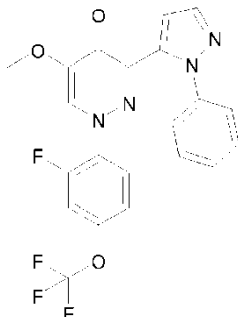
20 Se agitó una mezcla de 5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (398 mg, 1,0 mmol), CF_2ClCO_2Na (305 mg, 2,0 mmol), K_2CO_3 (207 mg, 1,5 mmol), DMF (2 mL) y H_2O (0,4 mL) durante 6 h a 100 °C. Tras enfriar a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (3/1) y se recristalizó a partir del hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (267 mg, 59 % de rendimiento) en forma de prismas incoloros: p.f. 132-134 °C; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,06 (1H, dd, J = 2,3, 8,3 Hz); 7,16-7,66 (10H, m); 7,82 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,33 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 449 [M + H] $^+$. Análisis calc. para $C_{21}H_{13}FN_4O_2$: C, 56,26; H, 2,92; N, 12,50. Encontrado: C, 55,98; H, 2,82; N, 12,43.

Ejemplo de referencia 9**5-(difluorometoxi)-1-(2-fluorofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

30 Se agitó una mezcla de 1-(2-fluorofenil)-5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (557 mg, 1,6 mmol), CF_2ClCO_2Na (488 mg, 3,2 mmol), K_2CO_3 (332 mg, 2,4 mmol), DMF (3 mL) y H_2O (0,6 mL) durante la noche a 100 °C. Tras enfriar a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica eluyendo con hexano/AcOEt (2/1) y se recristalizó a partir del hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (485 mg, 76 % de rendimiento) en forma de prismas incoloros: p.f. 109-114 °C; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,46 (1H, dd, J = 1,5, 7,9 Hz); 7,00-7,06 (1H, m); 7,08-7,59 (9H, m); 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,20 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 399 [M + H] $^+$. Análisis calc. para $C_{20}H_{13}F_3N_4O_2$: C, 60,30; H, 3,29; N, 14,07. Encontrado: C, 60,50; H, 3,41; N, 14,20.

Ejemplo de referencia 10**5-(2-metoxietoxi)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

5 Se agitó una suspensión de 5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridazin-4(1H)-ona (100 mg, 0,25 mmol), 2-bromoetil metil éter (0,070 mL, 0,75 mmol) y K_2CO_3 (104 mg, 0,75 mmol) en DMF (1 mL) durante 24 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/2) para dar el compuesto del título (89,9 mg, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido amorfo amarillo pálido: RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,45 (3H, s); 3,78-3,81 (2H, m); 4,42-4,44 (2H, m); 7,02 (1H, dd, J = 1,9, 7,9 Hz); 7,20 (1H, s); 7,34-7,45 (7H, m); 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz); 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,29 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 457 $[M + H]^+$. Análisis calc. para $C_{23}H_{19}F_3N_4O_3 \cdot 0,25H_2O$: C, 59,93; H, 4,26; N, 12,16. Encontrado: C, 59,87; H, 4,09; N, 12,15.

Ejemplo de referencia 11**1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

15 Se calentó a reflujo una solución de 3-acetil-1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (2,8 g, 8,1 mmol) y diisopropilacetato de la N,N-dimetilformamida (8,5 mL, 40 mmol) en tolueno (50 mL) durante 5 h. Tras agitar a temperatura ambiente durante la noche, se concentró la mezcla a presión reducida.

20 Se calentó a reflujo una solución del residuo y fenilhidrazina (2,0 mL, 20 mmol) en AcOH (30 mL) durante 3 h. Tras agitar a temperatura ambiente durante la noche, se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se cromatógrafió el residuo en gel de sílice (10/90-100/0 AcOEt/hexano) para dar 2,4 g del producto crudo.

25 Se purificó un gramo del producto crudo mediante HPLC preparativa y se concentró la fracción combinada a presión reducida. La solución residual se basificó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Los cristales residuales se recrystalizaron a partir del AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (0,66 g) en forma de cristales blancos: p.f. 117-118 °C; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,90 (3H, s); 6,43 (1H, t, J = 8,7 Hz); 6,85-6,90 (1H, m); 7,09 (1H, dd, J = 11,5, 1,7 Hz); 7,34 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,35-7,47 (5H, m); 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 447 $[M + H]^+$. Análisis calc. para $C_{21}H_{14}F_4N_4O_3$: C, 56,51; H, 3,16; N, 12,55. Encontrado: C, 56,51; H, 3,14; N, 12,61.

La HPLC preparativa se realizó en las condiciones que se describen a continuación.

Columna: Waters SunFire Column C18 (30 × 50 mm S-5 μm)

Temp. de la columna: 25 °C

35 Fase móvil: (A) 0,1 % de TFA en agua destilada, (B) 0,1 % de TFA en acetonitrilo

Gradiente: 0 min (A/B = 90/10) → 1 min (A/B = 90/10) → 4,75 min (A/B = 0/100) → 7,40 min (A/B = 0/100) → 7,41 min (A/B = 90/10) → 8,50 min (A/B = 90/10)

Velocidad de flujo: 70 mL/min

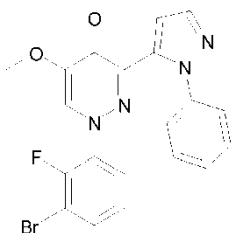
Detector: UV 220 nm

Concentración: 100 mg/mL

Volumen de inyección: 10 mL

5 Ejemplo de referencia 12

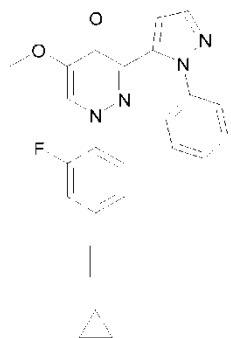
1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



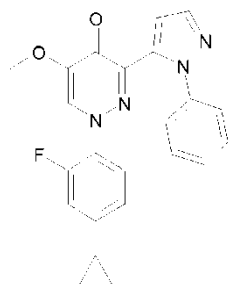
Se calentó a reflujo una mezcla de 3-acetil-1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (2,98 g, 8,74 mmol) en dimetilacetato de la N,N-dimetilformamida (30 mL) durante 3,5 h. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se añadió AcOH (30 mL) y fenilhidrazina (1,72 mL, 17,5 mmol) al residuo. Se calentó la mezcla a reflujo durante 4 h. Se diluyó la mezcla con solución acuosa de HCl 1 M, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con EtOH para dar el compuesto del título (2,29 g, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo: p.f. 186-191 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,77 (3H, s); 6,99 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,08-7,15 (1H, m); 7,17-7,26 (1H, m); 7,28-7,47 (5H, m); 7,74-7,86 (2H, m); 8,55 (1H, d, J = 2,3 Hz). Análisis calc. para C₂₀H₁₄BrFN₄O₂: C, 54,44; H, 3,20; N, 12,70. Encontrado: C, 54,70; H, 3,30; N, 12,82.

Ejemplo de referencia 13

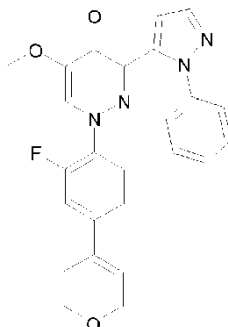
1-[4-(ciclopropiletinil)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



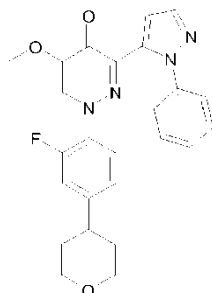
Se calentó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenilo (255 mg, 0,5 mmol), ciclopropiletieno (0,0846 mL, 1,0 mmol), i-Pr₂NEt (0,348 mL, 2,0 mmol), CuI (9,5 mg, 0,05 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17,5 mg, 0,025 mmol) y PPh₃ (6,6 mg, 0,025 mmol) en DMF (1 mL) a 40 °C durante 90 min en Ar. Se diluyó la mezcla con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (181 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo: p.f. 145-146 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 0,74-0,82 (2H, m); 0,88-0,98 (2H, m); 1,58 (1H, tt, J = 8,2, 5,1 Hz); 3,77 (3H, s); 6,91-7,01 (2H, m); 7,20 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz); 7,28-7,51 (6H, m); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,47 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calc. para C₂₅H₁₉FN₄O₂: C, 70,41; H, 4,49; N, 13,14. Encontrado: C, 70,33; H, 4,60; N, 13,08.

Ejemplo de referencia 14**1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

Se calentó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenilo (255 mg, 0,5 mmol), ácido ciclopropilborónico (55,8 mg, 0,65 mmol), K_3PO_4 (372 mg, 1,75 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5,6 mg, 0,025 mmol) y triciclohexilfosfina (14 mg, 0,05 mmol) en tolueno (2,25 mL) y agua (0,11 mL) a 100 °C durante 4 h en Ar. Se diluyó la mezcla con solución acuosa de $NaHCO_3$, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (128 mg, 64 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: p.f. 140-142 °C. RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ ppm 0,70-0,82 (2H, m); 0,96-1,10 (2H, m); 1,94-2,09 (1H, m); 3,76 (3H, s); 6,87-7,01 (3H, m); 7,09-7,18 (1H, m); 7,28-7,50 (5H, m); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,44 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calc. para $C_{23}H_{19}FN_4O_2$: C, 68,65; H, 4,76; N, 13,92. Encontrado: C, 68,47; H, 4,82; N, 13,84.

Ejemplo de referencia 15**1-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

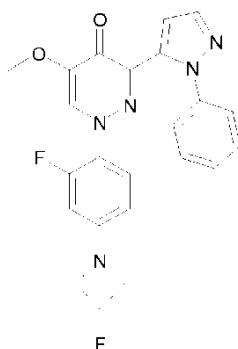
Se calentó a reflujo una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenilo (459 mg, 0,9 mmol), éster del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico y pinacol (210 mg, 1,0 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (52 mg, 0,045 mmol), Na_2CO_3 (212 mg, 2,0 mmol), DME (4 mL) y H_2O (1 mL) durante la noche en atmósfera de Ar. Tras enfriar a temperatura ambiente, se recogió el precipitado mediante filtración y se recristalizó a partir de THF/MeOH para dar el compuesto del título (364 mg, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: p.f. 229-231 °C; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,40-2,50 (2H, m); 3,77 (3H, s); 3,82 (2H, t, J = 5,5 Hz); 4,22-4,27 (2H, m); 6,43-6,48 (1H, m); 6,97 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,02 (1H, t, J = 8,7 Hz); 7,29-7,46 (6H, m); 7,52 (1H, dd, J = 1,9, 12,8 Hz); 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,48 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 445 $[M + H]^+$. Análisis calc. para $C_{25}H_{21}FN_4O_3$: C, 67,56; H, 4,76; N, 12,61. Encontrado: C, 67,31; H, 4,58; N, 12,52.

Ejemplo de referencia 16**1-[2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

Se hidrogenó una mezcla de 1-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (300 mg, 0,675 mmol), Pd-C (50 % húmedo, 300 mg) al 10 %, THF (30 mL), y MeOH (30 mL) durante 2 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción, y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (255 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: p.f. 187-189 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,57-1,83 (4H, m); 2,72-2,82 (1H, m); 3,45-3,58 (2H, m); 3,90 (3H, s); 4,09 (2H, td, J = 3,0, 11,3 Hz); 6,35 (1H, t, J = 8,3 Hz); 6,86 (1H, dd, J = 1,5, 8,3 Hz); 7,03 (1H, dd, J = 1,9, 12,8 Hz); 7,28 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,35-7,46 (5H, m); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,79 (1H, d, J = 2,6 Hz). LC-MS (ESI) m/z 447 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₅H₂₃FN₄O₃: C, 67,25; H, 5,19; N, 12,55. Encontrado: C, 67,13 H, 5,13; N, 12,57.

10 Ejemplo de referencia 17

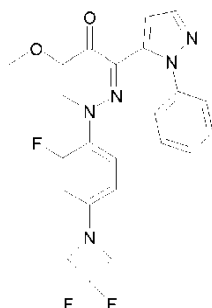
1-[2-fluoro-4-(3-fluoroazetidín-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



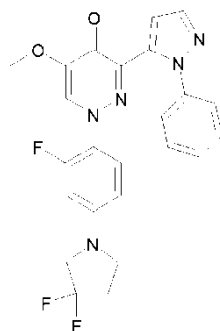
Se calentó una mezcla de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (66,9 mg, 0,6 mmol), NaO-t-Bu (125 mg, 1,3 mmol), Xantphos (46,3 mg, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 mL) a 90 °C durante 13 h en N₂. Se diluyó la mezcla con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (88 mg, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. 162-163 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,76 (3H, s); 3,86-4,04 (2H, m); 4,12-4,29 (2H, m); 5,36-5,64 (1H, m); 6,25 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz); 6,48 (1H, dd, J = 12,8, 2,3 Hz); 6,81-6,95 (2H, m); 7,25-7,48 (5H, m); 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,36 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calc. para C₂₃H₁₉F₂N₅O₂: C, 63,44; H, 4,40; N 16,08. Encontrado: C, 63,62; H, 4,44; N 15,92.

Ejemplo de referencia 18

1-[4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Se calentó una mezcla de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (77,7 mg, 0,6 mmol), NaO-t-Bu (125 mg, 1,3 mmol), Xantphos (46,3 mg, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 mL) a 90 °C durante 16 h en Ar. Se diluyó la mezcla con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (123 mg, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. 204-206 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,76 (3H, s); 4,35 (4H, t, J = 12,4 Hz); 6,36 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz); 6,61 (1H, dd, J = 12,8, 2,3 Hz); 6,87-6,99 (2H, m); 7,25-7,49 (5H, m); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,38 (1H, d, J = 1,5 Hz). Análisis calc. para C₂₃H₁₈F₃N₅O₂: C, 60,93; H, 4,00; N, 15,45. Encontrado: C, 61,00; H, 3,99; N, 15,50.

Ejemplo de referencia 19**1-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

5 Se agitó una suspensión de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenilo (204 mg, 0,4 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (71,8 mg, 0,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (9,2 mg, 0,01 mmol), Xantphos (23,1 mg, 0,04 mmol) y NaO-t-Bu (96,1 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) durante 3 h a 90 °C en atmósfera de Ar. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice básico seguida de purificación mediante HPLC preparativa. La recristalización a partir de MeOH/H₂O dio el compuesto del título (21,0 mg, 11 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo: p.f. 195-197 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,46-2,60 (2H, m); 3,52 (2H, t, J = 7,2 Hz); 3,66 (2H, t, J = 12,8 Hz); 3,89 (3H, s); 6,09 (1H, dd, J = 2,6, 9,0 Hz); 6,23 (1H, dd, J = 2,6, 13,9 Hz); 6,33 (1H, t, J = 9,0 Hz); 7,25 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,33-7,44 (5H, m); 7,71 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 468 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₄H₂₀F₃N₅O₂: C, 61,67; H, 4,31; N, 14,98. Encontrado: C, 61,51; H, 4,38; N, 14,89.

15 La HPLC preparativa se realizó en las condiciones que se describen a continuación.

Columna: Waters SunFire Column C18 (30 × 50 mm S-5 μm)

Temp. de la columna: 25 °C

Fase móvil: (A) 0,1 % de TFA en agua destilada, (B) 0,1 % de TFA en acetonitrilo

20 Gradiente: 0 min (A/B = 60/40) → 1 min (A/B = 60/40) → 4,75 min (A/B = 0/100) → 7,40 min (A/B = 0/100) → 7,41 min (A/B = 60/40) → 8,50 min (A/B = 60/40)

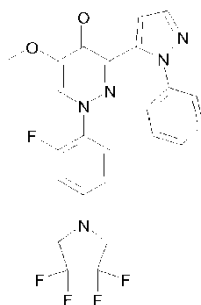
Velocidad de flujo: 70 mL/min

Detector: UV 220 nm

Concentración: 50 mg/mL

Volumen de inyección: 0,150 mL

25 Tiempo de retención: 2,44 min

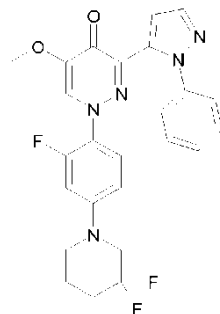
Ejemplo de referencia 20**1-[2-fluoro-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

30 Se agitó una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (488 mg, 1,0 mmol), clorhidrato de 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina (215 mg, 1,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol), Xantphos (46,3 mg, 0,08 mmol) y NaO-t-Bu (250 mg, 2,6 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) durante 6 h a 90 °C en atmósfera de Ar.

Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/1-0/1) y se cristalizó a partir del hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (366 mg, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: p.f. 175-177 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,75-3,89 (7H, m); 6,10 (1H, ddd, J = 0,8, 2,6, 9,0 Hz); 6,26 (1H, dd, J = 2,6, 13,6 Hz); 6,35 (1H, t, J = 9,0 Hz); 7,27 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,34-7,46 (5H, m); 7,71 (1H, d, J = 2,6 Hz); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 504 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₄H₁₈F₅N₅O₂: C, 57,26; H, 3,60; N, 13,91. Encontrado: C, 57,17; H, 3,61; N, 13,79.

Ejemplo de referencia 21

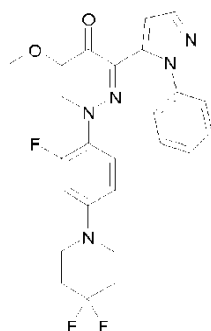
1-[4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



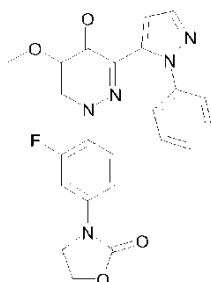
Se calentó una mezcla de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina (94,6 mg, 0,6 mmol), NaO-t-Bu (125 mg, 1,3 mmol), Xantphos (46,3 mg, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 mL) a 90 °C durante 14 h en Ar. Se diluyó la mezcla con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (132 mg, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo: p.f. 182-187 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 1,68-1,81 (2H, m); 1,97-2,16 (2H, m); 3,34-3,43 (2H, m); 3,67 (2H, t, J = 11,9 Hz); 3,76 (3H, s); 6,73-7,10 (4H, m); 7,24-7,50 (5H, m); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,39 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calc. para C₂₅H₂₂F₃N₅O₂: C, 62,36; H, 4,61; N, 14,55. Encontrado: C, 62,60; H, 4,60; N, 14,31.

Ejemplo de referencia 22

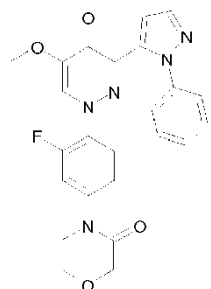
1-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



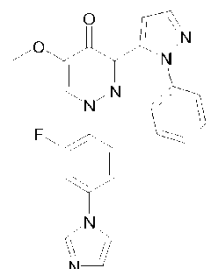
Se agitó una suspensión de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenilo (408 mg, 0,8 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (158 mg, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (36,6 mg, 0,04 mmol), Xantphos (92,6 mg, 0,16 mmol) y NaO-t-Bu (192 mg, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) durante 3 h a 90 °C en atmósfera de Ar. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/2-0/1) y se cristalizó a partir del hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (96,0 mg, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo-verde: p.f. 192-194 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,01-2,14 (4H, m); 3,38-3,42 (4H, m); 3,89 (3H, s); 6,31 (1H, t, J = 9,0 Hz); 6,47 (1H, dd, J = 2,3, 9,0 Hz); 6,61 (1H, dd, J = 2,6, 14,3 Hz); 7,25 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,34-7,45 (5H, m); 7,73 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 482 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₅H₂₂F₃N₅O₂: C, 62,36; H, 4,61; N, 14,55. Encontrado: C, 62,13; H, 4,62; N, 14,43.

Ejemplo de referencia 23**1-[2-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

5 Se calentó a reflujo una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), 2-oxazolidona (52,2 mg, 0,6 mmol), CuI (9,5 mg, 0,05 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (0,012 mL, 0,1 mmol) y K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) durante 1,5 h en atmósfera de Ar. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con AcOEt y se recristalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (159 mg, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. 218-220 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,90 (3H, s); 4,03-4,08 (2H, m); 4,51-4,56 (2H, m); 6,42 (1H, t, J = 9,0 Hz); 7,01 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz); 7,30 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,35-7,45 (5H, m); 7,66 (1H, dd, J = 2,3, 13,6 Hz); 7,78 (2H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 448 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₃H₁₈FN₅O₄: C, 61,74; H, 4,06; N, 15,65. Encontrado: C, 61,48; H, 4,07; N, 15,54.

Ejemplo de referencia 24**15 4-{3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenil}morfolin-3-ona**

20 Se calentó a reflujo una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), 3-morfolinona (60,7 mg, 0,6 mmol), CuI (9,5 mg, 0,05 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (0,012 mL, 0,1 mmol) y K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) durante 6 h en atmósfera de Ar. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt y se recristalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (136 mg, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: p.f. 193-195 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,75-3,79 (2H, m); 3,90 (3H, s); 4,04-4,07 (2H, m); 4,35 (2H, s); 6,41 (1H, t, J = 9,0 Hz); 7,00 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz); 7,31 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,33-7,46 (6H, m); 7,78-7,80 (2H, m). LC-MS (ESI) m/z 462 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₄H₂₀FN₅O₄: C, 62,47; H, 4,37; N, 15,18. Encontrado: C, 62,31; H, 4,33; N, 15,25.

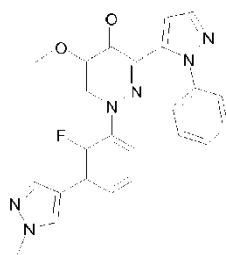
Ejemplo de referencia 25**1-[2-fluoro-4-(1-H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

30 Se calentó a reflujo una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

(244 mg, 0,5 mmol), imidazol (40,8 mg, 0,6 mmol), CuI (9,5 mg, 0,05 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (0,012 mL, 0,1 mmol) y CS_2CO_3 (326 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) durante 4 h en atmósfera de Ar. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt/THF (1/0-0/1) y se cristalizó a partir de MeOH para dar el compuesto del título (16,5 mg, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: p.f. 235-236 °C (dec); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,93 (3H, s); 6,49 (1H, t, J = 8,7 Hz); 7,03 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 8,7 Hz); 7,22-7,27 (3H, m); 7,35 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,38-7,49 (5H, m); 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,82 (1H, d, J = 2,6 Hz); 7,86 (1H, t, J = 1,1 Hz). LC-MS (ESI) m/z 429 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Análisis calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}_2$: C, 64,48; H, 4,00; N, 19,62. Encontrado: C, 64,35; H, 3,90; N, 19,43.

10 Ejemplo de referencia 26

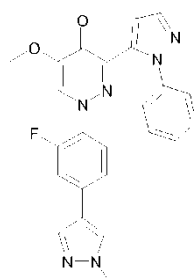
1-[2-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



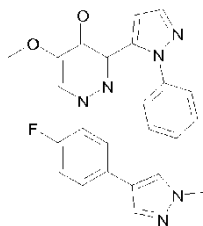
Se calentó a reflujo una mezcla de 3-acetil-1-[2-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (243 mg, 0,708 mmol) en dimetilacetato de la N,N-dimetilformamida (2,4 mL) durante 2 h. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se añadió AcOH (2,4 mL) y fenilhidrazina (0,139 mL, 1,42 mmol) al residuo. Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h. Se diluyó la mezcla con solución acuosa de HCl 1 M, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 20/80 a 0/100) y se recristalizó con EtOH/AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (193 mg, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. 218-221 °C. RMN ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ ppm 3,78 (3H, s); 3,91 (3H, s); 6,97 (2H, d, J = 1,9 Hz); 7,13-7,50 (6H, m); 7,72-7,84 (2H, m); 7,93 (1H, s); 8,18 (1H, d, J = 2,3 Hz); 8,55 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo de referencia 27

1-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Se calentó a reflujo una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenilo (230 mg, 0,45 mmol), éster del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico y pinacol (104 mg, 0,50 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29 mg, 0,025 mmol), Na_2CO_3 (106 mg, 1,0 mmol), DME (4 mL) y H_2O (1 mL) durante la noche en atmósfera de Ar. Tras enfriar a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con THF y se recristalizó a partir de MeOH/ H_2O para dar el compuesto del título (162 mg, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: p.f. 195-197 °C; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,91 (3H, s); 3,96 (3H, s); 6,38 (1H, t, J = 8,3 Hz); 7,06 (1H, ddd, J = 0,8, 1,9, 8,3 Hz); 7,23 (1H, dd, J = 1,9, 12,8 Hz); 7,30 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,36-7,47 (5H, m); 7,64 (1H, s); 7,74 (1H, d, J = 0,8 Hz); 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,81 (1H, d, J = 2,6 Hz). LC-MS (ESI) m/z 443 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Análisis calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2$: C, 65,15; H, 4,33; N, 18,99. Encontrado: C, 65,15; H, 4,30; N, 19,02.

Ejemplo de referencia 28**1-[2-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

5 Se calentó a reflujo una mezcla de 3-acetil-1-[2-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (200 mg, 0,585 mmol) en dimetilacetato de la N,N-dimetilformamida (2,0 mL) durante 3 h. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se añadió AcOH (2,0 mL) y fenilhidrazina (0,115 mL, 1,17 mmol) al residuo. Se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h. Se diluyó la mezcla con solución acuosa de HCl 1 M, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y mediante HPLC y se recristalizó con EtOH/hexano para dar el compuesto del título (118 mg, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: p.f. 93-102 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,78 (3H, s); 3,89 (3H, s); 6,91 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,20-7,52 (7H, m); 7,63-7,71 (1H, m); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,83 (1H, s); 8,10 (1H, s); 8,53 (1H, d, J = 1,6 Hz). Análisis calc. para C₂₄H₁₉FN₆O₂·1,3H₂O: C, 61,88; H, 4,67; N, 18,04. Encontrado: C, 61,63; H, 4,64; N, 18,09.

La HPLC preparativa se realizó en las condiciones que se describen a continuación.

15 Columna: YMC CombiPrep Pro C18 RS (50 × 20 mm I.D. S-5 μm, 8 nm)

Temp. de la columna: 25 °C

Fase móvil: (A) 0,1 % de TFA en agua destilada, (B) 0,1 % de TFA en acetonitrilo

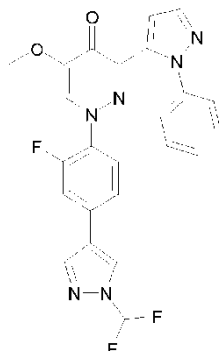
Gradiente: 0 min (A/B = 95/5) → 1,00 min (A/B = 95/5) → 5,70 min (A/B = 0/100) → 7,30 min (A/B = 0/100) → 7,40 min (A/B = 95/5) → 8,00 min (A/B = 95/5)

20 Velocidad de flujo: 20 mL/min

Detector: UV 220 nm

Concentración: 89 mg/mL

Volumen de inyección: 100 μL

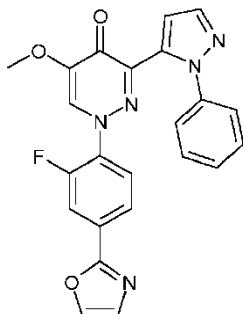
Ejemplo de referencia 29**1-[4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

30 Se calentó a reflujo una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenilo (230 mg, 0,45 mmol), éster del ácido 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-borónico y pinacol (122 mg, 0,50 mmol), Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0,015 mmol), Na₂CO₃ (106 mg, 1,0 mmol), DME (4 mL) y H₂O (1 mL) durante 3 h en atmósfera de Ar. Tras enfriar a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt y se recristalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (183 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: p.f. 185-187 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,92 (3H, s); 6,41 (1H, t, J = 8,3 Hz); 7,03-7,48 (10H, m); 7,79 (1H, d, J =

1,9 Hz); 7,83 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,91 (1H, d, J = 0,8 Hz). LC-MS (ESI) m/z 479 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₄H₁₇F₃N₆O₂: C, 60,25; H, 3,58; N, 17,57. Encontrado: C, 60,19; H, 3,48; N, 17,52.

Ejemplo de referencia 30

1-[2-fluoro-4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



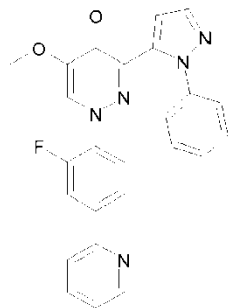
5

Se calentó a reflujo una mezcla de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), 2-(tributylestannil)-1,3-oxazol (0,209 mL, 1,0 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (57,8 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) durante 11 h en Ar. Se diluyó la mezcla con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100 y AcOEt/MeOH = 100/0 a 70/30) y se recristalizó con EtOH/hexano para dar el compuesto del título (113 mg, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo: p.f. 223-225 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,79 (3H, s); 7,02 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,16 (1H, t, J = 8,3 Hz); 7,31-7,51 (6H, m); 7,77-7,83 (2H, m); 7,96 (1H, dd, J = 11,5, 1,7 Hz); 8,34 (1H, s); 8,55 (1H, d, J = 2,6 Hz). Análisis calc. para C₂₃H₁₆FN₅O₃·0,1H₂O: C, 64,06; H, 3,79; N, 16,24. Encontrado: C, 63,92; H, 3,67; N, 16,23.

10

Ejemplo de referencia 31

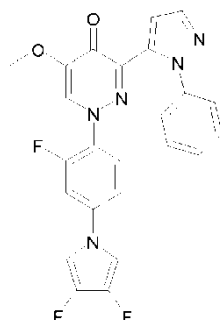
1-(2-fluoro-4-piridin-2-ilfenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



20

25

Se calentó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenilo (200 mg, 0,392 mmol), sal de litio del triolborato cíclico de 2-piridina (167 mg, 0,784 mmol), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (12,9 mg, 0,0431 mmol), CuI (14,9 mg, 0,0784 mmol) y Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,0196 mmol) en DMF (1,2 mL) a 80 °C durante 13 h en Ar. Se diluyó la mezcla con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y de gel de sílice (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (68,9 mg, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. 206-208 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,80 (3H, s); 7,01 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,11 (1H, t, J = 8,3 Hz); 7,31-7,53 (6H, m); 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,91-8,02 (2H, m); 8,08-8,20 (2H, m); 8,55 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,72 (1H, d, J = 4,5 Hz). Análisis calc. para C₂₅H₁₈FN₅O₂: C, 68,33; H, 4,13; N, 15,94. Encontrado: C, 68,15; H, 4,18; N, 15,83.

Ejemplo de referencia 32**1-[4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

5 Se añadió KOtBu (236 mg, 2,1 mmol) poco a poco y a temperatura ambiente a una solución de 1-[2-fluoro-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (352 mg, 0,7 mmol) en DMSO (3,5 mL). Tras agitar durante 30 min, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/AcOEt (1/1-0/1) seguida de purificación mediante HPLC preparativa. La recristalización a partir de MeOH/H₂O proporcionó el compuesto del título (105 mg, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: p.f. 212-214 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,91 (3H, s); 6,42 (1H, t, J = 9,0 Hz); 6,68-6,78 (2H, m); 6,87 (1H, ddd, J = 1,1, 2,6, 9,0 Hz); 7,07 (1H, dd, J = 2,6, 12,4 Hz); 7,33 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,36-7,48 (5H, m); 7,78-7,79 (2H, m). LC-MS (ESI) m/z 464 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₄H₁₆F₃N₅O₂: C, 62,20; H, 3,48; N, 15,11. Encontrado: C, 62,20; H, 3,51; N, 15,01.

10

La HPLC preparativa se realizó en las condiciones que se describen a continuación.

15 Columna: YMC CombiPrep ODS-A (20 × 50 mm S-5 μm)

Temp. de la columna: 25 °C

Fase móvil: (A) 0,1 % de TFA en agua destilada, (B) 0,1 % de TFA en acetonitrilo

Gradiente: 0,00 min (A/B = 60/40) → 1,00 min (A/B = 60/40) → 4,75 min (A/B = 0/100) → 7,39 min (A/B = 0/100) → 7,40 min (A/B = 100/0) → 7,50 min (A/B = 100/0)

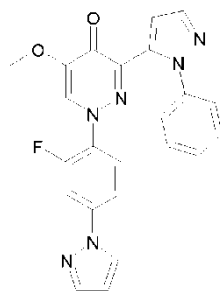
20 Velocidad de flujo: 25 mL/min

Detector: UV 220 nm

Concentración: 33,3 mg/mL

Volumen de inyección: 0,300 mL

Tiempo de retención: 2,35 min

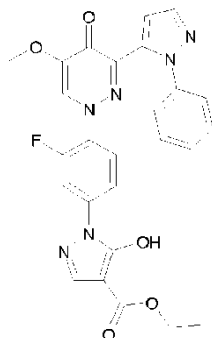
25 Ejemplo de referencia 33**1-[2-fluoro-4-(1-H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

30 Se calentó a reflujo una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (4,88 g, 10 mmol), pirazol (0,681 g, 10 mmol), Cu₂O (0,143 g, 1 mmol), salicilaldoxima (0,549 mL, 4 mmol) y CS₂CO₃ (6,52 g, 20 mmol) en CH₃CN (100 mL) durante 5 h en atmósfera de Ar. Tras enfriar a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

básico eluyendo con hexano/THF (1/2) y se recristalizó a partir de EtOH/H₂O para dar el compuesto del título (1,90 g, 44 % de rendimiento) en forma de un polvo amarillo pálido: p.f. 214-216 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,92 (3H, s); 6,44 (1H, t, J = 9,0 Hz); 6,53 (1H, dd, J = 1,9, 2,3 Hz); 7,30 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz); 7,34 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,37-7,48 (5H, m); 7,61 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz); 7,76 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,82 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,92 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 429 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₃H₁₇FN₆O₂: C, 64,48; H, 4,00; N, 19,62. Encontrado: C, 64,41; H, 4,00; N, 19,54.

Ejemplo de referencia 34

1-{3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenil}-5-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

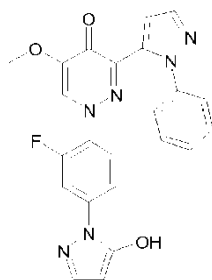


Se agitó una mezcla de 1-{3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenil}hidrazinacarboxilato de terc-butilo (2,02 g, 4,1 mmol), TFA (5 mL) y CH₂Cl₂ (10 mL) durante 3 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida.

Se calentó a reflujo una suspensión del residuo, etoximetilnomalonato de dietilo (0,829 mL, 4,1 mmol) y K₂CO₃ (1,70 g, 12,3 mmol) en EtOH (20 mL) durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con AcOEt y se recristalizó a partir de EtOH para dar el compuesto del título (1,43 g, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido naranja pálido: p.f. 188-193 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz); 3,92 (3H, s); 4,39 (2H, q, J = 7,2 Hz); 6,45 (1H, t, J = 9,0 Hz); 7,35 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,37-7,48 (5H, m); 7,55 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz); 7,77-7,82 (3H, m); 7,83 (1H, d, J = 2,3 Hz). Análisis calc. para C₂₆H₂₁FN₆O₅: C, 60,46; H, 4,10; N, 16,27. Encontrado: C, 60,28; H, 4,17; N, 16,37.

Ejemplo de referencia 35

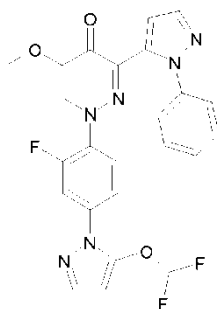
1-[2-fluoro-4-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Se calentó a reflujo una mezcla de 1-{3-fluoro-4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]fenil}-5-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,41 g, 2,73 mmol), NaOH 4 M (40 mL) y EtOH (40 mL) durante 4 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió HCl conc. (20 mL) lentamente. Se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente y, a continuación, se calentó a reflujo durante 1 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt/THF (2/1) y se recristalizó a partir de THF/MeOH para dar el compuesto del título (387 mg, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. 221-229 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,78 (3H, s); 5,57 (1H, d, J = 1,5 Hz); 6,99 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,14 (1H, t, J = 9,0 Hz); 7,31-7,51 (6H, m); 7,64-7,68 (1H, m); 7,79-7,84 (2H, m); 8,52 (1H, d, J = 1,9 Hz); 12,17 (1H, brs). LC-MS (ESI) m/z 445 [M + H]⁺.

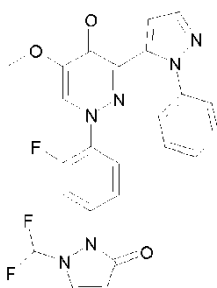
Ejemplo de referencia 36

1-{4-[5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-1-il]-2-fluorofenil}-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Ejemplo de referencia 37

5 1-{4-[2-(difluorometil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-2-fluorofenil}-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

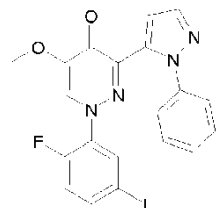


Se agitó una mezcla de 1-[2-fluoro-4-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (373 mg, 0,84 mmol), $\text{CF}_2\text{ClCO}_2\text{Na}$ (256 mg, 1,68 mmol), K_2CO_3 (232 mg, 1,68 mmol), DMF (2,5 mL) y H_2O (0,5 mL) durante 2 h a 100 °C. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt y se recristalizó a partir del AcOEt para 1-{4-[5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-1-il]-2-fluorofenil}-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (168 mg, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. 177-179 °C; RMN^1H (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,92 (3H, s); 6,07-6,08 (1H, m); 6,45 (1H, t, J = 9,0 Hz); 6,59 (1H, t, J = 71;8 Hz); 7,34-7,47 (7H, m); 7,58 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz); 7,61 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,83 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 495 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Análisis calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$: C, 58,30; H, 3,47; N, 17,00. Encontrado: C, 58,17; H, 3,46; N, 16,91.

Su elución adicional, seguida de recristalización a partir de MeOH/ H_2O , proporcionó 1-{4-[2-(difluorometil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-2-fluorofenil}-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (63,5 mg, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: p.f. 161-163 °C; RMN^1H (CDCl_3) δ 3,91 (3H, s); 5,99 (1H, d, J = 4,1 Hz); 6,40 (1H, t, J = 60,7 Hz); 6,47 (1H, t, J = 8,7 Hz); 7,09 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 8,7 Hz); 7,32 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,36-7,47 (6H, m); 7,79-7,81 (3H, m). LC-MS (ESI) m/z 495 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Análisis calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 57,26; H, 3,60; N, 16,69. Encontrado: 57,38; H, 3,52; N, 16,78.

Ejemplo de referencia 38

25 1-(2-fluoro-5-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

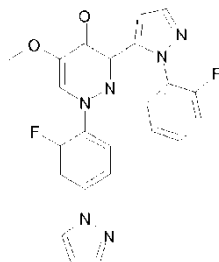


Se calentó a reflujo una mezcla de 3-acetil-1-(2-fluoro-5-yodofenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (3,88 g, 10,0 mmol) en dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida (38,8 mL) durante 3 h. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se añadió AcOH (38,8 mL) y fenilhidrazina (1,97 mL, 20,0 mmol) al residuo. Se calentó la mezcla a reflujo durante 5 h. Se concentró la mezcla a presión reducida, se diluyó con solución acuosa de HCl 1 M, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró a presión reducida, se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se trituró con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (2,95 g, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,77 (3H, s); 6,99 (1H, d, J = 1,5 Hz); 7,23-7,50 (7H, m); 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,84 (1H, ddd, J = 8,7, 4,5, 2,3 Hz); 8,49 (1H, d, J = 2,6 Hz).

5 Ejemplo de referencia 39

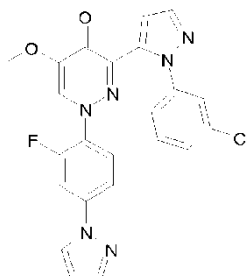
3-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona



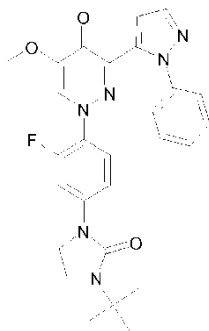
Se agitó una suspensión de 3-acetil-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (197 mg, 0,600 mmol) en dimetilacetato de la N,N-dimetilformamida (2,0 mL) a 100 °C durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió AcOH (2,0 mL) y 2-fluorofenilhidrazina (151 mg, 1,20 mmol) al residuo. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 1 h. Una vez que se evaporó el disolvente, se diluyó el residuo con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 mL) y se extrajo con AcOEt (25 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL), se secó con MgSO₄ y se evaporó. El residuo se recristalizó a partir de AcOEt para dar un sólido grueso, que se recristalizó a partir de EtOH/hexano para dar el compuesto del título (125 mg, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: p.f. 202-206 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,79 (3H, s); 6,64 (1H, d, J = 1,9 Hz); 6,96 (1H, t, J = 8,5 Hz); 7,23-7,33 (3H, m); 7,41-7,53 (2H, m); 7,71 (1H, d, J = 9,1 Hz); 7,84 (2H, dd, J = 4,0, 1,7 Hz); 7,94 (1H, dd, J = 12,3, 2,5 Hz); 8,48 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,65 (1H, d, J = 2,6 Hz). LC-MS (ESI) m/z 447 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₃H₁₆F₂N₆O₂·0,4H₂O: C, 60,90; H, 3,73; N, 18,53. Encontrado: C, 60,68; H, 3,69; N, 18,39.

Ejemplo de referencia 40

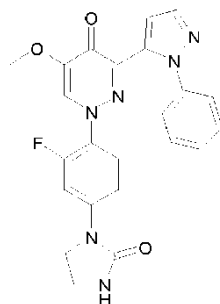
20 3-[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona



Se agitó una suspensión de 3-acetil-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (393 mg, 1,20 mmol) en dimetilacetato de la N,N-dimetilformamida (4,0 mL) a 100 °C durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió AcOH (4 mL) y 3-clorofenilhidrazina (429 mg, 2,40 mmol) al residuo. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 1 h. Una vez que se evaporó el disolvente, se diluyó el residuo con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 mL) y se extrajo con AcOEt (25 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL), se secó con MgSO₄ y se evaporó. El residuo se recristalizó a partir de AcOEt para dar un sólido grueso, que se recristalizó a partir de EtOH/hexano para dar el compuesto del título (242 mg, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido naranja: p.f. 186-190 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,80 (3H, s); 6,64 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,05 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,27-7,34 (1H, m); 7,44 (3H, dd, J = 16,6, 10,2 Hz); 7,34-7,52 (1H, m); 7,84 (3H, dd, J = 3,6, 1,7 Hz); 8,00 (1H, dd, J = 12,3, 2,1 Hz); 8,56 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,67 (1H, d, J = 2,6 Hz). LC-MS (ESI) m/z 463 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₃H₁₆ClFN₆O₂·0,03H₂O: C, 59,61; H, 3,49; N, 18,14. Encontrado: C, 59,32; H, 3,50; N, 17,92.

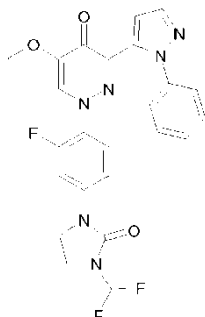
Ejemplo de referencia 41**1-[4-(3-terc-butil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

5 Se agitó una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (488 mg, 1,0 mmol), 1-terc-butilimidazolidin-2-ona (171 mg, 1,2 mmol), CuI (19 mg, 0,1 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (0,024 mL, 0,2 mmol) y K₃PO₄ (425 mg, 2,0 mmol) en tolueno (5 mL) a 80 °C durante 24 h en atmósfera de N₂. Tras enfriar a temperatura ambiente, se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt (1/1), AcOEt solo y, a continuación, AcOEt/MeOH (10/1) y se recristalizó a partir de AcOEt para dar el compuesto del título (198 mg, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: p.f. 238-239 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,36 (9H, s); 3,29 (3H, s); 3,44-3,59 (2H, m); 3,64-3,76 (2H, m); 6,92-7,03 (2H, m); 7,23-7,51 (6H, m); 7,70 (1H, dd, J = 14,1, 2,4 Hz); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,43 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 503 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₇H₂₇FN₆O₃: C, 64,53; H, 5,42; N, 16,72. Encontrado: C, 64,31; H, 5,38; N, 16,58.

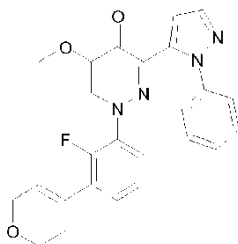
Ejemplo de referencia 42**15 1-[2-fluoro-4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

20 Se agitó una mezcla de 1-[4-(3-terc-butil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (503 mg, 1,0 mmol) en ácido trifluoroacético (3,0 mL) a 80 °C durante 1 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de reacción. El residuo se recristalizó a partir de AcOEt/MeOH para dar el compuesto del título (334 mg, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. 259-260 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,40-3,50 (2H, m); 3,77 (3H, s); 3,82-3,93 (2H, m); 6,95 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,01 (1H, t, J = 9,0 Hz); 7,23-7,49 (7H, m); 7,73 (1H, dd, J = 14,1, 2,4 Hz); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,44 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 447 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₃H₁₉FN₆O₃·0,75H₂O: C, 60,06; H, 4,49; N, 18,27. Encontrado: C, 60,05; H, 4,26; N, 18,16.

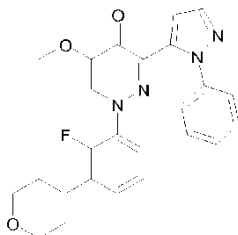
25

Ejemplo de referencia 43**1-{4-[3-(difluorometil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-2-fluorofenil}-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

- 5 Se agitó una mezcla de 1-[2-fluoro-4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (100 mg, 0,22 mmol), clorodifluoroacetato de sodio (40 mg, 0,26 mmol) y 18-corona-6 (12 mg, 0,044 mmol) en acetonitrilo (10 mL) a 90 °C durante 20 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió gel de sílice a la mezcla de reacción. Esta mezcla se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt/MeOH (1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (2,5 mg, 2,3 % de rendimiento) en forma de un polvo amarillo pálido: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,11-1,40 (4H, m); 3,61-3,86 (4H, m); 6,96 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,01-7,15 (1H, m); 7,16-7,50 (6H, m); 7,71 (1H, dd, J = 13,6, 2,3 Hz); 7,79 (1H, d, J = 2,3 Hz); 8,47 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 497 [M + H]⁺.
- 10

Ejemplo de referencia 44**1-[3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

- 15 Se calentó a reflujo una mezcla de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (441 mg, 1,0 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano (231 mg, 1,1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (57,8 mg, 0,05 mmol) y Na₂CO₃ (233 mg, 2,2 mmol) en DME (8,8 mL) y agua (2,2 mL) durante 15 h en N₂. Se diluyó la mezcla con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con EtOH/hexano para dar el compuesto del título (380 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: p.f. 138-141 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 2,42 (2H, brs); 3,74-3,89 (5H, m); 4,21-4,29 (2H, m); 6,15 (1H, brs); 6,92-7,10 (2H, m); 7,17-7,59 (7H, m); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,52 (1H, s). Análisis calc. para C₂₅H₂₁FN₄O₃: C, 67,56; H, 4,76; N, 12,61. Encontrado: C, 67,42; H, 4,83; N, 12,44.
- 20

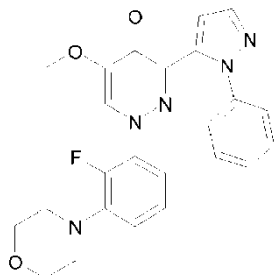
Ejemplo de referencia 45**1-[2-fluoro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

- 30 Se agitó una mezcla de 1-[3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (190 mg, 0,427 mmol) y Pd/C (10 % Pd, 50 % húmedo, 19 mg) en MeOH (10 mL) a temperatura ambiente durante 16 h en H₂. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó

con EtOH/hexano para dar el compuesto del título (152 mg, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 1,60-1,85 (4H, m); 3,39-3,56 (3H, m); 3,77 (3H, s); 3,91-4,04 (2H, m); 6,92-7,04 (2H, m); 7,21 (1H, t, J = 8,1 Hz); 7,27-7,54 (6H, m); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,49 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo de referencia 46

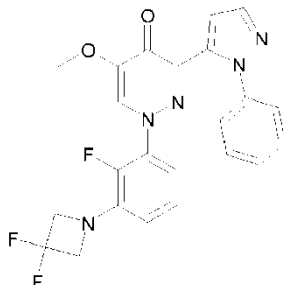
5 1-(2-fluoro-3-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Se calentó una mezcla de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (221 mg, 0,5 mmol), morfolino (0,0525 mL, 0,6 mmol), NaO-t-Bu (67,3 mg, 0,7 mmol), Xantphos (46,3 mg, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 mL) a 90 °C durante 18 h en Ar. Se diluyó la mezcla con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/hexano y EtOH/hexano para dar el compuesto del título (139 mg, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. 187-189 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 2,97-3,08 (4H, m); 3,70-3,80 (7H, m); 6,61-6,72 (1H, m); 6,96 (1H, d, J = 1,5 Hz); 7,06-7,17 (2H, m); 7,26-7,47 (5H, m); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,50 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calc. para C₂₄H₂₂FN₅O₃: C, 64,42; H, 4,96; N, 15,65. Encontrado: C, 64,47; H, 4,99; N, 15,55.

Ejemplo de referencia 47

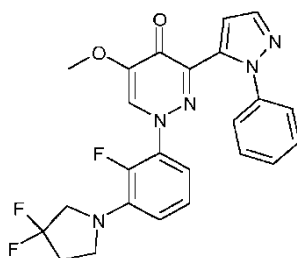
1-[3-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Se calentó una mezcla de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (177 mg, 0,4 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (62,2 mg, 0,48 mmol), NaO-t-Bu (99,9 mg, 1,04 mmol), Xantphos (99,9 mg, 0,173 mmol) y Pd₂(dba)₃ (39,7 mg, 0,043 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) a 90 °C durante 16 h en N₂. Se diluyó la mezcla con solución acuosa de NaHCO₃ saturada, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) para dar el compuesto del título (58,8 mg, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,77 (3H, s); 4,42 (4H, t, J = 12,6 Hz); 6,43-6,82 (1H, m); 6,90-7,49 (8H, m); 7,79 (1H, s); 8,39-8,60 (1H, m).

Ejemplo de referencia 48

1-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

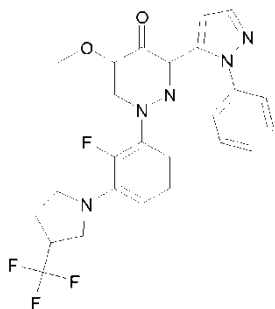


30

Se calentó una mezcla de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (221 mg, 0,5 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (86,1 mg, 0,6 mmol), NaO-t-Bu (125 mg, 1,3 mmol), Xantphos (46,3 mg, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 mL) a 90 °C durante 24 h en N₂. Se diluyó la mezcla con solución acuosa de NaHCO₃ saturada, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) para dar el compuesto del título (119 mg, 51% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 2,42-2,50 (2H, m); 3,56 (2H, t, J = 7,4 Hz); 3,71-3,88 (5H, m); 6,43-6,54 (1H, m); 6,84-7,13 (3H, m); 7,27-7,49 (5H, m); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,47 (1H, d, J = 2,3 Hz). Análisis calc. para C₂₄H₂₀F₃N₅O₂·0,2H₂O: C, 61,20; H, 4,37; N, 14,87. Encontrado: C, 61,36; H, 4,45; N, 14,56.

10 Ejemplo de referencia 49

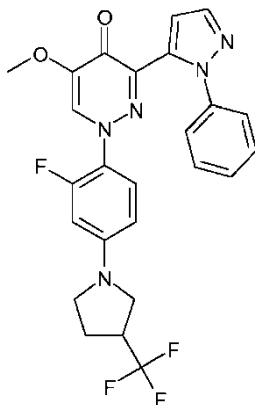
1-{2-fluoro-3-[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]fenil}-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



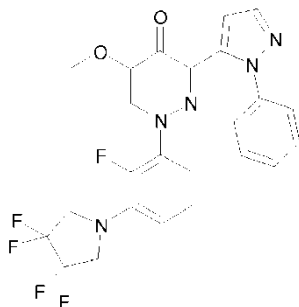
Se calentó una mezcla de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (300 mg, 0,68 mmol), clorhidrato de 3-(trifluorometil)pirrolidina (143 mg, 0,82 mmol), NaO-t-Bu (170 mg, 1,8 mmol), Xantphos (31 mg, 0,054 mmol) y Pd₂(dba)₃ (12 mg, 0,014 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) a 90 °C durante 14 h en Ar. Se extrajo la mezcla con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 10/90 a 0/100) para dar el compuesto del título (131 mg, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido amorfo blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,09-2,40 (2H, m); 3,05 (1H, s); 3,38-3,75 (4H, m); 3,83-3,99 (3H, m); 5,88-6,07 (1H, m); 6,65 (1H, td, J = 8,3, 1,5 Hz); 6,80-6,95 (1H, m); 7,22 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,30-7,49 (5H, m); 7,72 (1H, d, J = 2,6 Hz); 7,74-7,80 (1H, m); MS Calc.: 499; MS Encontrada: 500 [M + H]⁺.

Ejemplo de referencia 50

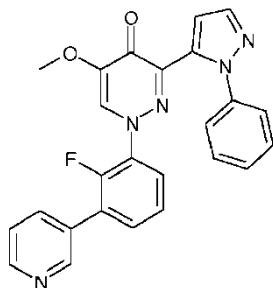
1-{2-fluoro-4-[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]fenil}-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



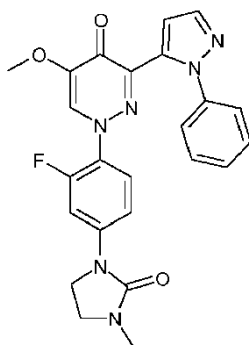
Se calentó una mezcla de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (300 mg, 0,61 mmol), clorhidrato de 3-(trifluorometil)pirrolidina (130 mg, 0,74 mmol), NaO-t-Bu (154 mg, 1,6 mmol), Xantphos (28 mg, 0,049 mmol) y Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0,012 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) a 90 °C durante 12 h en Ar. Se extrajo la mezcla con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 10/90 a 0/100) para dar el compuesto del título (138 mg, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido verde pálido: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,17-2,42 (2H, m); 3,01-3,21 (1H, m); 3,30-3,63 (4H, m); 3,89 (3H, s); 6,11 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz); 6,20-6,37 (2H, m); 7,24 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,33-7,47 (5H, m); 7,71 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz); MS Calc.: 499; MS Encontrada: 500 [M + H]⁺.

Ejemplo de referencia 51**1-[2-fluoro-3-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

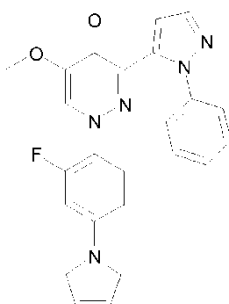
5 Se agitó una suspensión de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (221 mg, 0,500 mmol), clorhidrato de 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina (108 mg, 0,600 mmol), terc-butóxido de sodio (125 mg, 1,300 mmol), Xantphos (23 mg, 0,040 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (9 mg, 0,010 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 mL) a 90 °C en atmósfera de Ar. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % (20 mL) y se extrajo con AcOEt (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL), se secó con MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/hexano = 60 %-100 %) para dar el compuesto del título (95,4 mg, 38 % de rendimiento) en forma de un sólido amorfo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,84-3,96 (7H, m); 6,11 (1H, t, J = 7,5 Hz); 6,60 (1H, td, J = 8,3, 1,5 Hz); 6,90-6,98 (1H, m); 7,25 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,33-7,41 (5H, m); 7,70 (1H, d, J = 2,6 Hz); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 504 [M + H]⁺.

Ejemplo de referencia 52**15 1-(2-fluoro-3-piridin-3-ilfenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

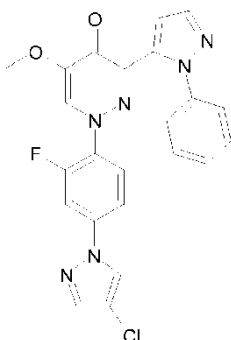
20 Se agitó una solución de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (177 mg, 0,400 mmol), ácido 3-piridinaborónico (54,1 mg, 0,440 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (23 mg, 0,020 mmol) y Na₂CO₃ (93 mg, 0,88 mmol) en DME (3,6 mL) y agua (0,9 mL) a 85 °C durante 5 h en atmósfera de Ar. Se vertió la mezcla en solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % (20 mL) y se extrajo con AcOEt (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó con MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (MeOH/AcOEt = 0 %-10 %) y se cristalizó a partir de AcOEt para dar el compuesto del título (84,8 mg, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro: p.f. 147-153 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,78 (3H, s); 7,01 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,04-7,17 (1H, m); 7,28-7,51 (6H, m); 7,56 (1H, dd, J = 7,7, 5,1 Hz); 7,63-7,75 (1H, m); 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,03 (1H, dd, J = 7,9, 1,9 Hz); 8,58-8,68 (2H, m); 8,81 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 440 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₅H₁₈FN₅O₂: C, 68,33; H, 4,13; N, 15,94. Encontrado: C, 68,04; H, 4,03; N, 15,80.

Ejemplo de referencia 53**1-[2-fluoro-4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

5 Se agitó una mezcla de 1-[2-fluoro-4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (40 mg, 0,09 mmol), yodometano (0,02 mL, 0,36 mmol) e hidruro de sodio (60 % en aceite) (7,0 mg, 0,18 mmol) en DMF (4,0 mL) a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se sometió a enfriamiento rápido por inmersión con H₂O y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de ¹Pr₂O/AcOEt para dar el compuesto del título (24 mg, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: p.f. 208-209 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,79 (3H, s); 3,42-3,58 (2H, m); 3,77 (3H, s); 3,78-3,86 (2H, m); 6,95 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,01 (1H, t, J = 9,0 Hz); 7,22-7,51 (6H, m); 7,73 (1H, dd, J = 14,1, 2,4 Hz); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,44 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 461 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₄H₂₁FN₆O₃·0,75H₂O: C, 60,06; H, 4,49; N, 18,27. Encontrado: C, 60,05; H, 4,26; N, 18,16.

Ejemplo de referencia 54**1-[4-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

15 Se agitó una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), 3-pirrolina (0,046 mL, 0,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol), Xantphos (46,3 mg, 0,08 mmol) y NaO-t-Bu (67,3 mg, 0,7 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 mL) durante 2 h a 90 °C en atmósfera de Ar. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con hexano/THF (1/2) y se recristalizó a partir de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (109 mg, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo: p.f. 204-207 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,89 (3H, s); 4,09 (4H, s); 5,97 (2H, t, J = 4,1 Hz); 6,07 (1H, dd, J = 2,6, 9,0 Hz); 6,19 (1H, dd, J = 2,6, 14,3 Hz); 6,32 (1H, t, J = 9,0 Hz); 7,24 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,33-7,45 (5H, m); 7,72 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 430 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₄H₂₀FN₅O₂: C, 67,12; H, 4,69; N, 16,31. Encontrado: C, 67,03; H, 4,76; N, 16,16.

Ejemplo de referencia 55**1-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

5 Se calentó a reflujo una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (488 mg, 1,0 mmol), 4-cloro-1H-pirazol (103 mg, 1,0 mmol), Cu₂O (14,3 mg, 0,1 mmol), salicilaldoxima (54,9 mg, 0,4 mmol) y CS₂CO₃ (652 mg, 2,0 mmol) en CH₃CN (10 mL) durante la noche en atmósfera de Ar. Tras enfriar a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt seguida de purificación mediante HPLC preparativa. La

10 recristalización a partir de MeOH/H₂O dio el compuesto del título (68,1 mg, 15 % de rendimiento) en forma de un polvo amarillo pálido: p.f. 190-192 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,92 (3H, s); 6,43 (1H, t, J = 9,0 Hz); 7,23 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz); 7,35 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,36-7,48 (5H, m); 7,57 (1H, dd, J = 2,6, 12,4 Hz); 7,68 (1H, s); 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,82 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,92 (1H, d, J = 0,8 Hz). LC-MS (ESI) m/z 463 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₃H₁₆ClFN₆O₂: C, 59,68; H, 3,48; N, 18,16. Encontrado: C, 59,81; H, 3,50; N, 18,14.

15 La HPLC preparativa se realizó en las condiciones que se describen a continuación.

Columna: CHIRALPAK AS CC001 (50 mm ID × 500 mL)

Temp. de la columna: 30 °C

Fase móvil: MeOH

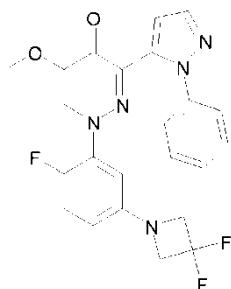
Velocidad de flujo: 60 mL/min

20 Detector: UV 220 nm

Concentración: 111 mg/mL

Volumen de inyección: 1 mL

Tiempo de retención: 18,8 min

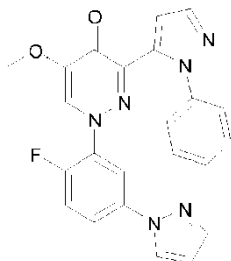
Ejemplo de referencia 56**1-[5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

30 Se calentó una mezcla de 1-(2-fluoro-5-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (77,7 mg, 0,6 mmol), NaO-t-Bu (125 mg, 1,3 mmol), Xantphos (46,3 mg, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 mL) a 90 °C durante 13 h en Ar. Se diluyó la mezcla con solución acuosa de NaHCO₃ saturada, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con EtOH/hexano para dar el compuesto del título (92 mg, 41 % de rendimiento) en

forma de un sólido blanco: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,77 (3H, s); 4,25 (4H, t, J = 12,2 Hz); 6,48 (1H, dd, J = 6,4, 3,0 Hz); 6,63-6,72 (1H, m); 6,90 (1H, d, J = 1,5 Hz); 7,25-7,48 (6H, m); 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,45 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calc. para C₂₃H₁₈N₅O₂: C, 60,93; H, 4,00; N, 15,45. Encontrado: C, 60,97; H, 3,94; N, 15,47.

Ejemplo de referencia 57

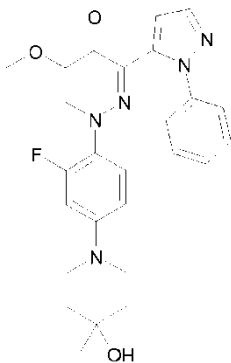
5 1-[2-fluoro-5-(1-H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



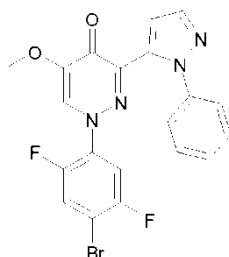
Se calentó a reflujo una mezcla de 1-(2-fluoro-5-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,5 mmol), pirazol (34,0 mg, 0,5 mmol), oxima de 2-hidroxibenzaldehído (27,4 mg, 0,2 mmol), Cu₂O (7,2 mg, 0,05 mmol) y Cs₂CO₃ (326 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (1 mL) durante 14 h en Ar. Se diluyó la mezcla con solución acuosa de NaHCO₃ saturada, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y de gel de sílice (hexano/AcOEt = 50/50 a 0/100) y se recristalizó con AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (8,3 mg, 4 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: p.f. 186-187 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ ppm 3,78 (3H, s); 6,59-6,66 (1H, m); 6,95 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,17-7,27 (1H, m); 7,30-7,42 (4H, m); 7,56-7,67 (1H, m); 7,76-7,90 (3H, m); 7,93-8,02 (1H, m); 8,47 (1H, d, J = 2,6 Hz); 8,59 (1H, d, J = 1,9 Hz). Análisis calc. para C₂₃H₁₇FN₆O₂: C, 64,48; H, 4,00; N, 19,62. Encontrado: C, 64,21; H, 4,08; N, 19,42.

Ejemplo de referencia 58

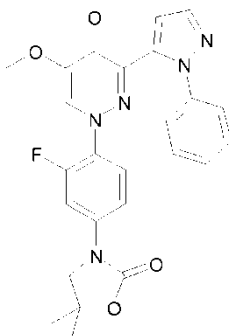
1-[2-fluoro-4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



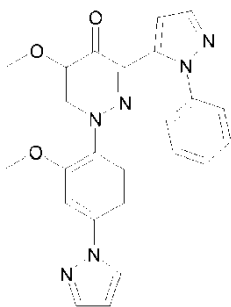
Se agitó una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,500 mmol), clorhidrato de 4-metilpiperidin-4-ol (91 mg, 0,60 mmol), terc-butóxido de sodio (187 mg, 1,95 mmol), Xantphos (23 mg, 0,040 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (9 mg, 0,010 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 mL) a 90 °C en atmósfera de Ar. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % (20 mL) y se extrajo con AcOEt (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL), se secó con MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (MeOH/AcOEt = 0 %-20 %). El residuo se recristalizó a partir de AcOEt/hexano para dar el compuesto del título (76,2 mg, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,14 (3H, s); 1,39-1,60 (4H, m); 3,20 (2H, ddd, J = 13,2, 8,7, 5,3 Hz); 3,40-3,52 (2H, m); 3,76 (3H, s); 4,36 (1H, s); 6,70 (1H, dd, J = 9,0, 2,6 Hz); 6,91 (2H, d, J = 1,9 Hz); 6,79-6,94 (1H, m); 7,29 (1H, s); 7,32 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,35-7,47 (3H, m); 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,37 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 476 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₆H₂₆FN₅O₃: C, 65,67; H, 5,51; N, 14,73. Encontrado: C, 65,53; H, 5,50; N, 14,66.

Ejemplo de referencia 59**1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

5 Se agitó una mezcla de 3-acetil-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (3,57 g, 10 mmol) y dimetilacetato de la N,N-dimetilformamida (16 mL) a 100 °C durante 5 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se disolvió el residuo en AcOH (20 mL) y se le añadió fenilhidrazina (2,0 mL, 20 mmol). Esta mezcla se agitó a 130 °C durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt (1/0 a 0/1) y se recristalizó a partir de ¹Pr₂O/AcOEt para dar el compuesto del título (1,05 g, 23 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. 211-213 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,77 (3H, s); 7,02 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,09 (1H, dd, J = 8,9, 6,6 Hz); 7,22-7,62 (5H, m); 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,07 (1H, dd, J = 10,2, 6,0 Hz); 8,49 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 460 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₀H₁₃BrF₂N₄O₂: C, 52,31; H, 2,85; N, 12,20. Encontrado: C, 52,51; H, 2,95; N, 12,20.

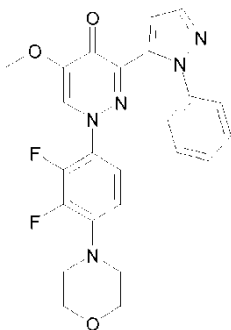
Ejemplo de referencia 60**1-[4-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

20 Se agitó una suspensión de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (244 mg, 0,500 mmol), 5,5-dimetil-1,3-oxazolidin-2-ona (69,1 mg, 0,600 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (0,012 mL, 0,100 mmol), CuI (9,5 mg, 0,050 mmol) y K₃PO₄ (212 mg, 1,00 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 mL) a 110 °C en atmósfera de Ar. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % (20 mL) y se extrajo con AcOEt (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL), se secó con MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (MeOH/AcOEt = 0 %-10 %) para dar el compuesto del título (157,4 mg, 66 % de rendimiento): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,49 (6H, s); 3,78 (3H, s); 3,89 (2H, s); 6,97 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,05 (1H, t, J = 9,0 Hz); 7,31 (1H, d, J = 8,7 Hz); 7,31 (1H, t, J = 1,7 Hz); 7,33 (1H, s); 7,37-7,48 (3H, m); 7,68 (1H, dd, J = 13,4, 2,5 Hz); 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,46 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 476 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₅H₂₂FN₅O₄: C, 63,15; H, 4,66; N, 14,73. Encontrado: C, 63,09; H, 4,70; N, 14,85.

Ejemplo de referencia 61**5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

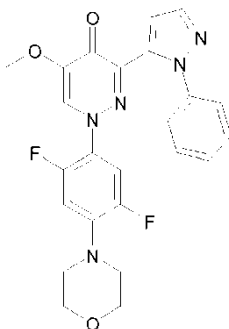
5 Se calentó a reflujo una mezcla de 3-acetil-5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridazin-4(1H)-ona (1,50 g, 4,41 mmol), dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida (15 mL) y MeOH (15 mL) durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida.

10 Se calentó a reflujo una solución del residuo y fenilhidrazina (0,868 mL, 8,82 mmol) en AcOH (15 mL) durante 2 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa de HCl 1 M y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con solución acuosa de NaOH 1 M y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico eluyendo con AcOEt y se cristalizó a partir de hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (0,921 g, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco roto: p.f. 133-135 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,90 (3H, s); 3,93 (3H, s); 6,39 (1H, d, J = 8,7 Hz); 6,52 (1H, dd, J = 1,9, 2,6 Hz); 6,99 (1H, dd, J = 2,3, 8,7 Hz); 7,26 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,36-7,46 (5H, m); 7,49 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,75 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,86 (1H, s); 7,94 (1H, d, J = 2,6 Hz). LC-MS (ESI) m/z 441 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₄H₂₀N₆O₃: C, 65,45; H, 4,58; N, 19,08. Encontrado: C, 65,37; H, 4,65; N, 18,88.

Ejemplo de referencia 62**1-(2,3-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

20 Se agitó una mezcla de 3-acetil-1-(2,3-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (200 mg, 0,55 mmol) y dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida (2,0 mL) a 120 °C durante 2,5 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH (2,0 mL) y se añadió fenilhidrazina (0,11 mL, 1,1 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y, a continuación, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt/MeOH (1/0 a 10/1) y se recrystalizó a partir de ¹Pr₂O/AcOEt para dar el compuesto del título (141 mg, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo: p.f. 182-183 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,98-3,22 (4H, m); 3,62-3,87 (7H, m); 6,78-6,92 (2H, m); 6,95 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,21-7,54 (5H, m); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,48 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 466 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₄H₂₁F₂N₅O₃: C, 61,93; H, 4,55; N, 15,05. Encontrado: C, 61,90; H, 4,58; N, 14,87.

30

Ejemplo de referencia 63**1-(2,5-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

5 Se agitó una mezcla de 3-acetil-1-(2,5-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (340 mg, 0,93 mmol) y dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida (3,4 mL) a 120 °C durante 2,5 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se disolvió el residuo en AcOH (3,4 mL) y se añadió fenilhidrazina (0,18 mL, 1,9 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de AcOEt/MeOH para dar el compuesto del título (156 mg, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido naranja pálido: p.f. 211-212 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,99-3,15 (4H, m); 3,60-3,88 (7H, m); 6,85 (1H, dd, J = 12,8, 7,2 Hz); 6,99 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,09 (1H, dd, J = 12,8, 7,6 Hz); 7,24-7,50 (5H, m); 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,43 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 466 [M + H]⁺. Análisis calc. para C₂₄H₂₁F₂N₅O₃·0,5H₂O: C, 60,75; H, 4,67; N, 14,76. Encontrado: C, 60,98; H, 4,71; N, 14,63.

15 Ejemplo de referencia 64**1-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona****A) Bromuro de 1-bencil-4-[4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]piridinio**

20 Se disolvieron 5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-piridin-4-ilpiridazin-4(1H)-ona (0,49 g) y bromuro de bencilo (0,25 mL) en acetonitrilo (30 mL) y se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se lavaron los cristales obtenidos con acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,73 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,90 (3H, s); 5,76 (2H, s); 7,26 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,37-7,52 (10H, m); 7,79 (2H, d, J = 7,4 Hz); 7,86 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,72 (1H, s); 9,15 (2H, d, J = 7,4 Hz).

B) 1-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

25 Se añadió borohidruro de sodio (0,21 g) a 0 °C a la solución de bromuro de 1-bencil-4-[4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]piridinio (0,73 g) en metanol (30 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo y se recrystalizaron a partir del acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,15 g).

MS (ESI+), encontrado: 440,2

30 Ejemplo de referencia 65**5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-(1-prop-2-en-1-il-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridazin-4(1H)-ona**

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 64.

MS (ESI+), encontrado: 390,2

Ejemplo de referencia 66**35 5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-piperidin-4-ilpiridazin-4(1H)-ona**

40 Se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (10% húmedo, 0,40 g) a una solución de 1-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (1,3 g) en metanol (25 mL). Se agitó la mezcla de reacción en atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante 4 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de almohadilla de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/metanol) y se cristalizó a partir de 2-propanol/heptano para dar el

compuesto del título (0,41 g).

MS (ESI+), encontrado: 352,1

Ejemplo de referencia 67

1-[1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

- 5 Se agitó una suspensión de 5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-piperidin-4-ilpiridazin-4(1H)-ona (150 mg), 1-bromo-4-fluorobenceno (0,094 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (20 mg), dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)bifenil-2-il]fosfano (21 mg) y terc-butóxido de sodio (61 mg) en tolueno (8 mL) en atmósfera de argón a 120 °C durante 8 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se recrystalizó a partir del acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (12 mg).

MS (ESI+), encontrado: 446,2

Ejemplo de referencia 68

2-{4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}benzonnitrilo

- 15 Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 67.

MS (ESI+), encontrado: 453,2

Ejemplo de referencia 69

5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridazin-4(1H)-ona

- 20 Se calentó a reflujo una suspensión de 5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-(1-prop-2-en-1-il-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridazin-4(1H)-ona (1,5 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (500 mg) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (1,8 g) en tolueno (30 mL) durante 8 h en atmósfera de nitrógeno. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y se recrystalizó a partir de acetonitrilo para dar el compuesto del título (0,28 g).

MS (ESI+), encontrado: 350,2

25 **Ejemplo de referencia 70**

1-[1-(2,3-difluorofenil)piperidin-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 67.

MS (ESI+), encontrado: 464,2

Ejemplo de referencia 71

30 **5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]piridazin-4(1H)-ona**

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 67.

MS (ESI+), encontrado: 435,1

Ejemplo de referencia 72

1-[1-(3-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

- 35 Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 67.

MS (ESI+), encontrado: 463,1

Ejemplo de referencia 73

2-{4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}piridina-3-carbonitrilo

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 67.

- 40 MS (ESI+), encontrado: 454,1

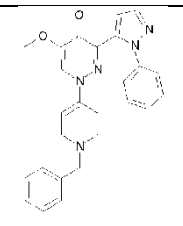
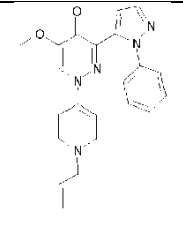
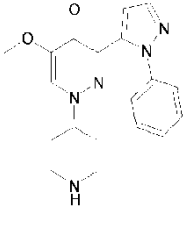
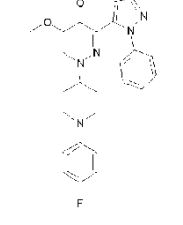
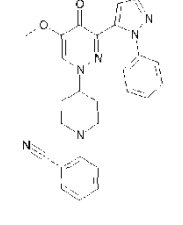
Ejemplo de referencia 74**1-(3'-cloro-3,6-dihidro-2H-1,2'-bipiridin-4-il)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 67.

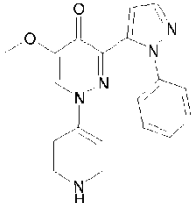
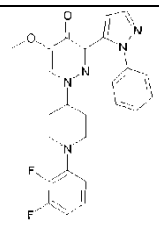
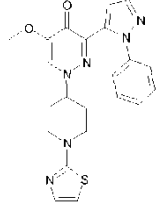
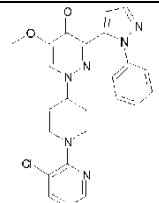
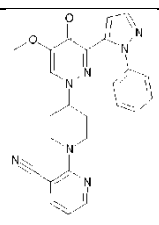
MS (ESI+), encontrado: 461,0

- 5 Las fórmulas estructurales de los compuestos obtenidos en los Ejemplos de referencia 64-74 se muestran en las Tablas 1-1 a 1-3 siguientes.

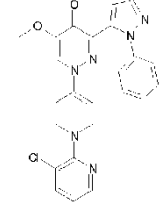
[Tabla 1-1]

Ej. de ref. n.º	Nombre IUPAC	Fórmula estructural	MS
64	1-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		440,2
65	5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-(1-prop-2-en-1-il-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridazin-4(1H)-ona		390,2
66	5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-piperidin-4-ilpiridazin-4(1H)-ona		352,1
67	1-[1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		446,2
68	2-{4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}benzonitrilo		453,2

[Tabla 1-2]

Ej. de ref. n.º	Nombre IUPAC	Fórmula estructural	MS
69	5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridazin-4(1H)-ona		350,2
70	1-[1-(2,3-difluorofenil)piperidin-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		464,2
71	5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]piridazin-4(1H)-ona		435,1
72	1-[1-(3-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		463,1
73	2-[4-[5-metoxi-4-oxo-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il]piridina-3-carbonitrilo		454,1

[Tabla 1-3]

Ej. de ref. n.º	Nombre IUPAC	Fórmula estructural	MS
74	1-(3'-cloro-3,6-dihidro-2H-1,2'-bipiridin-4-il)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		461

Ejemplo de referencia 75 y Ejemplo de referencia 76

1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (Ejemplo de referencia 75)

5 **5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona** (Ejemplo de referencia 76)

Se agitó una mezcla de 3-acetil-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (300 mg), dimetilacetal de la N,N-dimetilacetamida (3 mL) y acetonitrilo (3 mL) a 80 °C durante 12 h y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en ácido acético (5 mL) y se añadió fenilhidrazina (98,8 mg) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 3 h y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (69 mg) y una mezcla que contenía 5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona. La mezcla obtenida se purificó mediante HPLC preparativa para dar 5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (28 mg).

1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (3H, s); 3,78 (3H, s); 6,59-6,66 (1H, m); 6,79 (1H, s); 7,08-7,21 (1H, m); 7,25-7,49 (5H, m); 7,74 (1H, d, J = 8,7 Hz); 7,83 (1H, d, J = 1,5 Hz); 7,91-8,04 (1H, m); 8,52 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,66 (1H, d, J = 2,7 Hz).

20 **5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona:**

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (3H, s); 3,76 (3H, s); 3,91 (3H, s); 6,60 (1H, s); 6,75 (1H, s); 6,93 (1H, d, J = 8,7 Hz); 7,20-7,49 (6H, m); 7,64 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,80 (1H, s); 8,38 (1H, s); 8,66 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo de referencia 77

3-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona

25 **A) 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona**

Se agitó una mezcla de 3-acetil-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (600 mg), dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida (3 mL) y acetonitrilo (3 mL) a 80 °C durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente y se volvió a agitar durante 12 h. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con diisopropil éter para dar el compuesto del título (600 mg).

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,82 (3H, s); 3,09 (3H, s); 3,79 (3H, s); 5,25 (1H, brs); 6,64 (1H, dd, J = 2,5, 1,8 Hz); 7,51 (1H, brs); 7,79-7,95 (3H, m); 7,99-8,10 (1H, m); 8,50 (1H, d, J = 1,8 Hz); 8,68 (1H, d, J = 2,5 Hz).

B) 3-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona

35 Se añadió clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (98,8 mg) a una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (200 mg) en ácido trifluoroacético/etanol (5/95, 8 mL) bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (97 mg).

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,80 (3H, s); 6,57-6,71 (1H, m); 7,12-7,22 (1H, m); 7,23-7,32 (1H, m); 7,38-7,49 (2H, m); 7,55-7,69 (1H, m); 7,72-7,81 (1H, m); 7,81-8,01 (3H, m); 8,50 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,67 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Ejemplo de referencia 78

3-[1-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona

45 Se añadió clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (88,8 mg) a una solución de 3-[5-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (200 mg) en ácido trifluoroacético/etanol (5/95, 8 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (98 mg).

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,80 (3H, s); 6,52-6,71 (1H, m); 7,10-7,26 (1H, m); 7,27-7,41 (2H, m); 7,45-7,54 (1H, m); 7,60-7,68 (1H, m); 7,74-7,81 (1H, m); 7,82-7,90 (2H, m); 7,92-8,00 (1H, m); 8,51 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,67 (1H, d,

J = 2,6 Hz). Ejemplo de referencia 79

1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il}piridazin-4(1H)-ona

5 Se añadió [3-(trifluorometil)fenil]hidrazina (96,5 mg) a una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (200 mg) en ácido trifluoroacético/etanol (5/95, 8 mL) bajo enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (185 mg).

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,79 (3H, s); 6,63 (1H, s); 7,11 (1H, s); 7,30-7,44 (1H, m); 7,56-7,82 (5H, m); 7,80-7,92 (2H, m); 7,93-8,04 (1H, m); 8,56 (1H, s); 8,66 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 80

1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-5-il}piridazin-4(1H)-ona

A) Clorhidrato de [3-(trifluorometoxi)fenil]hidrazina

15 Se disolvió 3-(trifluorometoxi)anilina (3,68 mL) en ácido clorhídrico 6 M (71 mL), y se añadió gota a gota una solución acuosa (4,7 mL) de nitrito de sodio (2,08 g) a -5 °C durante 20 min. Se añadió a la mezcla una solución de cloruro de Tin (II) (1,954 mL) en ácido clorhídrico 6 M (25 mL) a -5 °C. La mezcla se agitó a -5 °C durante 2 h y se recogió el precipitado sólido mediante filtración, se lavó con ácido clorhídrico 0,1 M y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,72 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,81-7,03 (3H, m); 7,41 (1H, t, J = 8,3 Hz); 8,64 (1H, brs); 10,35 (2H, brs).

20 **B) 1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-5-il}piridazin-4(1H)-ona**

Se añadió gota a gota una solución de clorhidrato de [3-(trifluorometoxi)fenil]hidrazina (139 mg) y ácido trifluoroacético (0,2 mL) en etanol (2,0 mL) a una suspensión de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-5-metoxi-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridazin-4(1H)-ona (200 mg) en etanol (2,0 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió una solución de clorhidrato de [3-(trifluorometoxi)fenil]hidrazina (16,7 mg) en etanol (0,3 mL) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se recogió el precipitado mediante filtración y se concentró el licor madre. El precipitado procedente del licor madre se recogió mediante filtración. Se combinaron los precipitados y se recrystalizaron a partir de acetona/agua para dar el compuesto del título (96,1 mg).

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,79 (3H, s); 6,64 (1H, d, J = 2,6 Hz); 7,03 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,27-7,49 (4H, m); 7,57 (1H, t, J = 8,1 Hz); 7,74-7,88 (3H, m); 7,99 (1H, dd, J = 12,1, 2,3 Hz); 8,57 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,66 (1H, d, J = 2,6 Hz). p.f. 148-150 °C

Análisis calc. para C₂₄H₁₆F₄N₆O₃-0,5H₂O: C, 55,28; H, 3,29; N, 16,11. Encontrado: C, 55,25; H, 3,07; N, 16,05.

Ejemplo de referencia 81

5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il}piridazin-4(1H)-ona

35 **A) 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridazin-4(1H)-ona**

Se calentó a reflujo una mezcla de 3-acetil-5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridazin-4(1H)-ona (264 mg), dimetilacetato de la N,N-dimetilformamida (1,5 mL) y acetónitrilo (1,5 mL) durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se cristalizó el residuo a partir de etanol para dar el compuesto del título (274 mg).

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,90 (3H, s); 3,12 (3H, s); 3,89 (3H, s); 3,97 (3H, s); 5,89 (1H, brs); 6,52 (1H, dd, J = 2,6, 1,9 Hz); 7,26 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz); 7,59 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,63 (1H, d, J = 8,7 Hz); 7,76 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,79 (1H, brs); 7,82 (1H, s); 7,98 (1H, d, J = 2,3 Hz).

B) 5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il}piridazin-4(1H)-ona

45 Se añadió gota a gota una solución de 3-(trifluorometil)fenilhidrazina (0,049 mL) y ácido trifluoroacético (0,15 mL) en etanol (1,5 mL) a una suspensión de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridazin-4(1H)-ona (136 mg) en etanol (1,5 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo) y se recrystalizó a partir de etanol/agua para dar el compuesto del título (123 mg).

p.f. 215-217 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,89 (3H, s); 3,93 (3H, s); 6,53 (1H, dd, J = 2,6, 1,9 Hz); 6,62 (1H, d, J = 8,7 Hz); 7,03

(1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz); 7,30 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,48-7,53 (2H, m); 7,57-7,62 (2H, m); 7,67-7,68 (1H, m); 7,76 (1H, d, J = 1,5 Hz); 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,82 (1H, s); 7,93 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Análisis calc. para C₂₅H₁₉F₃N₆O₃: C, 59,06; H, 3,77; N, 16,53. Encontrado: C, 58,97; H, 3,85; N, 16,40.

Ejemplo de referencia 82

5 3-[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]-5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridazin-4(1H)-ona

Se añadió gota a gota una solución de clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina (67,7 mg) y ácido trifluoroacético (0,15 mL) en etanol (1,5 mL) a una suspensión de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]-5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridazin-4(1H)-ona (136 mg) en etanol (1,5 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo) y se recristalizó a partir de acetato de etilo. La recristalización a partir de etanol/agua dio el compuesto del título (68,0 mg).

p.f. 167-168 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,90 (3H, s); 3,95 (3H, s); 6,53 (1H, dd, J = 2,6, 1,9 Hz); 6,68 (1H, d, J = 8,7 Hz); 7,08 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz); 7,27-7,36 (4H, m); 7,44-7,45 (1H, m); 7,53 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,76 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,84 (1H, s); 7,96 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Análisis calc. para C₂₄H₁₉ClN₆O₃: C, 60,70; H, 4,03; N, 17,70. Encontrado: C, 60,73; H, 4,08; N, 17,58.

Ejemplo de referencia 83

1-[2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

A) 4-bromo-2-(terc-butoxi)-1-nitrobenzoceno

20 Se añadió terc-butóxido de potasio (25,3 g) a 0 °C a una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno (25,2 g) en tetrahidrofurano (250 mL) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 min. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (28,6 g).

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (9H, s); 7,26 (1H, dd; J = 8,7, 2,3 Hz); 7,38 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,62 (1H, d, J = 8,7 Hz).

B) 1-(3-terc-butoxi-4-nitrofenil)-3,4-difluoro-1H-pirrol

30 Se agitó una suspensión de 4-bromo-2-(terc-butoxi)-1-nitrobenzoceno (13,7 g), clorhidrato de 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina (9,87 g), Pd₂(dba)₃ (0,916 g), Xantphos (2,31 g) y terc-butóxido de sodio (19,2 g) en 1,4-dioxano (150 mL) en atmósfera de argón a 90 °C durante 4 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) y se recristalizó a partir de hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (8,35 g).

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (9H, s); 6,72-6,82 (2H, m); 7,00 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz); 7,04 (1H, d, J = 2,6 Hz); 7,88 (1H, d, J = 8,7 Hz).

C) 5-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)-2-nitrofenol

Se calentó a reflujo una mezcla de 1-(3-terc-butoxi-4-nitrofenil)-3,4-difluoro-1H-pirrol (8,30 g), ácido trifluoroacético (30 mL) y tetrahidrofurano (60 mL) durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con hexano/acetato de etilo (10/1) para dar el compuesto del título (6,43 g).

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,80-6,91 (3H, m); 6,98 (1H, d, J = 2,6 Hz); 8,18 (1H, d, J = 9,4 Hz); 10,85 (1H, s).

D) 1-[3-(benciloxi)-4-nitrofenil]-3,4-difluoro-1H-pirrol

45 Se agitó una suspensión de 5-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)-2-nitrofenol (6,39 g), bromuro de bencilo (3,48 mL) y carbonato de potasio (5,51 g) en N,N-dimetilformamida (60 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (8,57 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,30 (2H, s); 6,67-6,77 (2H, m); 6,88-6,92 (2H, m); 7,33-7,51 (5H, m); 8,02 (1H, d, J = 8,3 Hz).

E) 2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)anilina

Se añadió gota a gota una mezcla de 1-[3-(benciloxi)-4-nitrofenil]-3,4-difluoro-1H-pirrol (8,52 g), tetrahidrofurano (80 mL) y ácido acético (40 mL) a 0 °C a una mezcla de zinc (33,7 g), tetrahidrofurano (40 mL) y ácido acético (80 mL). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 15 min y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) y se recristalizó a partir de hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (7,53 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,86 (2H, s); 5,10 (2H, s); 6,50-6,60 (2H, m); 6,69-6,76 (3H, m); 7,33-7,46 (5H, m).

F) 2-[[2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo

Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (3,45 g) en agua (10 mL) a 0 °C a una mezcla de 2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)anilina (7,51 g) y ácido clorhídrico 6 M (50 mL) y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió la mezcla de reacción a una suspensión de 4-metoxiacetoacetato de metilo (3,24 mL) y acetato de sodio (24,6 g) en metanol (50 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min, se vertió en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con hexano/acetato de etilo y se recristalizó a partir del hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (4,87 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,51 (3H, s); 3,90 (3H, s); 4,68 (2H, s); 5,27 (2H, s); 6,59-6,69 (2H, m); 6,87 (1H, d, J = 2,3 Hz); 6,94 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz); 7,34-7,52 (5H, m); 7,61 (1H, d, J = 8,7 Hz); 13,27 (1H, s).

G) 1-[2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo

Se calentó a reflujo una mezcla de 2-[[2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]hidrazono]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (4,85 g) y dimetilacetato de la N,N-dimetilformamida (100 mL) durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se recogió el precipitado mediante filtración y se recristalizó a partir de metanol para dar el compuesto del título (4,57 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,64 (3H, s); 3,97 (3H, s); 5,17 (2H, s); 6,69-6,79 (2H, m); 6,99-7,03 (2H, m); 7,32-7,43 (5H, m); 7,59-7,62 (1H, m); 7,80 (1H, s).

H) Ácido 1-[2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico

Se agitó una mezcla de 1-[2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (4,54 g), solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (15 mL), tetrahidrofurano (30 mL) y metanol (30 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 M, se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título (0,5 solvato de tetrahidrofurano, 4,70 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,78 (3H, s); 5,32 (2H, s); 7,31-7,45 (6H, m); 7,59 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,69-7,71 (3H, m); 8,89 (1H, s); 15,18 (1H, brs).

I) 1-[2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida

Se agitó una suspensión de ácido 1-[2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (0,5 solvato de tetrahidrofurano, 4,67 g), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,11 g), WSC (2,19 g), HOBt (1,54 g) y trietilamina (1,59 mL) en N,N-dimetilformamida (75 mL) a temperatura ambiente durante 6 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, tetrahidrofurano) y se recristalizó a partir de hexano/tetrahidrofurano para dar el compuesto del título (4,51 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,38 (3H, s); 3,62 (3H, s); 3,67 (3H, s); 5,17 (2H, s); 6,69-6,79 (2H, m); 6,97-7,01 (2H, m); 7,32-7,44 (5H, m); 7,59-7,64 (1H, m); 7,86 (1H, s).

J) 3-acetil-1-[2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona

Se añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio 1 M en tetrahidrofurano (27 mL) a -78 °C a una solución de 1-[2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (4,47 g) en tetrahidrofurano (270 mL) y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con tetrahidrofurano y se recristalizó a partir de metanol para dar el compuesto del título (3,75 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,68 (3H, s); 3,63 (3H, s); 5,18 (2H, s); 6,71-6,81 (2H, m); 7,00-7,04 (2H, m); 7,32-7,44

(5H, m); 7,59-7,62 (1H, m); 7,80 (1H, s).

K) 1-[2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona

5 Se calentó a reflujo una mezcla de 3-acetil-1-[2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (3,70 g), dimetilacetato de la N,N-dimetilformamida (40 mL) y acetonitrilo (40 mL) durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de etanol para dar el compuesto del título (3,85 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,78 (3H, brs); 3,05 (3H, brs); 3,65 (3H, s); 5,26 (1H, brs); 5,31 (2H, s); 7,30-7,47 (6H, m); 7,54 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,61 (1H, d, J = 8,7 Hz); 7,66 (2H, d, J = 1,5 Hz), 8,40 (1H, s).

10 **L) 1-[2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

Se calentó a reflujo una solución de 1-[2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]-3-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (3,80 g) y fenilhidrazina (1,48 mL) en ácido acético (30 mL) durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo) y se recrystalizó a partir de hexano/acetato de etilo. La recrystalización a partir de dimetilsulfóxido/etanol dio el compuesto del título (3,29 g).

p.f. 221-223°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,57 (3H, s); 5,10 (2H, s); 6,31 (1H, d, J = 8,7 Hz); 6,65-6,75 (3H, m); 6,92 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,27-7,46 (11H, m); 7,78 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,88 (1H, s). Análisis calc. para C₃₁H₂₃F₂N₅O₃: C, 67,51; H, 4,20; N, 12,70. Encontrado: C, 67,48; H, 4,27; N, 12,62.

20 **Ejemplo de referencia 84**

1-[4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)-2-metoxifenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

A) 1-[4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)-2-hidroxifenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

25 En atmósfera de hidrógeno, se agitó una mezcla de 1-[2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (3,20 g) y Pd-C al 10 % (3,20 g) en AcOH (100 mL) a temperatura ambiente durante 3 h y, a continuación, se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía líquida supercrítica (columna: CHIRALPAK ADH, 20 mmID x 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: CO₂/2-propanol/acetonitrilo = 700/150/150 (v/v/v)). La cristalización a partir de acetona dio el compuesto del título (1,24 g).

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,75 (3H, s); 6,80 (1H, d, J = 8,7 Hz); 6,90-6,99 (2H, m); 7,02 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,29-7,49 (7H, m); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,35 (1H, s); 10,90 (1H, brs).

B) 1-[4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)-2-metoxifenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

35 Se agitó una suspensión de 1-[4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)-2-hidroxifenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (231 mg), yodometano (0,0375 mL) y carbonato de potasio (138 mg) en N,N-dimetilformamida (2,5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, tetrahydrofurano) y se recrystalizó a partir de metanol/agua para dar el compuesto del título (232 mg).

p.f. 206-207°C

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,89 (6H, s); 6,36 (1H, d, J = 8,7 Hz); 6,65-6,77 (3H, m); 6,81 (1H, d, J = 2,3 Hz); 7,25 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,35-7,46 (5H, m); 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,81 (1H, s).

Análisis calc. para C₂₅H₁₉F₂N₅O₃: C, 63,15; H, 4,03; N, 14,73. Encontrado: C, 62,96; H, 3,98; N, 14,66.

Ejemplo de referencia 85

1-[2-(difluorometoxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

45 Se agitó a reflujo una mezcla de 1-[4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)-2-hidroxifenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (231 mg), clorodifluoroacetato de sodio (152 mg), carbonato de potasio (104 mg), N,N-dimetilformamida (2,5 mL) y agua (0,5 mL) durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo) y se cristalizó a partir de hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (193 mg).

p.f. 168-170°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,89 (3H, s); 6,41 (1H, t, J = 72,0 Hz); 6,56 (1H, d, J = 8,7 Hz); 6,69-6,79 (2H, m); 6,99 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz); 7,12 (1H, d, J = 2,6 Hz); 7,25 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,34-7,46 (5H, m); 7,74 (1H, s); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz).

5 Análisis calc. para C₂₅H₁₇F₄N₅O₃: C, 58,71; H, 3,35; N, 13,69. Encontrado: C, 58,68; H, 3,41; N, 13,55.

Ejemplo de referencia 86

1-[4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

10 Se agitó una suspensión de 1-[4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)-2-hidroxifenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-one (138 mg), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (104 mg) y carbonato de potasio (82 mg) en N,N-dimetilformamida (1,5 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, tetrahydrofurano) y se cristalizó a partir de metanol para dar el compuesto del título (131 mg). p.f. 220-222 °C

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,86 (3H, s); 4,41 (2H, q, J = 7,9 Hz); 6,37-6,41 (1H, m); 6,67-6,80 (4H, m); 7,28 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,35-7,47 (5H, m); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,83 (1H, s).

Análisis calc. para C₂₆H₁₈F₅N₅O₃: C, 57,46; H, 3,34; N, 12,89. Encontrado: C, 57,38; H, 3,38; N, 12,83.

Ejemplo de referencia 87

5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

20 A) -3-acetil-1-(4-yodo-2-metoxifenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona

Se añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio 1 M en tetrahydrofurano (30 mL) a -78 °C a una solución de 1-(4-yodo-2-metoxifenil)-N,5-dimetoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (8,90 g) en tetrahydrofurano (150 mL) y se agitó la mezcla durante 20 min. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo y se recristalizó a partir de metanol/agua para dar el compuesto del título (5,12 g).

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,66 (3H, s); 3,87 (3H, s); 3,90 (3H, s); 7,21 (1H, d, J = 8,3 Hz); 7,40 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,47 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz); 7,71 (1H, s).

B) 1-(4-yodo-2-metoxifenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

30 Se calentó a reflujo una mezcla de 3-acetil-1-(4-yodo-2-metoxifenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (2,00 g), dimetilacetil de la N,N-dimetilformamida (10 mL) y acetonitrilo (10 mL) durante 8 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida.

35 Se añadió gota a gota una solución de fenilhidrazina (0,541 mL) y ácido trifluoroacético (0,743 mL) en etanol (5 mL) a una solución del residuo obtenido en etanol (20 mL) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) y se recristalizó a partir de etanol/agua para dar el compuesto del título (1,36 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,84 (3H, s); 3,88 (3H, s); 5,98 (1H, d, J = 8,3 Hz); 7,13 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz); 7,25-7,28 (2H, m); 7,34-7,45 (5H, m); 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,79 (1H, s).

40 C) 5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

Se agitó una suspensión de 1-(4-yodo-2-metoxifenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (186 mg), clorhidrato de 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina (80,0 mg), Pd₂(dba)₃ (6,8 mg), Xantphos (17,4 mg) y terc-butóxido de sodio (93,0 mg) en 1,4-dioxano (2 mL) en atmósfera de argón a 90 °C durante 30 min. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo) y se purificó mediante HPLC preparativa (L-Column 2 ODS, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene acetato de amonio al 5 %)). La fracción obtenida se concentró a presión reducida, se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol/agua para dar el compuesto del título (41,1 mg).

p.f. 209-213°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,76-3,93 (10H, m); 5,91 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz); 6,00 (1H, d, J = 2,6 Hz); 6,31 (1H, d, J = 8,7 Hz); 7,19 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,31-7,45 (5H, m); 7,73 (1H, s); 7,76 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Análisis calc. para C₂₅H₂₁F₄N₅O₃: C, 58,25; H, 4,11; N, 13,59. Encontrado: C, 58,24; H, 4,10; N, 13,62.

5 Ejemplo de referencia 88

5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-(1,3-tiazol-2-il)piridazin-4(1H)-ona

A) 1-bencil-3-cloro-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona

Se añadió NaH (55 % en peso, 3,26 g) y *n*-Bu₄Ni (4,60 g) a 0 °C a una solución de 3-cloro-5-metoxipiridazin-4-ol (10,0 g) en DMF (300 mL). Se agitó la mezcla durante 10 min a 0 °C y, a continuación, se añadió BnBr (12,3 g) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente, se trató con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante recristalización a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (19,8 g) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,82 (3H, s); 5,31 (2H, s); 7,34-7,42 (5H, m); 7,89 (1H, s).

15 B) 1-bencil-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

Se agitó a reflujo una mezcla de 1-bencil-3-cloro-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona (13,6 g), 1-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (22,0 g), carbonato de potasio (51,0 g) y PdCl₂{Pt-Bu₂(Ph-*p*-NMe₂)}₂ (1,92 g) en tolueno (330 mL) y agua (33,0 mL) durante 24 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante recristalización a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (15,1 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,81 (3H, s); 5,10 (2H, s); 6,95 (1H, d, J = 1,6 Hz); 7,05-7,07 (2H, m); 7,24-7,38 (8H, m); 7,74 (1H, d, J = 1,6 Hz); 8,33 (1H, s).

C) 5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4-ol

25 Se agitó una mezcla de 1-bencil-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (15,0 g) y Pd(OH)₂/C (50 % húmedo, 5,88 g) en THF (500 mL) y metanol (300 mL) a temperatura ambiente durante 2 días en atmósfera de hidrógeno. Tras su filtración, se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo sólido se suspendió en etanol/hexano y se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (9,10 g) en forma de un sólido marrón.

30 MS (ESI+): [M+H]⁺ 269,2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,74 (3H, s); 6,79 (1H, d, J = 1,6 Hz); 7,27-7,40 (5H, m); 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz); 8,15 (1H, s); 13,4 (1H, brs).

D) 5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-(1,3-tiazol-2-il)piridazin-4(1H)-ona

35 Se agitó una mezcla de 5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4-ol (70 mg), 2-cloro-1,3-tiazol (62 mg) y carbonato de cesio (255 mg) en DMF (2 mL) a 100 °C durante 12 h, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (44 mg).

MS (API+): [M+H]⁺ 352,3

Ejemplo de referencia 89

40 1-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

A) 1-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol

45 Se añadió *n*-butillitio 1,6 M en hexano (100 mL) a -78 °C a una solución de 1-fenilpirazol (15 g) en THF (450 mL) y se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h. Se añadió 2-(metoximetil)oxirano (27,8 mL) a -78 °C a la mezcla de reacción y se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (12,2 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,33 (1H, d, J = 4,1 Hz); 2,88 (2H, dd, J = 6,6, 3,2 Hz); 3,19-3,28 (1H, m); 3,33 (3H, s);

3,34-3,40 (1H, m); 3,94-4,06 (1H, m, J = 10,0, 6,8, 3,4, 3,4 Hz); 6,30-6,38 (1H, m); 7,34-7,53 (5H, m); 7,63 (1H, s).

B) 1-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ona

Se añadió gota a gota anhídrido del ácido trifluoroacético (12,6) a -42 °C a una solución de DMSO (14,2 mL) en THF (100 mL) durante 15 min y se agitó la mezcla a -42 °C durante 15 min. Se añadió gota a gota una solución de 1-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (9,3 g) en THF (66 mL) a -42 °C a la mezcla de reacción durante 1 h y se agitó la mezcla a 0 °C durante 15 min. Se añadió gota a gota trietilamina (22,3 mL) a 0 °C a la mezcla de reacción durante 15 min y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato de sodio al 10 % a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,11 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,33 (3H, s); 3,88 (2H, s); 3,95 (2H, s); 6,34 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,35-7,52 (5H, m); 7,66 (1H, d, J = 1,9 Hz).

C) 1-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (24 mg) en agua (0,5 mL) a 0 °C a una mezcla de 1-bencil-1H-pirazol-4-amina (75 mg) y ácido clorhídrico 6 M (1 mL) y se agitó la mezcla durante 30 min. La solución acuosa obtenida se añadió a una suspensión de 1-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ona (100 mg) y acetato de sodio (354 mg) en metanol (2 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h, se vertió en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (2 mL) y se añadió dimetilacetato de la N,N-dimetilformamida (0,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (11 mg).

MS (API+): [M+H]⁺ 425,3

Ejemplo de referencia 90

5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[6-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]piridazin-4(1H)-ona

A) 5-nitro-2-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)piridina

Se agitó una mezcla de carbonato de cesio (100 g), clorhidrato de tetrafluoropirrolidina (10 g) y 2-cloro-5-nitropiridina (20 g) en DMF (200 mL) a temperatura ambiente durante 90 h, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título en forma de cristales amarillos. MS (ESI+): [M+H]⁺ 266,1

B) 6-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)piridina-3-amina

En atmósfera de hidrógeno, se agitó una mezcla de 5-nitro-2-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)piridina (2,17 g) y paladio sobre carbón al 10 % (533 mg) en metanol (100 mL) a temperatura ambiente durante 4 h y, a continuación, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,88 g).

MS (API+): [M+H]⁺ 236,2

C) 5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[6-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]piridazin-4(1H)-ona

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 90, etapa C.

MS (API+): [M+H]⁺ 487,1

Ejemplo de referencia 91

5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]piridazin-4(1H)-ona

A) 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina

Se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,54 g) gota a gota a una suspensión de 4-nitro-1H-pirazol (500 mg) y carbonato de potasio (1,22 g) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se agitó una mezcla del residuo antes obtenido y paladio sobre carbono al 10 % (1 g) en metanol (30 mL) en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 h, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (490 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,97 (2H, brs); 4,88 (2H, q, J = 9,1 Hz); 7,04 (1H, s); 7,10 (1H, s).

B) 5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]piridazin-4(1H)-ona

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 89, etapa C.

MS (API+): [M+H]⁺ 417,4

5 **Ejemplo de referencia 92**

1-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

A) 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-amina

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 91, etapa A.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,24-0,33 (2H, m); 0,42-0,54 (2H, m); 1,02-1,20 (1H, m); 3,70-3,88 (4H, m); 6,87 (1H, s); 7,06 (1H, s).

B) 1-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 89, etapa C.

MS (API+): [M+H]⁺ 389,2

Ejemplo de referencia 93

15 **1-[1-(diciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

A) 1-(diciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-amina

Se añadió una solución de azodicarboxilato de diisopropilo en tolueno (1,9 M, 4,6 mL) a temperatura ambiente a una solución de 4-nitro-1H-pirazol (500 mg), diciclopropilmetanol (0,92 g) y trifenilfosfina (2,3 g) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo.

20 El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se agitó una suspensión del residuo obtenido y paladio sobre carbono al 10 % (1 g) en metanol (30 mL) en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 h, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (140 mg).

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,11-0,24 (2H, m); 0,26-0,42 (4H, m); 0,47-0,63 (2H, m); 1,19-1,37 (2H, m); 2,80 (1H, t, J = 8,7 Hz); 3,73 (2H, s); 6,87 (1H, s); 7,08 (1H, s).

B) 1-[1-(diciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 89, etapa C.

MS (API+): [M+H]⁺ 429,1

Ejemplo de referencia 94

30 **5-metoxi-1-[1-(1-feniletil)-1H-pirazol-4-il]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

A) 1-(1-feniletil)-1H-pirazol-4-amina

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 91, etapa A.

B) 5-metoxi-1-[1-(1-feniletil)-1H-pirazol-4-il]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 89, etapa C.

35 MS (API+): [M+H]⁺ 439,4

Ejemplo de referencia 95

5-metoxi-1-[1-(1-metiletal)-1H-pirazol-4-il]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

A) 1-(1-metiletal)-1H-pirazol-4-amina

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 91, etapa A.

40 **B) 5-metoxi-1-[1-(1-metiletal)-1H-pirazol-4-il]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 89, etapa C.

MS (API+): [M+H]⁺ 377,0

Ejemplo de referencia 96

1-[1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

5 **A) 1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-amina**

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 93, etapa A.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,39-0,50 (2H, m); 0,52-0,63 (1H, m); 0,65-0,76 (1H, m); 1,24-1,37 (1H, m); 1,60 (3H, d, J = 6,8 Hz); 3,56-3,70 (1H, m); 3,97 (2H, brs); 7,08 (1H, s); 7,28 (1H, s).

B) 1-[1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

10 Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 89, etapa C.

MS (API+): [M+H]⁺ 403,1

Ejemplo de referencia 97

5-metoxi-1-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

A) 1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-amina

15 Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 91, etapa A.

MS (API+): [M+H]⁺ 140,3

C) 5-metoxi-1-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 89, etapas A, B y C.

MS (API+): [M+H]⁺ 391,1

20 **Ejemplo de referencia 98**

1-[1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

Se obtuvo el compuesto del título (196 mg) mediante un método similar al Ejemplo de referencia 97, etapas A a C.

MS (API+): [M+H]⁺ 403,1

Ejemplo de referencia 99

25 **1-[1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (tiempo de retención más corto)**

30 Se separó un racemato (140 mg) de 1-[1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona mediante HPLC (columna: CHIRALCEL OJ(MC001), 50 mmID x 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 1/9) para dar el compuesto del título (63 mg) con un tiempo de retención más corto.

MS (API+): [M+H]⁺ 403,1

Ejemplo de referencia 100

1-[1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (tiempo de retención más largo)

35 Se separó un racemato (140 mg) de 1-[1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona mediante HPLC (columna: CHIRALCEL OJ(MC001), 50 mmID x 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 1/9) para dar el compuesto del título (63 mg) con un tiempo de retención más largo.

MS (API+): [M+H]⁺ 403,1

40

Ejemplo de referencia 101**1-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona****A) 1-metoxi-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ona**

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 89, etapas A y B.

5 MS (API+), encontrado: 247,4

B) 1-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 92.

MS (API+), encontrado: 403,4

Ejemplo de referencia 10210 **5-metoxi-1-{1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 92.

MS (API+), encontrado: 403,1

Ejemplo de referencia 103**5-metoxi-1-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

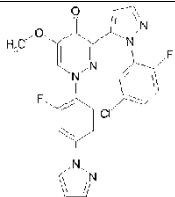
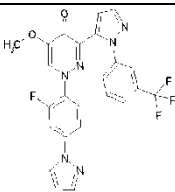
15 Se obtuvo el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de referencia 92.

MS (API+), encontrado: 467,3

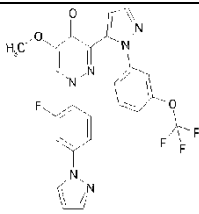
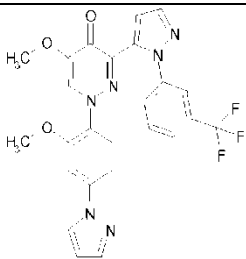
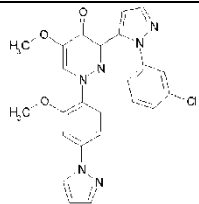
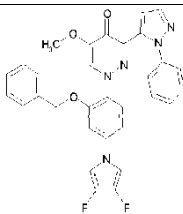
Las fórmulas estructurales de los compuestos obtenidos en los Ejemplos de referencia 75-103 se muestran en las Tablas 2-1 a 2-6 siguientes.

[Tabla 2-1]

Ej. de ref. n.º	Nombre IUPAC	Fórmula estructural	MS
75	1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		443,3
76	5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		455,3
77	3-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona		481,3

78	3-[1-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona		481,3
79	1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il}piridazin-4(1H)-ona		497,2

[Tabla 2-2]

Ej. de ref. n.º	Nombre IUPAC	Fórmula estructural	MS
80	1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-5-il}piridazin-4(1H)-ona		
	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 3,79 (3H, s); 6,64 (1H, d, J = 2,6 Hz); 7,03 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,27-7,49 (4H, m); 7,57 (1H, t, J = 8,1 Hz); 7,74-7,88 (3H, m); 7,99 (1H, dd, J = 12,1, 2,3 Hz); 8,57 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,66 (1H, d, J = 2,6 Hz).		
81	5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il}piridazin-4(1H)-ona		509,5
82	3-[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]-5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridazin-4(1H)-ona		475,5
83	1-[2-(benciloxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		552,6

[Tabla 2-3]

Ej. de ref. n.º	Nombre IUPAC	Fórmula estructural	MS
84	1-[4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)-2-metoxifenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		476,4
85	1-[2-(difluorometoxi)-4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		512,5
86	1-[4-(3,4-difluoro-1H-pirrol-1-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		544,5
87	5-metoxi-1-[2-metoxi-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		516,5
88	5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-(1,3-tiazol-2-il)piridazin-4(1H)-ona		352,3
89	1-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		425,3

[Tabla 2-4]

Ej. de ref. n.º	Nombre IUPAC	Fórmula estructural	MS
90	5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[6-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]piridazin-4(1H)-ona		487,1
91	5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]piridazin-4(1H)-ona		417,4
92	1-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		389,2
93	1-[1-(díciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		429,1
94	5-metoxi-1-[1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		439,4
95	5-metoxi-1-[1-(1-metiletíl)-1H-pirazol-4-il]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		377,0

[Tabla 2-5]

Ej. de ref. n.º	Nombre IUPAC	Fórmula estructural	MS
96	1-[1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		403,1
97	5-metoxi-1-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		391,1
98	1-[1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		403,1
99	1-[1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		403,1
100	1-[1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		403,1
101	1-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxi-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		403,4

[Tabla 2-6]

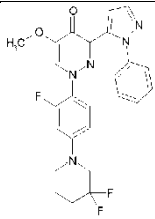
Ej. de ref. n.º	Nombre IUPAC	Fórmula estructural	MS
102	5-metoxi-1-[1-[(1-metilciclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		403,1
103	5-metoxi-1-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		467,3

Ejemplos de referencia 104-121

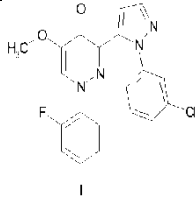
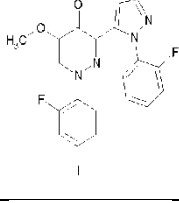
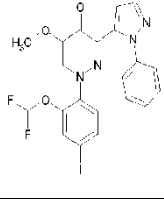
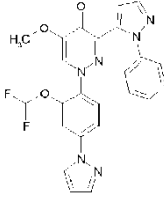
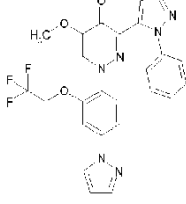
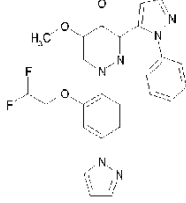
5 Los compuestos de los Ejemplos de referencia 104-121 se obtuvieron de la misma forma que en los Ejemplos de referencia 75-103. Las fórmulas estructurales de los compuestos se muestran en las Tablas 3-1 a 3-4 siguientes.

[Tabla 3-1]

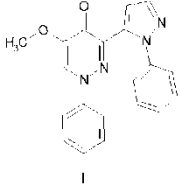
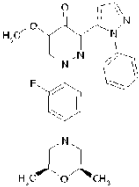
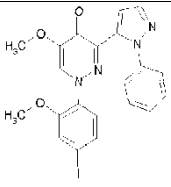
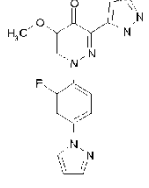
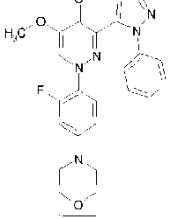
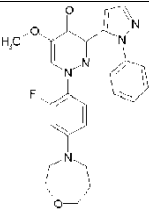
Ej. de ref. n.º	Nombre IUPAC	Fórmula estructural	MS
104	1-[2-(difluorometoxi)-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		552,2
105	1-[2-fluoro-4-(5-metoxi-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		459,2
106	1-[4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1H-pirazol-1-il]-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		499,3
107	1-[2-fluoro-4-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-1-il]fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		527,3

108	1-[4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		482,2
-----	--	---	-------

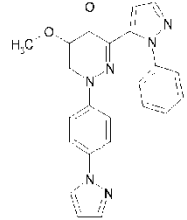
[Tabla 3-2]

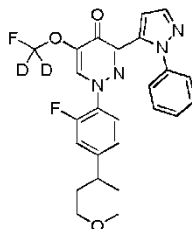
Ej. de ref. n.º	Nombre IUPAC	Fórmula estructural	MS
109	3-[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona		523,1
110	1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]-5-metoxipiridazin-4(1H)-ona		506,9
111	1-[2-(difluorometoxi)-4-yodofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		537,2
112	1-[2-(difluorometoxi)-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		477,3
113	5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[4-(1H-pirazol-1-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridazin-4(1H)-ona		509,3
114	1-[2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		491,3

[Tabla 3-3]

Ej. de ref. n.º	Nombre IUPAC	Fórmula estructural	MS
115	1-(4-yodofenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		471,2
116	1-{4-[(2R, 6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		476,3
117	1-(4-yodo-2-metoxifenil)-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		501,1
118	1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-3-(1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		353,3
119	1-[2-fluoro-4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		474,5
120	1-[2-fluoro-4-(1,4-oxazepan-4-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona		462,4

[Tabla 3-4]

Ej. de ref. n.º	Nombre IUPAC	Fórmula estructural	MS
121	5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridazin-4(1H)-ona		411,4

Ejemplo de referencia 122**5-(fluorometoxi-d₂)-1-{2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil}-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

5

1) Fluoroyodometano-d₂:

Se cargó diyodometano-d₂ (10 g) bajo flujo de argón al matraz de fondo redondo de dos cuellos secado al horno equipado con sistema de adición de sólidos y condensador refrigerado por agua antes del matraz receptor. Las ampollas se enjuagaron con Et₂O (2 ml) para completar la transferencia. Se cargó HgF (6,8 g) en el sistema de adición de sólidos y se evacuó el sistema a una presión residual de 75 Torr mientras se mantenía un flujo lento de argón a través del sistema. El matraz que contenía diyodometano-d₂ se calentó a 40 °C. A continuación, el matraz receptor se colocó en baño de alcohol y hielo seco y se elevó la temperatura del matraz de reacción a 65 °C. Se añadió HgF poco a poco durante 105 min a la mezcla agitada a 65-75 °C manteniendo la presión en el sistema a 75 Torr. Después, se continuó el calentamiento durante 2 h elevando gradualmente la temperatura de 75 °C a 100 °C. El sistema se llenó con argón y el contenido del matraz receptor se destiló a presión ambiental para dar el compuesto del título (0,101 g) en forma de líquido incoloro.

10

15

2) 5-(fluorometoxi-d₂)-1-{2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil}-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona:

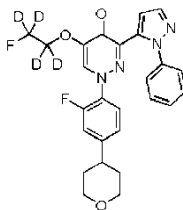
Se pesó 1-{2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil}-5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (51 mg) en un matraz de fondo redondo de 10 ml secado al horno. El matraz se purgó con argón. Se añadió DMF (0,7 ml) y se agitó la suspensión resultante brevemente a 0 °C. Se añadió una suspensión de NaH al 60 % (9 mg) en DMF a la mezcla, de una sola vez, bajo flujo de argón. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 min y, a continuación, se añadió una solución de fluoroyodometano-d₂ (20 mg) en DMF (0,2 ml) gota a gota. La jeringa y el vial de reactivo se enjuagaron con DMF (0,5 ml) para completar la adición. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y, a continuación, a temperatura ambiente durante 2,5 h. La solución de color amarillo claro enfriada con hielo se sometió a enfriamiento rápido por inmersión con agua (1 ml), se agitó durante 5 min y, a continuación se dividió entre agua (35 ml) y EtOAc (20 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa de agua con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla de salmuera (10 ml) y agua (20 ml), después con mezcla de salmuera (10 ml), agua (10 ml) y solución de Na₂S₂O₃ al 5 % y, finalmente, con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron a través de algodón y se concentró el filtrado al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Et₃N al 1 % para dar el compuesto del título (53 mg) en forma de polvo blanco.

20

25

30

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,66-1,82 (4H, m); 2,77 (1H, m); 3,40-3,61 (2H, m); 4,02-4,15 (2H, m); 6,37 (1H, t, J = 8,2 Hz); 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz); 7,03 (1H, m); 7,26-7,51 (6H, m); 7,79 (1H, d, J = 1,8 Hz); 8,13 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ejemplo de referencia 123**5-(2-fluoroetoxi-d₄)-1-{2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil}-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona****1) tosilato de 2-fluoroetilo-d₄:**

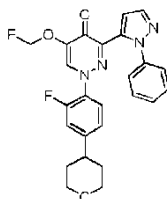
- 5 Se añadió una solución de clorhidrato de p-toluenosulfonilo (7,3 g) y piridina (8 g) en CH₂Cl₂ (20 ml) a la solución agitada de etileno-d₄glicol (1,1 g) en CH₂Cl₂ (20 ml) bajo flujo de argón durante 3 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió CH₂Cl₂ (20 ml) a la mezcla y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (40 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (10 + 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (40 ml), agua (20 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de algodón y se concentró el filtrado al vacío. El sólido cristalino se retiró de las paredes del matraz, se trituró y se secó adicionalmente al vacío. Se añadió EtOAc (40 ml) caliente al sólido cristalino fino resultante y se calentó la mezcla hasta que se disolvió todo el material. Se añadió hexano (10 ml) caliente a la solución y se agitó la mezcla suavemente y se dejó para que cristalizara a temperatura ambiente durante 2,5 días. La mezcla se enfrió a 4 °C durante 2 h y se filtró. Los cristales se lavaron con hexano (2 x 15 ml), con mezcla de EtOAc/hexano (1/1, 15 ml) y de nuevo con hexano (2 x 15 ml) para dar cristal blanco de ditosilato de etileno-d₄ (4,9 g).

- 20 Se añadió con una jeringa solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (1,8 ml) a la solución agitada de ditosilato de etileno-d₄ (0,52 g) en CH₃CN (16 ml) en atmósfera de argón. La jeringa se enjuagó con CH₃CN (0,5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 70 min y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa de agua se extrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de algodón y se concentró el filtrado al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (0,12 g) en forma de aceite incoloro.

2) 5-(2-fluoroetoxi-d₄)-1-{2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil}-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona:

- 25 Se pesó 1-{2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil}-5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (50 mg) en un vial de vidrio de 4 ml y se añadió K₂CO₃ (35 mg). El vial se purgó con argón y se añadió DMF (0,6 ml). Se añadió una solución de tosilato de 2-fluoroetilo-d₄ (51 mg) en DMF (0,2 ml) a la suspensión amarillenta agitada. La pipeta de transferencia y el vial de reactivo se enjuagaron adicionalmente con DMF (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, a 75 °C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 43 h. La mezcla se trató con agua y se añadió EtOAc. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa de agua con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla de NaHCO₃ sat. (15 ml) y agua (5 ml), después con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Et₃N al 1 % para dar un sólido turbio. El sólido turbio se disolvió en tolueno caliente (2 ml) y se concentró la solución obtenida al vacío para dar una espuma sólida. El sólido se trituró con Et₂O y hexano, y el líquido se retiró con pipeta. El residuo se lavó con hexano y, a continuación, se secó al vacío para dar el compuesto del título (51 mg) en forma de un polvo fino de color blanco roto.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,70-1,82 (4H, m); 2,77 (1H, m); 3,48-3,54 (2H, m); 4,07-4,11 (2H, m); 6,38 (1H, t, J = 8,4 Hz); 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz); 7,02 (1H, m); 7,26 (1H, m); 7,36-7,48 (5H, m); 7,77 (1H, d, J = 2,0 Hz); 8,00 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 124**5-(fluorometoxi)-1-{2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil}-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona**

Se añadió hidruro de sodio al 60 % (7,12 mg) a una solución agitada de 1-{2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil}-

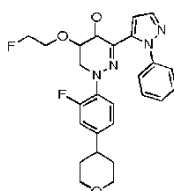
5-hidroxi-3-(1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)piridazin-4(1*H*)-ona (70 mg) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió bromofluorometano (27,4 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/MeOH y se cristalizó a partir de EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (40 mg) en forma de cristal blanco.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,56-1,78 (4H, m); 2,78-2,94 (1H, m); 3,36-3,51 (2H, m); 3,87-4,01 (2H, m); 5,74 (1H, s); 5,92 (1H, s); 6,94 (1H, t, J = 8,3 Hz); 7,05 (1H, d, J = 1,5 Hz); 7,09-7,19 (1H, m); 7,29-7,49 (6H, m); 7,81 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,75 (1H, d, J = 1,9 Hz).

10 MS (API+): [M+H]⁺ 465,2

Ejemplo de referencia 125

5-(2-fluoroetoxi)-1-{2-fluoro-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)fenil}-3-(1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)piridazin-4(1*H*)-ona



Se añadió azodicaroxilato de diisopropilo 1,9 M en tolueno (0,21 mL) a una mezcla agitada de 1-{2-fluoro-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)fenil}-5-hidroxi-3-(1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)piridazin-4(1*H*)-ona (85 mg), 2-fluoroetanol (25,2 mg) y trifetilfosfina (103 mg) en THF (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano y se cristalizó a partir de EtOAc/IPE para dar el compuesto del título (40 mg) en forma de cristal blanco.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,61-1,76 (4H, m); 2,80-2,95 (1H, m); 3,36-3,50 (2H, m); 3,88-4,01 (2H, m); 4,15-4,36 (2H, m); 4,59-4,84 (2H, m); 6,89-7,06 (2H, m); 7,14 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz); 7,28-7,48 (6H, m); 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,55 (1H, d, J = 2,3 Hz).

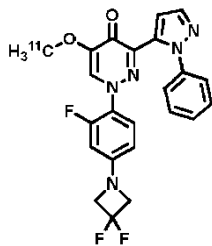
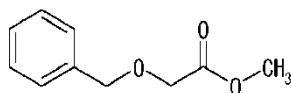
MS (API+): [M+H]⁺ 479,2

25 Ejemplos

Ejemplo 1

Producción de [¹¹C]CH₃OTf a partir de [¹¹C]CH₄

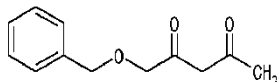
El [¹¹C]CH₄ se obtuvo a través de la reacción de ¹⁴N (p, α) ¹¹C sobre nitrógeno con hidrógeno al 10 %, con protones de 16,4 MeV. Habitualmente, el gas diana se irradió durante 10-20 minutos con una intensidad de haz de 35 μA. El sistema de recirculación se purgó con helio durante 10-20 minutos antes de la liberación de radioactividad. El [¹¹C]CH₃I se produjo según métodos publicados previamente (Applied Radiation and Isotopes, 1997. 48(2): 153-157; Applied Radiation and Isotopes, 2009. 67(1): 106-110.). En resumen, el [¹¹C]CH₄ se liberó y se pasó a través de una trampa de pentóxido de fósforo (para eliminar las trazas de amoníaco y agua producidas en la diana) y se recogió en una trampa HayeSep D enfriada con nitrógeno líquido. El nitrógeno y el hidrógeno se purgaron al residuo con helio. Después de la recogida, el [¹¹C]CH₄ se liberó de la trampa mediante calentamiento en un sistema de recirculación que consistía en una bomba de gas de microdiafragma (NMP830KVDC, KNF Neuberger, Freiburg, Alemania), tres hornos, una trampa HayeSep D y un tubo de cuarzo que contenía yodo y ascarita. Primero, se bombeó el [¹¹C]CH₄ al tubo de cuarzo, donde se mezcló con los vapores procedentes de los cristales de yodo, a 60 °C y, a continuación, se produjo la reacción a 720 °C. Tras la reacción, el yodo y el HI quedaron atrapados en la ascarita, mientras que el [¹¹C]CH₃I se recogió en la trampa HayeSep D a temperatura ambiente y el [¹¹C]CH₄ sin reaccionar se recirculó durante cinco minutos. El [¹¹C]CH₃I se liberó de la trampa HayeSep D calentando la trampa a 200 °C. El [¹¹C]CH₃OTf se preparó haciendo pasar vapor de [¹¹C]CH₃I rápidamente a través de una columna de vidrio de soda (diám. int. 3,7 mm; longitud 150 mm; temp. del horno 165 °C) que contenía carbón grafitizado impregnado en triflato de plata, tal y como se ha descrito anteriormente (Nucl Med Biol, 1995. 22(2): 235-239). El [¹¹C]CH₃OTf quedó atrapado a temperatura ambiente en un recipiente que contenía el precursor en el que se produjo el marcado.

Ejemplo 2**1-[4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-fluorofenil]-5-[¹¹C]metoxi]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona****(1) 2-(benciloxi)acetato de metilo**

5

Se agitó una mezcla ácido de 2-(benciloxi)acético (20 g) y H₂SO₄ (10 μL) en MeOH (200 mL) a 70 °C durante 2 h y se evaporó. El residuo se trató con solución de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (18,1 g).

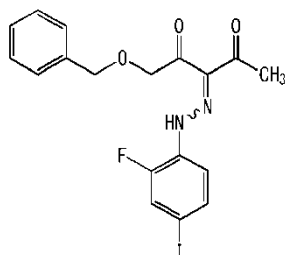
10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,67 (3H, s); 4,17 (2H, s); 4,54 (2H, s); 7,16-7,54 (5H, m).

(2) 1-(benciloxi)pentano-2,4-diona

15

Se añadió gota a gota una suspensión de terc-butóxido de sodio (9,39 g) en THF (20 mL) a una mezcla agitada de 2-(benciloxi)acetato de metilo (17,6 g) y acetona (7,17 mL) en THF (20 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 min y se evaporó. El residuo se trató con HCl 1 N y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con AcOEt/hexano = 1/10 para dar el compuesto del título (11,3 g) en forma de aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,03-2,32 (3H, s); 4,09 (2H, s); 4,57 (2H, s); 5,86 (1H, s); 7,30-7,50 (5H, m).

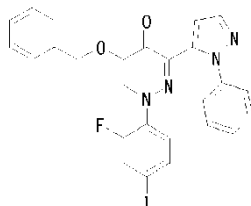
(3) 1-(benciloxi)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona

20

Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (2,0 g) en agua (6,1 mL) a una mezcla agitada de 2-fluoro-4-yodoanilina (5,75 g) y HClac 6 N (24,3 mL) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 20 min. Se vertió la mezcla en una suspensión agitada de 1-(benciloxi)pentano-2,4-diona (5 g) y acetato de sodio (11,9 g) en MeOH (48 mL). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 20 min. Se añadió agua (76 mL) a la mezcla y se recogió el precipitado mediante filtración para dar el compuesto del título (10,7 g) en forma de un polvo amarillo.

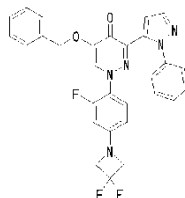
25

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,39-2,53 (3H, m); 4,58 (2H, d, J = 6,4 Hz); 4,67 (1H, s); 4,80 (1H, s); 7,13-7,47 (5H, m); 7,47-7,78 (2H, m); 7,78-8,00 (1H, m); 14,31 (1H, d, J = 5,3 Hz).

(4) 5-(benciloxi)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

Se añadió dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida (9,38 mL) a una solución de 1-(benciloxi)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)hidrazono]pentano-2,4-diona (10,7 g) en DMA (30 mL). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 h y, a continuación, se evaporó. Se añadió EtOH (200 mL) al residuo. Se añadió una solución de fenilhidrazina (2,46 mL) y TFA (20 mL) en EtOH (180 mL) a la mezcla agitada a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con EtOH para dar el compuesto del título (8,95 g).

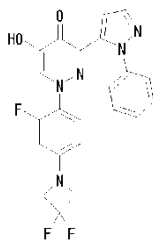
MS (API+): [M+H]⁺ 565,3 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,08 (2H, s); 6,76 (1H, t, J = 8,3 Hz); 7,00 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,30-7,34 (2H, m); 7,35-7,43 (8H, m); 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz); 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,92 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz); 8,60 (1H, d, J = 1,9 Hz).

(5) 5-(benciloxi)-1-[4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-fluorofenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

En atmósfera de argón, se agitó una suspensión de 5-(benciloxi)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (564 mg), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (155 mg), Pd₂(dba)₃ (220 mg), Xantphos (278 mg) y terc-butóxido de sodio (250 mg) en 1,4-dioxano (5 mL) a temperatura ambiente durante 48 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt y se cristalizó a partir del hexano/AcOEt para dar el compuesto del título (145 mg) en forma de un polvo de color blanco roto.

MS (API+): [M+H]⁺ 530,1

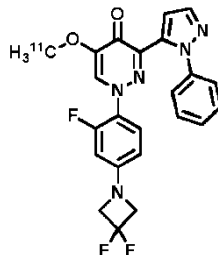
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,35 (4H, t, J = 12,5 Hz); 5,09 (2H, s); 6,35 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz); 6,60 (1H, dd, J = 12,8, 2,3 Hz); 6,79-6,99 (2H, m); 7,24-7,52 (10H, m); 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,49 (1H, d, J = 1,9 Hz).

(6) 1-[4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-fluorofenil]-5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

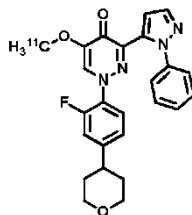
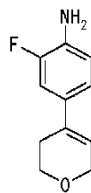
En atmósfera de H₂, se agitó una mezcla de 5-(benciloxi)-1-[4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-fluorofenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (135 mg) y Pd-C al 10 % (50 mg) en AcOEt (5 mL) y MeOH (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 h y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se cristalizó el residuo a partir de CH₃CN/H₂O. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de CH₃CN para dar el compuesto del título (70 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (API+): [M+H]⁺ 440,1

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,35 (4H, t, J = 12,3 Hz); 6,35 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz); 6,60 (1H, dd, J = 13,0, 2,5 Hz); 6,86-7,00 (2H, m); 7,24-7,47 (5H, m); 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,32 (1H, d, J = 2,3 Hz).

(7) 1-[4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-fluorofenil]-5-[¹¹C]metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

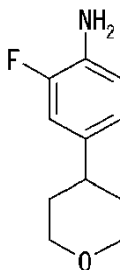
Se añadió hidróxido de sodio (0,5 M, 3-4 μL) a 1-[4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-fluorofenil]-5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (0,2-0,5 mg) en un vial de vidrio y, a continuación, se añadió acetona (500 μL) al mismo vial y se mezcló la mezcla concienzudamente. El [¹¹C]CH₃OTf (10-25 GBq), preparado en el Ejemplo 1, quedó atrapado en el vial a temperatura ambiente y se incubó durante 40 a 60 segundos. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con la fase móvil usada para la purificación por HPLC. La mezcla diluida se transfirió a la columna de HPLC de fase inversa Ascentis RP-Amide y se eluyó con mezcla de acetonitrilo (MeCN)/trietilamina acuosa al 0,1 % como fase móvil. La fracción que contenía el compuesto marcado con ¹¹C se recogió en un vial que contenía agua estéril (50 ml) y ascorbato de sodio (300 mg) y, a continuación, se empujó a través del cartucho Waters Oasis HLB para adsorber el compuesto marcado. A continuación, se lavó el cartucho con agua destilada (8 ml) y se eluyó el ligando marcado con ¹¹C con etanol al 99,6 % (1,0 ml) en un vial que contenía PBS estéril (10 ml). Después, se filtró la solución a través de un filtro de partículas estéril de 0,22 μm para obtener la formulación inyectable estéril. Se tomó una muestra de la composición final para análisis de pureza radioquímica/determinación de pirógenos.

Ejemplo 3**1-[2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-5-[¹¹C]metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona****(1) 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluoroanilina**

Se añadió una solución de carbonato de cesio (18,5 g) en agua (28 mL) a una mezcla de 2-fluoro-4-yodoanilina (5,37 g), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5 g), acetato de paladio (0,25 g) y X-phos (1,08 g) en DME (84 mL). En atmósfera de argón, se agitó la mezcla a 90 °C durante 12 h, se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt = 10/1 a 5/1 para dar el compuesto del título (3,2 g).

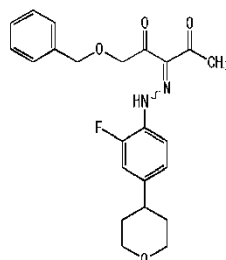
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29-2,40 (2H, m); 3,77 (2H, d, J = 11,0 Hz); 4,17 (2H, q, J = 2,9 Hz); 5,15 (2H, s); 6,05 (1H, dt, J = 3,0, 1,5 Hz); 6,72 (1H, dd, J = 9,5, 8,3 Hz); 6,99 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz); 7,08 (1H, dd, J = 13,4, 2,1 Hz).

30

(2) 2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)anilina

5 En atmósfera de H₂, se agitó una mezcla de 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluoroanilina (3,62 g) y Pd-C al 10 % (0,36 g) en EtOH (75 mL) a temperatura ambiente durante 5 h y, a continuación, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (3,53 g) en forma de sólido blanco.

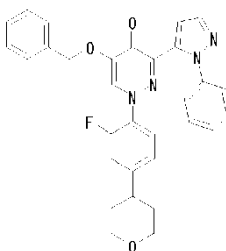
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,46-1,70 (4H, m); 2,55-2,69 (1H, m); 3,33-3,47 (2H, m); 3,84-3,99 (2H, m); 4,88 (2H, brs); 6,61-6,80 (2H, m); 6,86 (1H, d, J = 12,8 Hz).

(3) 1-(benciloxi)-3-[[2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona

10 Se añadió una solución de nitrito de sodio (2,1 g) en agua (10 mL) a una suspensión agitada de 2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)anilina (4 g) en HCl 6 N (20 mL) con enfriamiento por hielo. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h y, a continuación, se vertió en una mezcla agitada de 1-(benciloxi)pentano-2,4-diona (4,23 g) y acetato de sodio trihidratado (16,7 g) en MeOH (40 mL). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con agua e IPE para dar el compuesto del título (6,8 g).

MS (API+): [M+H]⁺ 440,1

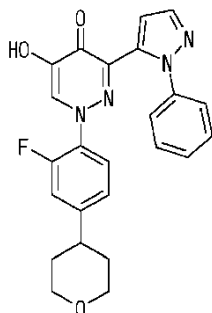
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,53-1,79 (4H, m); 2,31-2,42 (3H, m); 2,72-2,93 (1H, m); 3,37-3,57 (2H, m); 3,89-3,99 (2H, m); 4,58 (2H, s); 4,71 (2H, brs); 7,02-7,47 (7H, m); 7,72 (1H, brs); 14,44 (1H, brs).

(4) 5-(benciloxi)-1-[2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

20 Se agitó una mezcla de 1-(benciloxi)-3-[[2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]hidrazono]pentano-2,4-diona (1,2 g) y dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida (1,2 mL) en DMF (15 mL) a 80 °C durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (15 mL) y, a continuación, se añadió TFA (1,5 mL). Se añadió fenilhidrazina (0,33 g) a 0 °C a la solución agitada. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 72 h, se trató con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con AcOEt/hexano = 1/1 a 3/1 para dar el compuesto del título (0,8 g).

MS (API+): [M+H]⁺ 523,1

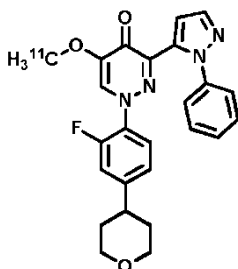
30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,59-1,76 (4H, m); 2,77-2,94 (1H, m); 3,36-3,51 (2H, m); 3,89-4,00 (2H, m); 5,09 (2H, s); 6,88-7,00 (2H, m); 7,14 (1H, d, J = 8,3 Hz); 7,29-7,51 (11H, m); 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,60 (1H, d, J = 2,3 Hz).

(5) 1-[2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]-5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

Se agitó una mezcla de 5-(benciloxi)-1-[2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (5,7 g) y HBr al 25 % en AcOH (40 mL) a 50 °C durante 12 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y una solución acuosa de Na₂S₂O₃ (11,4 g), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en AcOEt (25 mL) y, a continuación, se añadió IPE (25 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se recogió el precipitado mediante filtración y se recristalizó a partir de DMSO/EtOH para dar el compuesto del título (1,8 g).

MS (API+): [M+H]⁺ 433,2

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,56-1,80 (4H, m); 2,76-2,94 (1H, m); 3,35-3,51 (3H, m); 3,88-4,02 (2H, m); 6,87-7,07 (2H, m); 7,11-7,15 (1H, m); 7,28-7,49 (6H, m); 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz); 8,41 (1H, d, J = 2,3 Hz).

(6) 1-[2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]-5-[¹¹C]metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona

Se añadió hidróxido de sodio (0,5 M, 3-4 µL) a 1-[2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]-5-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona (0,2-0,5 mg) en un vial de vidrio y, a continuación, se añadió acetona (500 µL) al mismo vial y se mezcló la mezcla concienzudamente. El [¹¹C]CH₃OTf (10-25 GBq), preparado en el Ejemplo 1, quedó atrapado en el vial a temperatura ambiente y se incubó durante 40 a 60 segundos. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con la fase móvil usada para la purificación por HPLC. La mezcla diluida se transfirió a la columna de HPLC de fase inversa Ascentis RP-Amide y se eluyó con mezcla de acetonitrilo (MeCN)/trietilamina acuosa al 0,1 % como fase móvil. La fracción que contenía el compuesto marcado con ¹¹C se recogió en un vial que contenía agua estéril (50 ml) y ascorbato de sodio (300 mg) y, a continuación, se empujó a través del cartucho Waters Oasis HLB para adsorber el compuesto marcado. A continuación, se lavó el cartucho con agua destilada (8 ml) y se eluyó el ligando marcado con ¹¹C con etanol al 99,6 % (1,0 ml) en un vial que contenía PBS estéril (10 ml). Después, se filtró la solución a través de un filtro de partículas estéril de 0,22 µm para obtener la formulación inyectable estéril. Se tomó una muestra de la composición final para análisis de pureza radioquímica/determinación de pirógenos.

Ejemplos 4-118

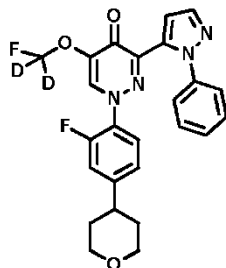
De la misma forma que en los Ejemplos 2-3, los compuestos de los Ejemplos de referencia 1-4 y 11-121 están radiomarcados con ¹¹C. De estos, 4-11, 27, 35, 56, 61-63, 66, 80, 85-100, 103, 106-108, 112 y 114 no están comprendidos dentro del alcance de la presente invención y se proporcionan con fines comparativos.

Ejemplo 119**Síntesis de 5-([¹⁸F]fluoro-metiloxi-d₂)-1-(2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona****(1) Producción de bromo[¹⁸F]fluorometano a partir de [¹⁸F]fluoruro**

El [¹⁸F] fluoruro acuoso se produjo a través de la reacción nuclear del ¹⁸O(p,n)¹⁸F, se transfirió desde el ciclotrón

diana por medio de flujo de helio (en un bolo de [^{18}O]H $_2\text{O}$) de 1,5 ml y se atrapó en un cartucho de resina de intercambio iónico para eliminar el [^{18}O]H $_2\text{O}$. A continuación, se eluyó el fluoruro [^{18}F] en el recipiente de reacción usando 2 mL de acetonitrilo/agua (96/4 v/v) que contenían 9,8 mg de Kryptofix 2.2.2 y 1,8 mg de carbonato de potasio. Los solventes se evaporaron calentando a 140 °C bajo corriente de nitrógeno. Se añadieron 10-25 μL de dibromometano deuterado disuelto en 1,0 ml de acetonitrilo (MeCN) al complejo fluoruro [^{18}F]/Kryptofix seco. Se calentó la mezcla de reacción durante 5 min a 100 °C en el vial cónico de reacción de 10 ml sellado y sin agitación. Después de la reacción, se destiló el bromo [^{18}F]fluorometano-d $_2$, bajo flujo de nitrógeno, a partir de la mezcla de reacción en un vial que contenía 250-350 μL de dimetilformamida (DMF), refrigerando el vial receptor a -15 °C.

(2) 5-([^{18}F]fluoro-metiloxi-d $_2$)-1-(2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Se añadieron 5-10 μL de NaOH acuoso 0,5 M a 0,75-1,50 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 3 (5), a continuación, se disolvió la mezcla en aproximadamente 300 μL de DMF y se añadió la solución a la solución de DMF de bromo [^{18}F]fluorometano-d $_2$. La mezcla de reacción resultante se calentó a 130 °C durante 10-15 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con la fase móvil usada para la purificación mediante HPLC. La mezcla diluida se transfirió a la columna de HPLC de fase inversa Ascentis RP-Amide y se eluyó con mezcla de acetonitrilo (MeCN)/trietilamina acuosa al 0,1 % como fase móvil. La fracción que contenía el compuesto marcado con ^{18}F se recogió en un vial que contenía 50 ml de agua estéril y 300 mg de ascorbato de sodio y, a continuación, se empujó a través del cartucho Waters Oasis HLB para concentrar el compuesto marcado. A continuación, se lavó el cartucho con 10 ml de agua destilada y se eluyó el ligando marcado con ^{18}F con 1,0 ml de etanol al 99,6 % en un vial que contenía 10 ml de PBS estéril. Después, se filtró la solución a través de un filtro de partículas estéril de 0,22 μm para obtener la formulación inyectable estéril. Se tomó una muestra de la formulación final para análisis de pureza radioquímica/determinación de pirógenos.

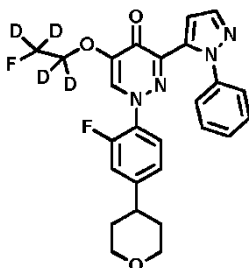
Ejemplo 120

Synthesis of 5-(2-[^{18}F]fluoro-ethyloxy-d $_4$)-1-(2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-one

(1) Producción de 1-bromo-2-[^{18}F]fluoroetano-d $_4$ a partir de [^{18}F]fluoruro

El [^{18}F] fluoruro acuoso se produjo a través de la reacción nuclear del $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$, se transfirió desde el ciclotrón diana por medio de flujo de helio (en un bolo de [^{18}O]H $_2\text{O}$) de 1,5 ml y se atrapó en un cartucho de resina de intercambio iónico para eliminar el [^{18}O]H $_2\text{O}$. A continuación, se eluyó el fluoruro [^{18}F] en el recipiente de reacción usando 2 mL de acetonitrilo/agua (96/4 v/v) que contenían 9,8 mg de Kryptofix 2.2.2 y 1,8 mg de carbonato de potasio. Los solventes se evaporaron calentando a 140 °C bajo corriente de nitrógeno. Se añadieron 10-25 μL de 1-tosil-2-bromoetano deuterado disuelto en 0,7 ml de o-diclorobenceno (o-DCB) al complejo [^{18}F]fluoruro/Kryptofix seco. Se calentó la mezcla de reacción durante 5 min a 135 °C (o-DCB) en el vial cónico de reacción de 10 ml sellado y sin agitación. Después de la reacción, se destiló el 1-bromo-2-[^{18}F]fluoroetano-d $_4$, bajo flujo de nitrógeno, a partir de la mezcla de reacción en un vial que contenía 250-350 μL de dimetilformamida (DMF), refrigerando el vial receptor a -15 °C.

(2) 5-(2-[^{18}F]fluoroetiloxi-d $_4$)-1-(2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona



Se añadieron 5-10 μL de NaOH acuoso 0,5 M a 0,75-1,50 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 3 (5), a continuación, se disolvió la mezcla en aproximadamente 300 μL de DMF y se añadió la solución a la solución de DMF de 1-bromo-2- ^{18}F fluoroetano- d_4 . La mezcla de reacción resultante se calentó a 130 $^{\circ}\text{C}$ durante 10-15 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con la fase móvil usada para la purificación mediante HPLC. La mezcla diluida se transfirió a la columna de HPLC de fase inversa Ascentis RP-Amide y se eluyó con mezcla de acetonitrilo (MeCN)/trietilamina acuosa al 0,1 % como fase móvil. La fracción que contenía el compuesto marcado con ^{18}F se recogió en un vial que contenía 50 ml de agua estéril y 300 mg de ascorbato de sodio y, a continuación, se empujó a través del cartucho Waters Oasis HLB para concentrar el compuesto marcado. A continuación, se lavó el cartucho con 10 ml de agua destilada y se eluyó el ligando marcado con ^{18}F con 1,0 ml de etanol al 99,6 % en un vial que contenía 10 ml de PBS estéril. Después, se filtró la solución a través de un filtro de partículas estéril de 0,22 μm para obtener la formulación inyectable estéril. Se tomó una muestra de la formulación final para análisis de pureza radioquímica/determinación de pirógenos.

Ejemplos experimentales

Ejemplo experimental 1

15 Mediciones TEP (^{11}C) compuesto)

Las mediciones TEP se realizaron con el sistema de tomografía de investigación de alta resolución (HRRT) (Siemens Molecular Imaging) usando dos monos Rhesus de peso corporal 4450 g y 5000 g. Los monos se mantuvieron bajo anestesia gaseosa de sevoflurano, oxígeno y aire médico durante las mediciones TEP. Se adquirieron datos TEP dinámicos del cerebro durante 123 min en modo List después de inyectar intravenosamente 150 y 162 MBq del ^{11}C compuesto del Ejemplo 2 y 159 y 162 MBq del ^{11}C compuesto del Ejemplo 3. Los datos del modo List se reconstruyeron usando el algoritmo ordinario de maximización de la esperanza en subgrupos de Poisson ordenados en 3D (OP-3D-OSEM), con 10 iteraciones y 16 subgrupos que incluían el modelado de la función de dispersión de un punto (PSF). Durante la adquisición de imágenes TEP, se realizó la toma de muestras de sangre venosa para análisis de metabolitos. Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2.

25 La Fig. 1 muestra la fracción precursora de los radioligandos del Ejemplo 2.

La Fig. 2 muestra la fracción precursora de los radioligandos del Ejemplo 3.

La fracción de compuesto precursor del Ejemplo 2 fue del 70-76 % a los 30 min y del 52-58 % a los 90 min.

La fracción de compuesto precursor del Ejemplo 3 fue del 56-57% a los 30 min y del 45-53% a los 90 min.

Mediciones TEP (^{18}F) compuesto)

30 Las mediciones TEP se realizaron con el sistema de tomografía de investigación alta resolución (HRRT) (Siemens Molecular Imaging) usando tres monos cynomolgus de peso corporal 3730 g y 4845 g. Los monos se mantuvieron bajo anestesia gaseosa de sevoflurano, oxígeno y aire médico durante las mediciones TEP.

35 Se adquirieron datos TEP dinámicos del cerebro durante 180 min en modo List después de inyectar intravenosamente 148 y 157 MBq del ^{18}F compuesto del Ejemplo 119 y 159 y 163 MBq del ^{18}F compuesto del Ejemplo 120. Los datos del modo List se reconstruyeron usando el algoritmo ordinario de maximización de la esperanza en subgrupos de Poisson ordenados en 3D (OP-3D-OSEM), con 10 iteraciones y 16 subgrupos que incluían el modelado de la función de dispersión de un punto (PSF). Durante la adquisición de imágenes TEP, se realizó la toma de muestras de sangre venosa para análisis de metabolitos. Los resultados se muestran en las Figuras 11 y 12.

40 La Fig. 11 muestra la fracción precursora de los radioligandos del Ejemplo 119.

La Fig. 12 muestra la fracción precursora de los radioligandos del Ejemplo 120.

La fracción de compuesto precursor del Ejemplo 119 fue del 62-71% a los 60 min y del 60-63% a los 180 min.

La fracción de compuesto precursor del Ejemplo 120 fue del 64-74% a los 60 min y del 51-72% a los 180 min.

Ejemplo experimental 2

45 Mediciones IRM

Se adquirieron imágenes de RM potenciadas en T1 con un sistema de RMI de unidad GE 1.5 T Signa (Milwaukee, WI, EE. UU.). La secuencia T1 fue un protocolo 3-D SPGR con la siguiente configuración: tiempo de repetición (TR) 21 ms, ángulo de giro 35 $^{\circ}$, FOV 12,8, matriz de 256 \times 256 \times 128, cortes de 128 \times 1,0 mm.

Ejemplo experimental 3**Análisis de datos ($[^{11}\text{C}]$ compuesto)**

5 Las regiones de interés (ROI) para el caudado, el putamen, el núcleo accumbens, el tálamo, el cerebelo, la corteza frontal, la corteza temporal y el cerebro completo se delinearon sobre imágenes IRM/TEP coregistradas usando el software PMOD (v3.1 PMOD Technologies Ltd. Zurich, Suiza). Se generaron las curvas de actividad-tiempo para estas regiones. La captación se expresó como % de ID (= radioactividad total en el cerebro (MBq)*100/radioactividad inyectada (MBq)) o % de SUV (= radioactividad en la región (MBq/cc)*100/(radioactividad inyectada (MBq)/peso corporal (g))). La fracción de metabolito en el plasma se midió mediante un análisis de radio-LC. Los resultados se muestran en las Figuras 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

10 La Fig. 3 muestra la captación en el cerebro completo de los Ejemplos 2 y 3 (% de ID, dos monos Rhesus).

La Fig. 4 muestra la captación en el cerebro completo de los Ejemplos 2 y 3 (% de SUV, dos monos Rhesus).

La Fig. 5 muestra la captación regional en el cerebro del Ejemplo 2 (% de SUV).

La Fig. 6 muestra la captación regional en el cerebro del Ejemplo 3 (% de SUV).

La Fig. 7 muestra el curso temporal de la unión específica al radioligando del Ejemplo 2.

15 La Fig. 8 muestra el curso temporal de la unión específica al radioligando del Ejemplo 3.

La Fig. 9 muestra el curso temporal de la proporción entre la región diana y la región de referencia (Ejemplo 2).

La Fig. 10 muestra el curso temporal de la proporción entre la región diana y la región de referencia (Ejemplo 3).

20 La captación del Ejemplo 2 del cerebro completo alcanzó un pico a los 2,5-7,5 min. La captación en el pico fue del 3,3-5,1 % de ID. A continuación, la captación disminuyó a la mitad a los 60-66 min. Para la captación regional en el cerebro del Ejemplo 2, todas las regiones alcanzaron el pico durante las mediciones TEP. El putamen mostró la captación más alta, seguido del caudate, el núcleo accumbens y el tálamo. La captación más baja fue en el cerebelo, la corteza frontal y la corteza temporal. La unión específica del Ejemplo 2 en el putamen, que era la captación del putamen menos el cerebelo, tuvo un pico a los 48 min. La proporción de unión específica entre la captación del Ejemplo 2 en la región diana y la captación en el cerebelo aumentó hasta aproximadamente 2,5-2,7 durante los 123 min de mediciones TEP.

25 La captación del Ejemplo 3 del cerebro completo alcanzó un pico a los 2 min. La captación en el pico fue del 3,3-4,1 % de ID. A continuación, el lavado de la captación fue rápido y la captación disminuyó a la mitad a los 30 min. Para la captación regional en el cerebro del Ejemplo 3, todas las regiones alcanzaron el pico durante las mediciones TEP. El putamen mostró la captación más alta, seguido del caudate, el núcleo accumbens y el tálamo. La captación más baja fue en el cerebelo, la corteza frontal y la corteza temporal. La unión específica del Ejemplo 3 en el putamen, que era la captación del putamen menos el cerebelo, tuvo un pico a los 42 min. La proporción de la unión específica entre la captación del Ejemplo 3 en la región diana y la captación en el cerebelo aumentó hasta aproximadamente seis durante los 123 min de mediciones TEP.

Análisis de datos ($[^{18}\text{F}]$ compuesto)

35 Las regiones de interés (ROI) para el caudado, el putamen, el núcleo accumbens, el tálamo, el cerebelo, la corteza frontal, la corteza temporal y el cerebro completo se delinearon sobre imágenes IRM/TEP coregistradas usando el software PMOD (v3.2 PMOD Technologies Ltd. Zurich, Suiza). Se generaron las curvas de actividad-tiempo para estas regiones. La captación se expresó como % de ID (= radioactividad total en el cerebro (MBq)*100/radioactividad inyectada (MBq)) o % de SUV (= radioactividad en la región (MBq/cc)*100/(radioactividad inyectada (MBq)/peso corporal (g))). La fracción de metabolito en el plasma se midió mediante un análisis de radio-LC. Los resultados se muestran en las Figuras 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20.

40 La Fig. 13 muestra la captación en el cerebro completo de los Ejemplos 119 y 120 (% de ID, tres monos cynomolgus).

45 La Fig. 14 muestra la captación en el cerebro completo de los Ejemplos 119 y 120 (% de SUV, tres monos cynomolgus).

La Fig. 15 muestra la captación regional en el cerebro del Ejemplo 119 (% de SUV).

La Fig. 16 muestra la captación regional en el cerebro del Ejemplo 120 (% de SUV).

La Fig. 17 muestra el curso temporal de la unión específica al radioligando del Ejemplo 119.

La Fig. 18 muestra el curso temporal de la unión específica al radioligando del Ejemplo 120.

La Fig. 19 muestra el curso temporal de la proporción entre la región diana y la región de referencia (Ejemplo 119).

La Fig. 20 muestra el curso temporal de la proporción entre la región diana y la región de referencia (Ejemplo 120).

La captación del Ejemplo 119 del cerebro completo alcanzó un pico a los 2,5 min. La captación en el pico fue del 5,2-5,7 % de ID. A continuación, la captación disminuyó a la mitad a los 23 min. Para la captación regional en el cerebro del Ejemplo 119, todas las regiones alcanzaron el pico durante las mediciones TEP. El putamen mostró la captación más alta, seguido del caudate, el núcleo accumbens y el tálamo. La captación más baja fue en el cerebelo, la corteza frontal y la corteza temporal. La unión específica del Ejemplo 119 en el putamen, que era la captación del putamen menos el cerebelo, tuvo un pico a los 18,5-29 min. La proporción de unión específica entre la captación del Ejemplo 119 en la región diana y la captación en el cerebelo aumentó hasta aproximadamente 3,0-3,9 durante los 47-65 min de mediciones TEP.

La captación del Ejemplo 120 del cerebro completo alcanzó un pico a los 2,5-4,5 min. La captación en el pico fue del 3,6 % de ID. A continuación, la captación disminuyó a la mitad a los 23-35 min. Para la captación regional en el cerebro del Ejemplo 120, todas las regiones alcanzaron el pico durante las mediciones TEP. El putamen mostró la captación más alta, seguido del caudate, el núcleo accumbens y el tálamo. La captación más baja fue en el cerebelo, la corteza frontal y la corteza temporal. La unión específica del Ejemplo 120 en el putamen, que era la captación del putamen menos el cerebelo, tuvo un pico a los 35-41 min. La proporción de unión específica entre la captación del Ejemplo 120 en la región diana y la captación en el cerebelo aumentó hasta aproximadamente 1,5-1,9 durante los 65-75 min de mediciones TEP.

Ejemplo experimental 4

Inhibición de la enzima PDE10A

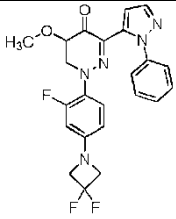
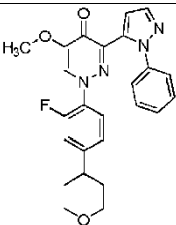
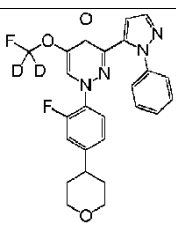
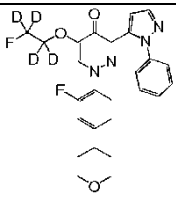
La enzima PDE10A humana se generó a partir de células Sf9 o COS-7 transfectadas con el gen en su longitud total. La enzima clonada se extrajo de los pellets de células homogeneizadas. La enzima extraída de células sf9 se purificó parcialmente usando una columna de afinidad marcada con His. La enzima se almacenó a -70 °C hasta su uso. La actividad PDE se midió usando un ensayo SPA (análisis de centelleo por proximidad) (GE Healthcare). Para evaluar la capacidad inhibidora, se incubaron 10 µL de compuestos diluidos en serie con 20 µL de enzima PDE en tampón de ensayo (HEPES-NaOH 50 mM, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, BSA al 0,1 % (pH 7,4)) durante 30 min a temperatura ambiente. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 1 %, ya que los compuestos se probaron por duplicado en placas de zona media de 96 pocillos (Corning). Para iniciar la reacción, se añadieron 10 µL de sustrato [³H] cGMP (25 o 50 nM; encerrados en kits para SPA de GE Healthcare o adquiridos en PerkinElmer, respectivamente) para alcanzar un volumen de ensayo final de 40 µL. Tras 60 min de incubación a temperatura ambiente, se añadieron perlas SPA de itrio que contenían sulfato de zinc (20 µL a 6 mg/mL) para finalizar la reacción de la PDE. Tras haber asentado durante 60 min, las placas de ensayo se contaron en un contador de centelleo (PerkinElmer) para permitir el cálculo de la velocidad de inhibición. Los valores IC₅₀ se calcularon tomando como referencia los pocillos de control al 0 % con DMSO y los pocillos de control al 100 % sin enzima. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Ejemplo experimental 5

Inhibición de las enzimas de la familia PDE (ensayo de selectividad)

Las enzimas PDE1A, 3A, 4D2, 5A1, 7B, 8A1, 9A2 y 11A4 humanas se adquirieron en BPS Bioscience. La enzima PDE6AB humana se adquirió en Scottish Biomedical. La enzima PDE2A3 humana se generó a partir de Sf9 transfectadas con el gen en su longitud total en nuestras propias instalaciones. Las actividades PDE se midieron usando un ensayo SPA (análisis de centelleo por proximidad) (PerkinElmer). Para evaluar la capacidad inhibidora, se incubaron 10 µL de compuestos diluidos en serie con 20 µL de enzima PDE en tampón de ensayo (HEPES-NaOH 50 mM, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, BSA al 0,1 % (pH 7,4)) durante 30 min a temperatura ambiente. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 1 %, ya que los compuestos se probaron por duplicado en placas de zona media de 96 pocillos (Corning). Para iniciar la reacción, se añadieron 10 µL de sustrato [³H] cGMP (PerkinElmer) para la PDE1A, 2A3, 5A1, 6AB, 9A2 y 11A4 o [³H] cAMP (PerkinElmer) para las PDE3A, 4D2, 7B y 8A1 para alcanzar un volumen de ensayo final de 40 µL. Tras 60 min de incubación a temperatura ambiente, se añadieron perlas SPA de itrio que contenían sulfato de zinc (20 µL a 6 mg/mL) para finalizar la reacción de la PDE. Tras haber asentado durante 60 min, las placas de ensayo se contaron en un contador de centelleo (PerkinElmer) para permitir el cálculo de la velocidad de inhibición. Los valores IC₅₀ se calcularon tomando como referencia los pocillos de control al 0 % con DMSO y los pocillos de control al 100 % sin enzima. La selectividad se definió como la proporción de IC₅₀ para cada PDE diferente de la PDE10A a IC₅₀ para la PDE10A. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

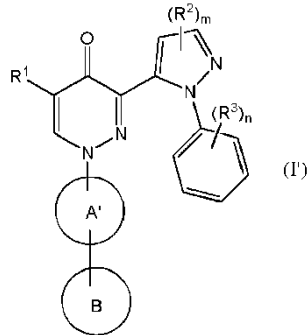
Estructura	Nombre	IC ₅₀ (nM) de la enzima PDE10A	Selectividad sobre otras PDE
	1-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-fluorofenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona	< 1	> 1000 veces
Ej. de ref. 18			
	1-[2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]-5-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona	< 1	> 1000 veces
Ej. de ref. 16			
	5-(fluoro-metiloxi-d ₂)-1-(2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona	< 10	> 1000 veces
Ej. de ref. 122			
	5-(2-fluoro-ethoxy-d ₄)-1-(2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-one	< 10	> 100 veces
Ej. de ref. 123			

Aplicabilidad industrial

5 Los compuestos radiomarcados de la presente invención son útiles como radiotrazadores para imagenología cuantitativa de la PDE10A en mamíferos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (I):



donde:

- 5 el anillo A' es
- (i) un benceno,
 - (ii) una piperidina o
 - (iii) una tetrahidropiridina que pueden estar sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de
- 10 (1) un átomo de halógeno y
- (2) un grupo alcoxi C₁₋₄;
- el anillo B se selecciona del grupo que consiste en
- (1) cicloalquilo C₃₋₁₂,
 - (2) dihidropiraniolo,
 - (3) tetrahidropiraniolo,
- 15 (4) azetidino,
 - (5) pirrolidino,
 - (6) piperidino,
 - (7) imidazolilo,
 - (8) isoxazolilo,

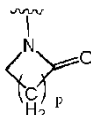
20 (9) pirazolilo,
 - (10) dihidropirazolilo,
 - (11) piridilo,
 - (12) pirrolilo,
 - (13) dihidropirrolilo,

25 (14) fenilo,
 - (15) morfolinilo,
 - (16) tiazolilo,
 - (17) oxazolidinilo,
 - (18) imidazolidinilo,

30 (19) oxaazabicyclooctilo y

(20) oxazepanilo,

que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido por halógeno, siempre y cuando un grupo representado por la fórmula



5

donde p es de 1 a 4, que puede estar opcionalmente sustituido, esté excluido;

R¹ es un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C₁₋₄, un átomo de halógeno y un grupo cicloalquilo C₃₋₇, donde el alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido está radiomarcado con ¹¹C o ¹⁸F;

10 R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido o un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede estar sustituido;

R³ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido o un grupo alcoxi C₁₋₁₀ que puede estar sustituido;

m es 0 o 1 y

15 n es de 0 a 3;

siempre y cuando la 1-[4-(3,5-dimetilsoxazol-4-il)-2-fluorofenil]-5-¹¹C-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona y la 1-(2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil)-5-¹¹C-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-piridazin-4(1H)-ona

estén excluidas;

o una sal del mismo.

20 2. Compuesto o sal según la reivindicación 1, donde el anillo A' es

(i) un benceno que está sustituido por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno y

(2) un grupo alcoxi C₁₋₄,

(ii) una piperidina o

25 (iii) una tetrahidropiridina;

el anillo B se selecciona del grupo que consiste en

(1) tetrahidropirano y

(2) azetidino,

30 que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo oxo;

R¹ es un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₄ y un grupo cicloalquilo C₃₋₇, donde el alcoxi C₁₋₄ está radiomarcado con ¹¹C o ¹⁸F;

R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido por halógeno o un grupo arilo C₆₋₁₄;

R³ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ o un grupo alcoxi C₁₋₁₀;

35 m es de 0 a 1 y

n es 0 o 1.

3. Compuesto o sal según la reivindicación 1, donde

el anillo A' es

- (i) un benceno que está sustituido por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de
- (1) un átomo de halógeno y
- (2) un grupo alcoxi C₁₋₄,
- (ii) una piperidina o
- 5 (iii) una tetrahidropiridina;
- el anillo B se selecciona del grupo que consiste en
- (1) tetrahidropirano y
- (2) azetidino,
- 10 que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo oxo;
- R¹ es ¹¹CH₃O-, ¹⁸FCH₂O-, ¹⁸FCD₂O-, ¹⁸FCH₂CH₂O- o ¹⁸FCD₂CD₂O-;
- R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido por halógeno o un grupo arilo C₆₋₁₄;
- R³ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ o un grupo alcoxi C₁₋₁₀;
- m es de 0 a 1 y
- 15 n es 0 o 1.
4. Compuesto o sal según la reivindicación 1, donde
- el anillo A' es
- (i) un benceno que está sustituido por de 1 a 4 átomos de halógeno;
- el anillo B se selecciona del grupo que consiste en
- 20 (1) tetrahidropirano y
- (2) azetidino,
- que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 átomos de halógeno;
- R¹ es un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₄ y un grupo cicloalquilo C₃₋₇, donde el alcoxi C₁₋₄ está radiomarcado con ¹¹C o ¹⁸F;
- 25 R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido por halógeno o un grupo arilo C₆₋₁₄;
- R³ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ o un grupo alcoxi C₁₋₁₀;
- m es de 0 a 1 y
- n es 0 o 1.
5. Compuesto o sal según la reivindicación 1, donde
- 30 el anillo A' es
- (i) un benceno que está sustituido por de 1 a 4 átomos de halógeno;
- el anillo B se selecciona del grupo que consiste en
- (1) tetrahidropirano y
- (2) azetidino,
- 35 que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 átomos de halógeno;
- R¹ es ¹¹CH₃O-, ¹⁸FCH₂O-, ¹⁸FCD₂O-, ¹⁸FCH₂CH₂O- o ¹⁸FCD₂CD₂O-;
- R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido por halógeno o un grupo arilo C₆₋₁₄;

R³ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ o un grupo alcoxi C₁₋₁₀;

m es de 0 a 1 y

n es 0 o 1.

6. Compuesto o sal según la reivindicación 1, donde

5 el anillo A' es

(i) un benceno que está sustituido por de 1 a 4 átomos de halógeno;

el anillo B se selecciona del grupo que consiste en

(1) tetrahidropirano y

(2) azetidino,

10 que pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 átomos de halógeno;

R¹ es ¹¹CH₃O-, ¹⁸FCH₂O-, ¹⁸FCD₂O-, ¹⁸FCH₂CH₂O- o ¹⁸FCD₂CD₂O-;

R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido por halógeno o un grupo arilo C₆₋₁₄;

R³ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ o un grupo alcoxi C₁₋₁₀;

m es de 0 a 1 y

15 n es 0 o 1.

7. Compuesto o sal según la reivindicación 1, donde tanto m como n son 0.

8. Compuesto o sal según la reivindicación 1, que es 1-[2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)fenil]-5-¹¹C-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona o una sal del mismo.

9. Compuesto o sal según la reivindicación 1, que es 1-[4-(3,3-difluoroazetidino-1-il)-2-fluorofenil]-5-¹¹C-metoxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona o una sal del mismo.

10. Compuesto o sal según la reivindicación 1, que es 5-([¹⁸F]fluoro-metiloxi-d₂)-1-(2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)fenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona o una sal del mismo.

11. Compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-(2-[¹⁸F]fluoro-etiloxi-d₄)-1-(2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)fenil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridazin-4(1H)-ona o una sal del mismo.

25 12. Compuesto o sal según la reivindicación 1, para uso en la imagenología cuantitativa de PDE10A en el cerebro de un mamífero.

13. Compuesto o sal según la reivindicación 1, para uso en la imagenología diagnóstica de un trastorno neurológico o psiquiátrico asociado a disfunción de PDE10A en un mamífero.

30 14. Compuesto o sal según la reivindicación 1, para uso en la imagenología diagnóstica de un trastorno neurológico o psiquiátrico asociado a hipofunción estriatal o disfunción de los ganglios basales en un mamífero.

15. Método de cuantificación de PDE10A en tejido de mamífero, que comprende poner en contacto tal tejido de mamífero en el que se desea la cuantificación con una cantidad efectiva del compuesto o la sal según la reivindicación 1 y detectar o cuantificar la PDE10A usando tomografía de emisión de positrones.

35 16. Composición estéril que comprende un compuesto o una sal según la reivindicación 1 disuelto en solución salina.

17. Uso de un compuesto o una sal según la reivindicación 1 para imagenología de un tejido, células in vitro.

18. Compuesto o sal según la reivindicación 1 para uso en imagenología de un tejido, células o un huésped con un sistema de imagenología TEP.

19. Compuesto o sal según la reivindicación 1 para uso en la imagenología cuantitativa de PDE10A.

40

FIG. 1

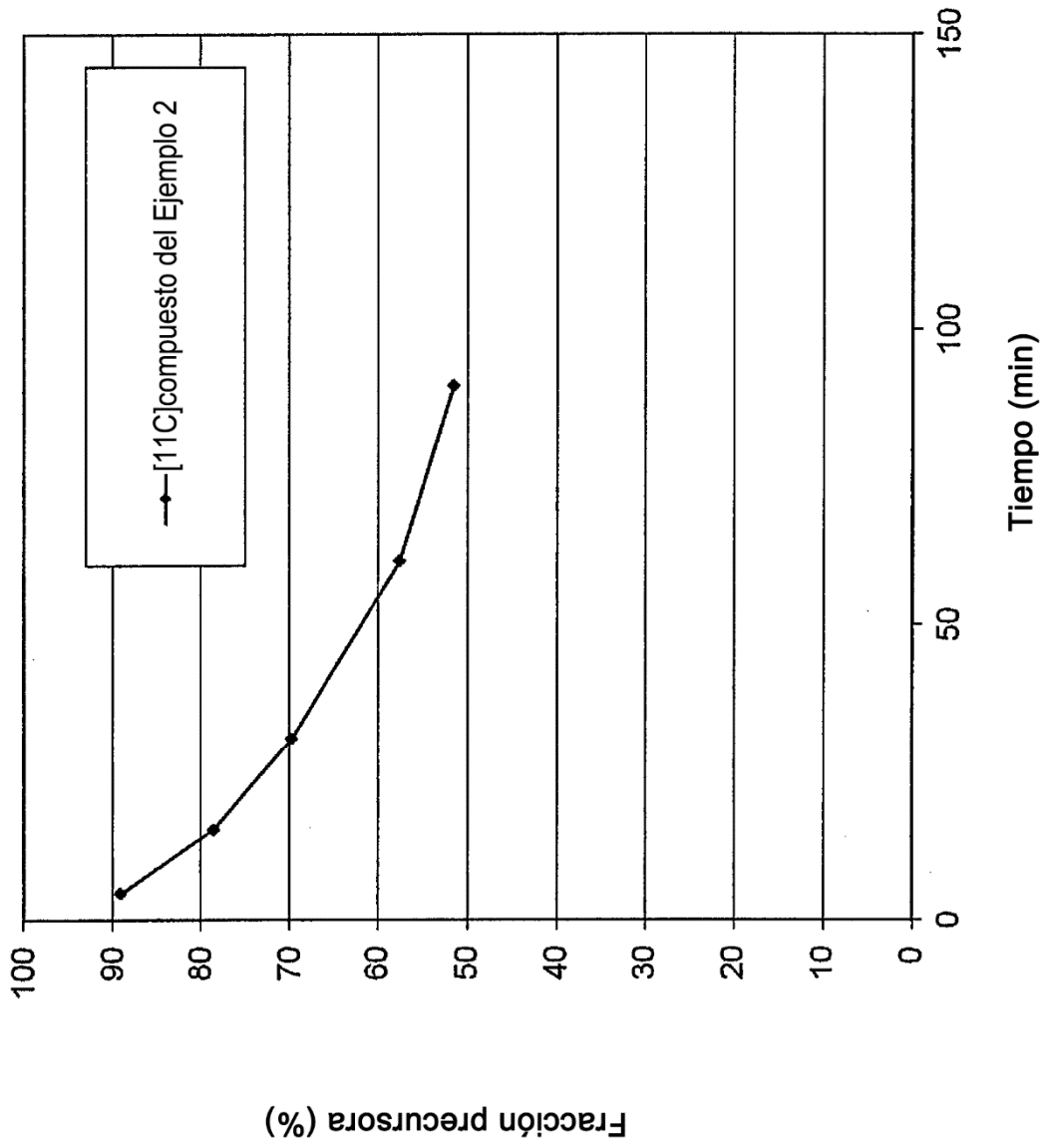


FIG. 2

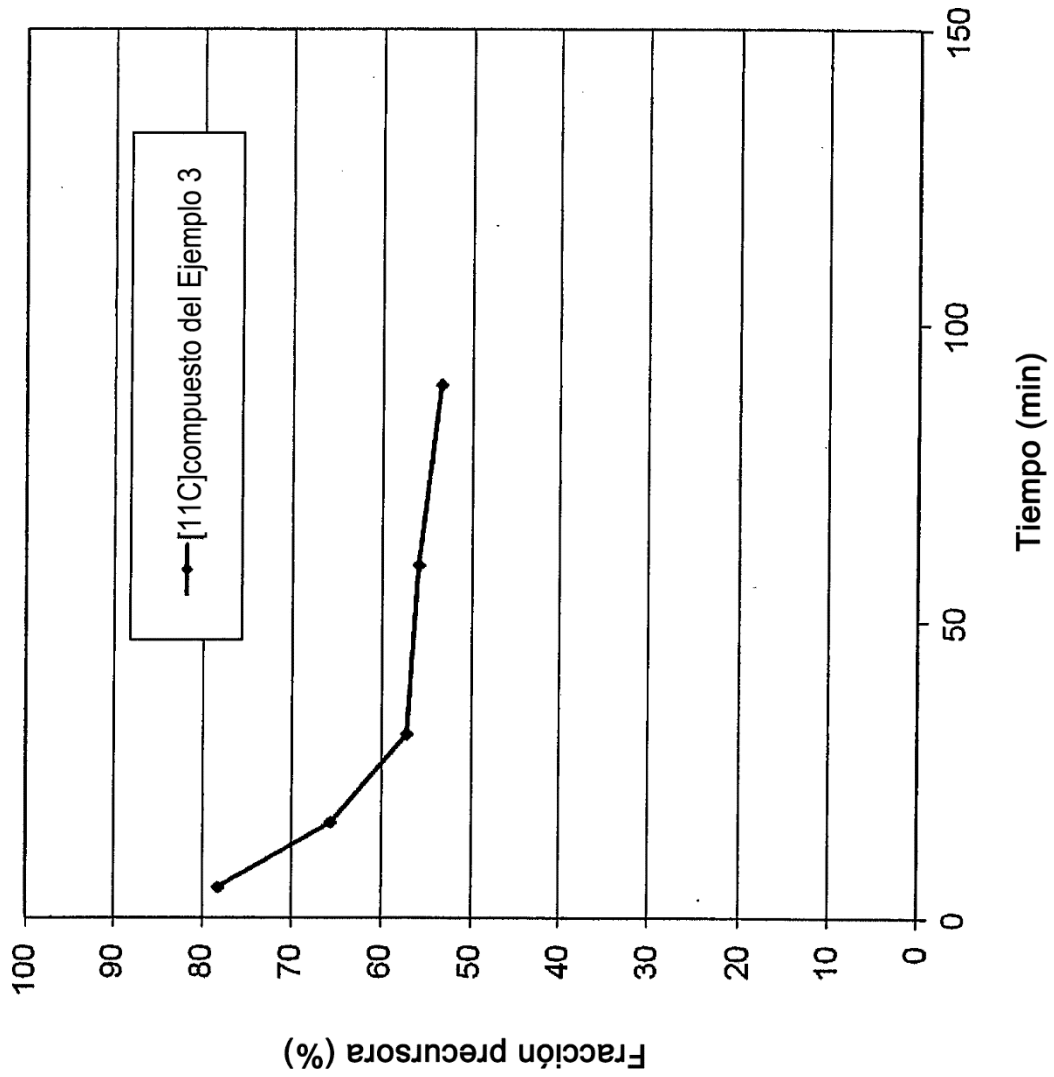


FIG. 3

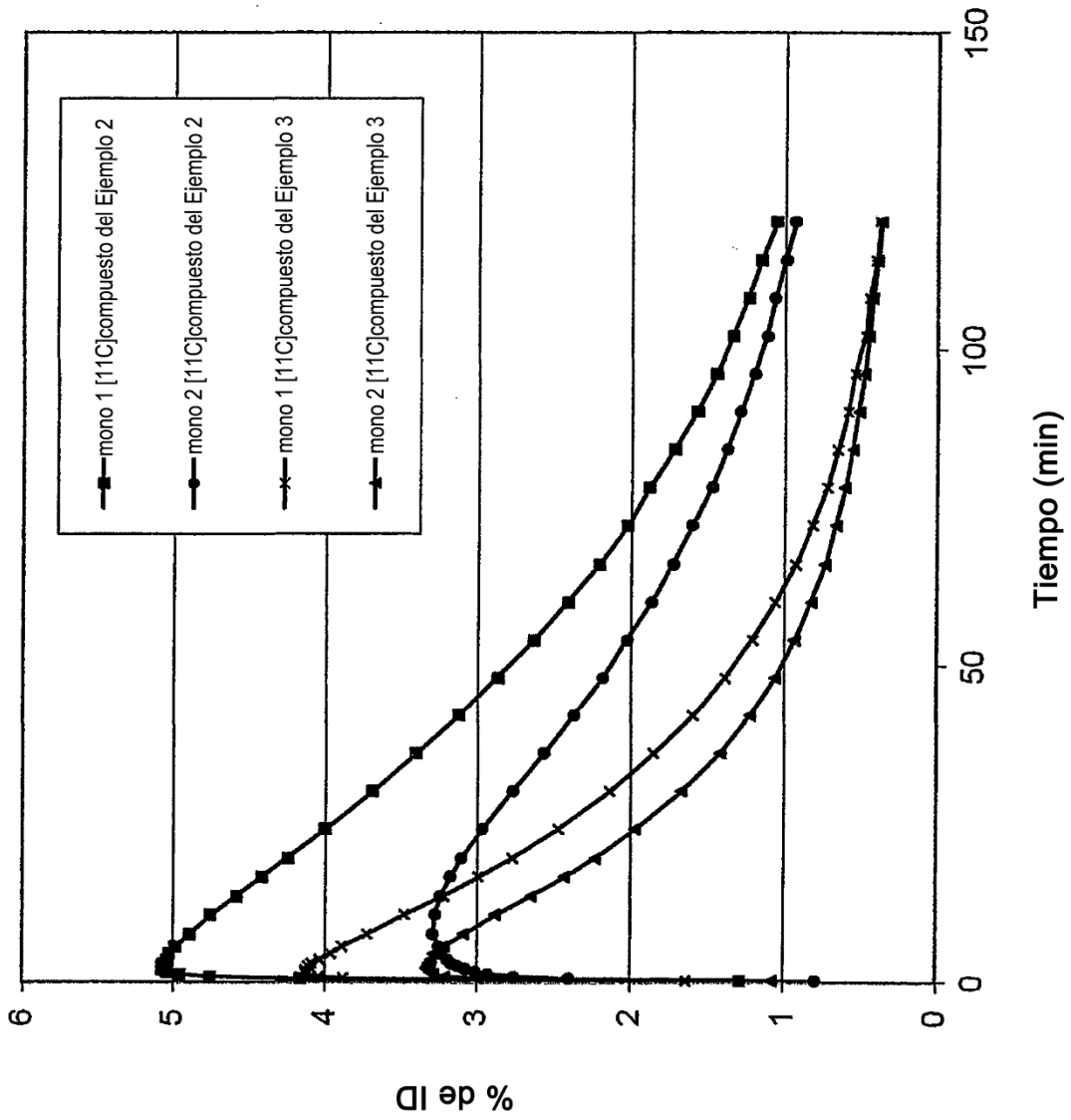


FIG. 4

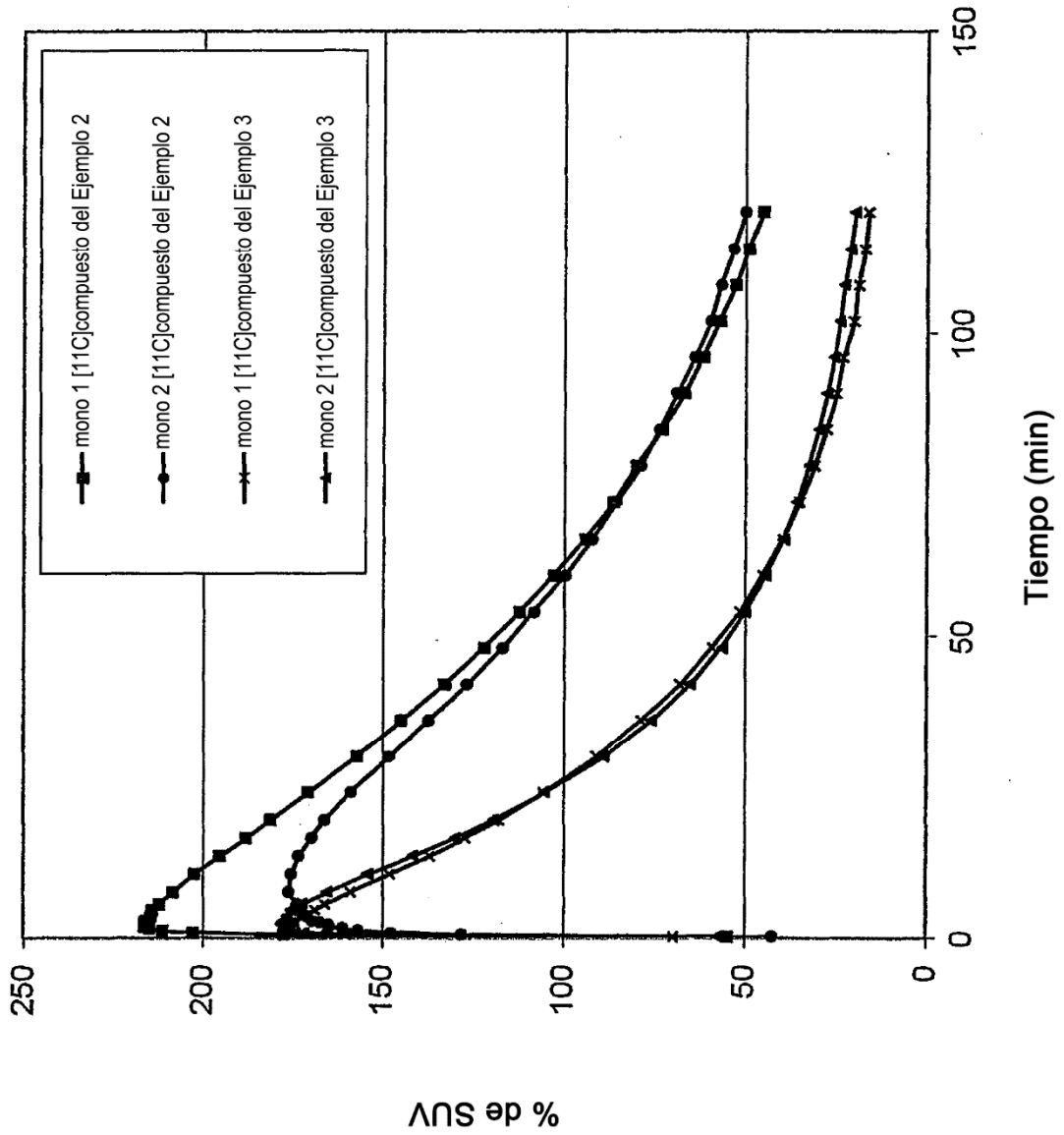


FIG. 5

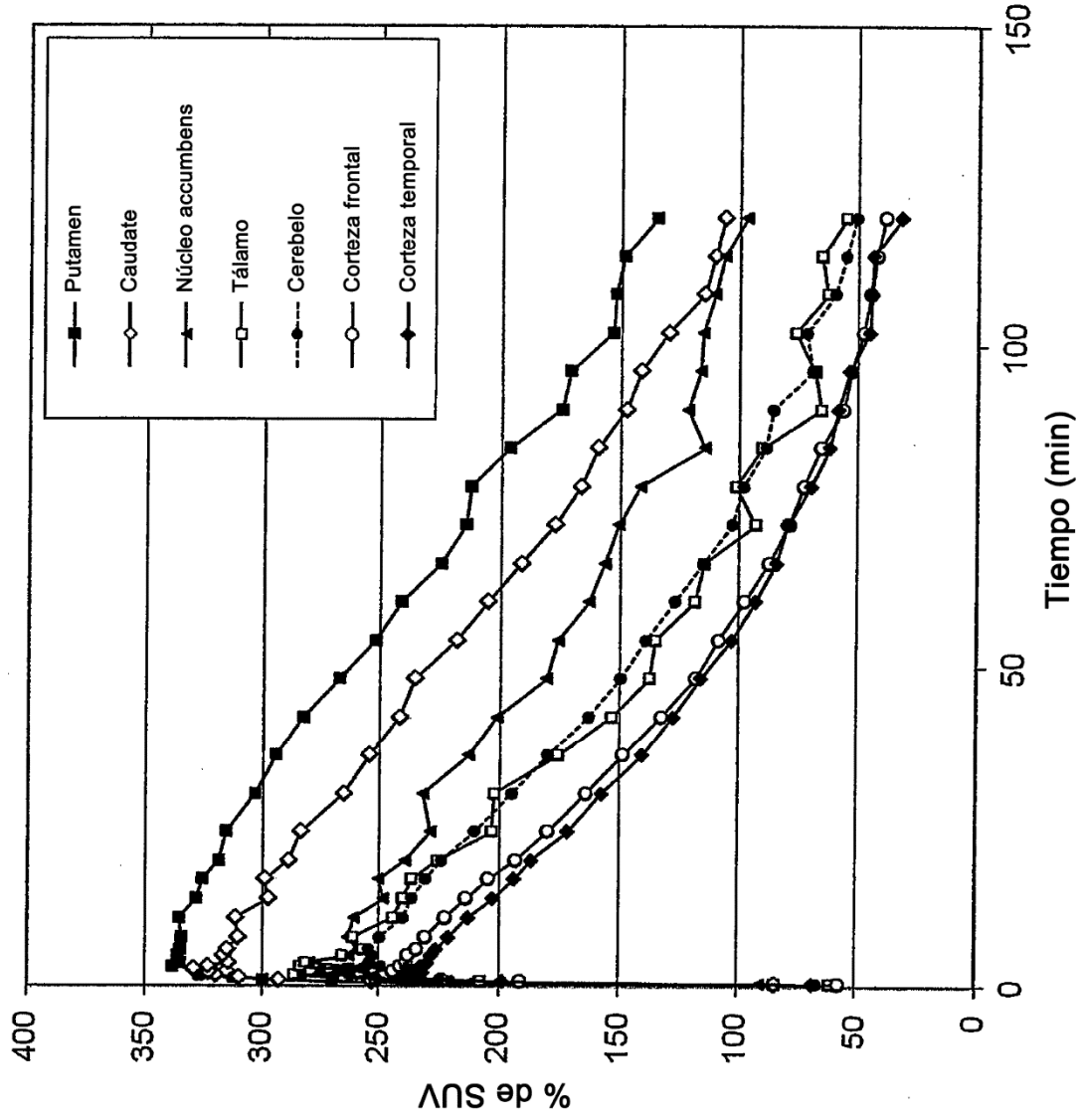


FIG. 6

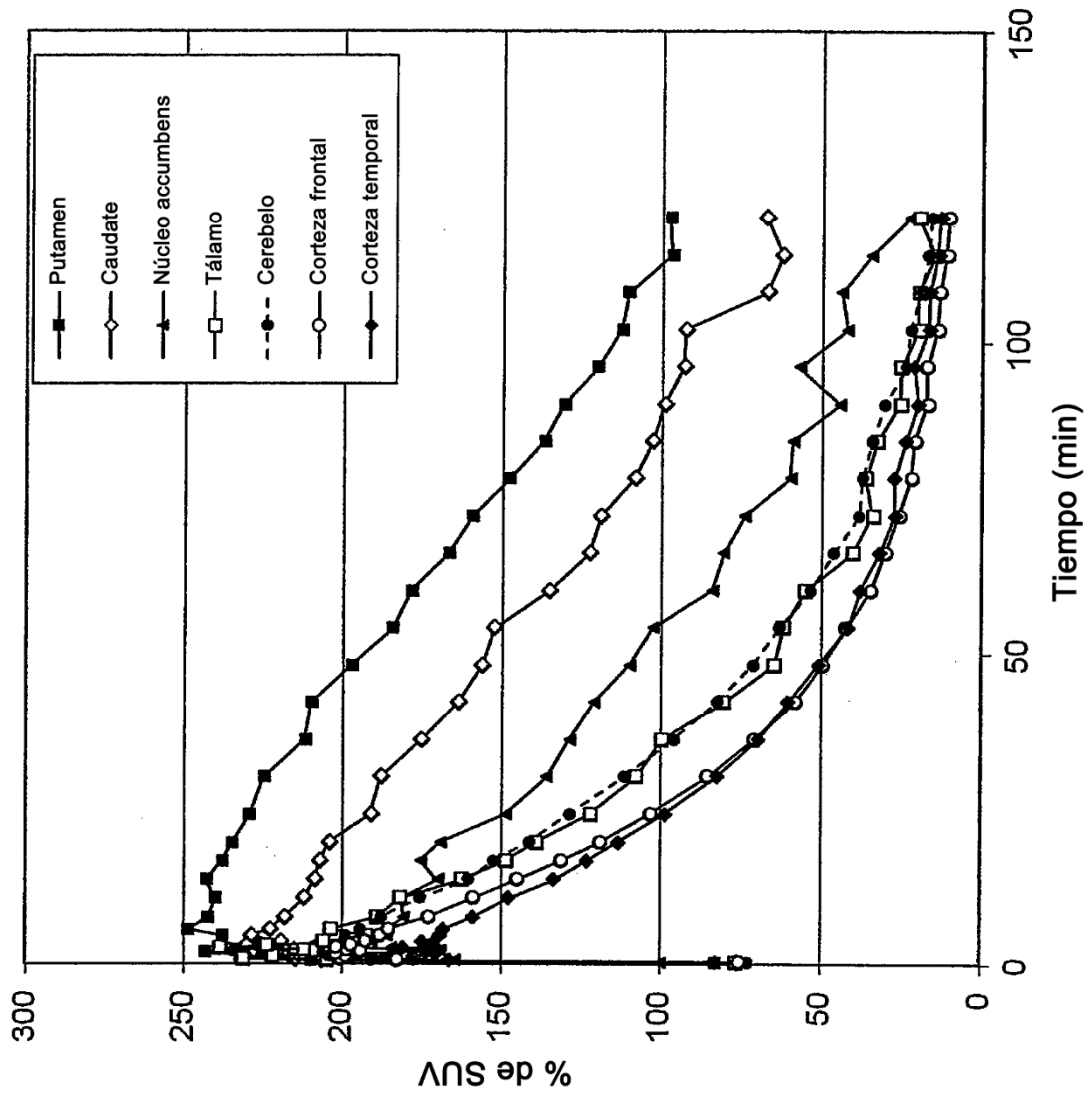


FIG. 7

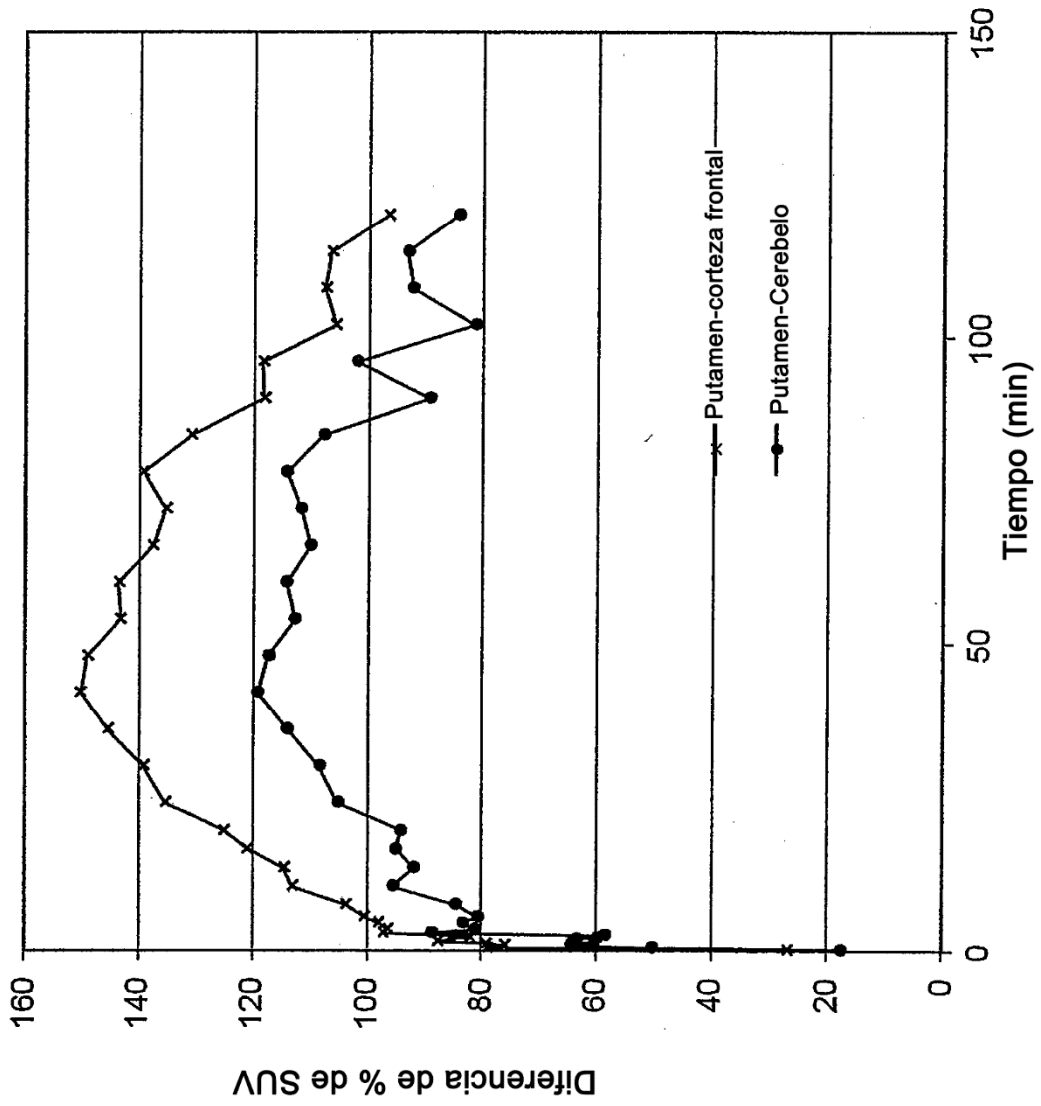


FIG. 8

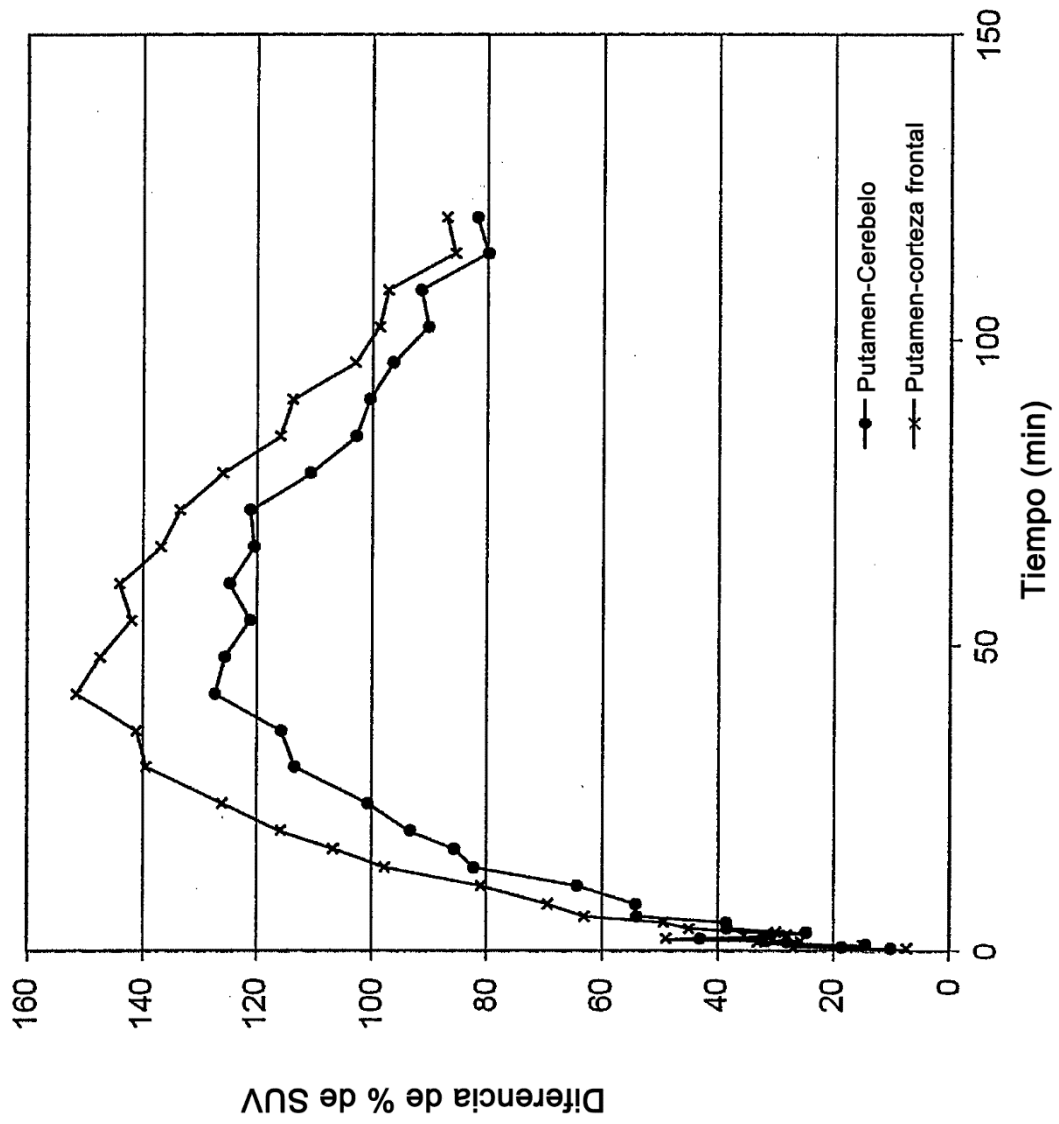


FIG. 9

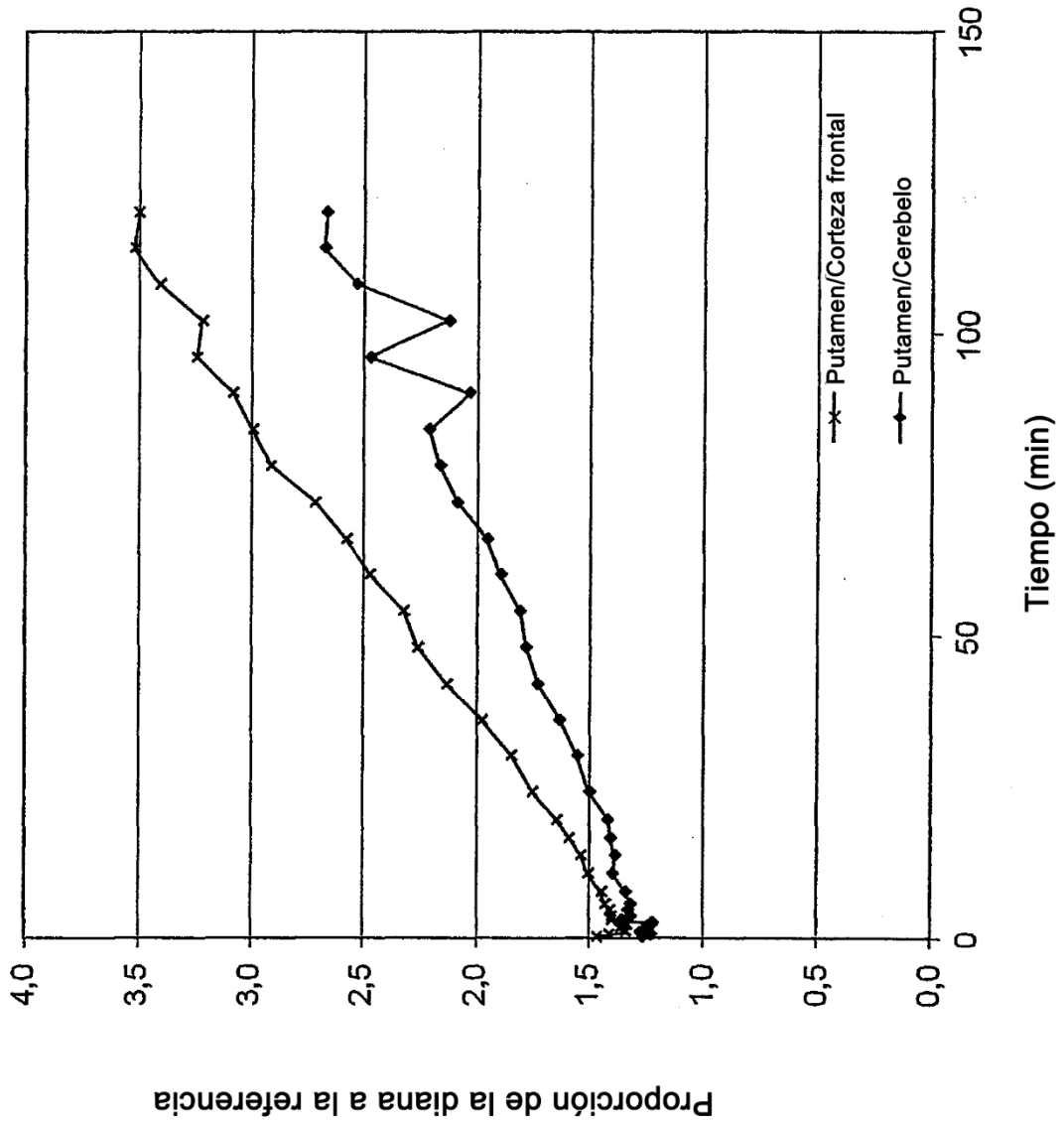


FIG. 10

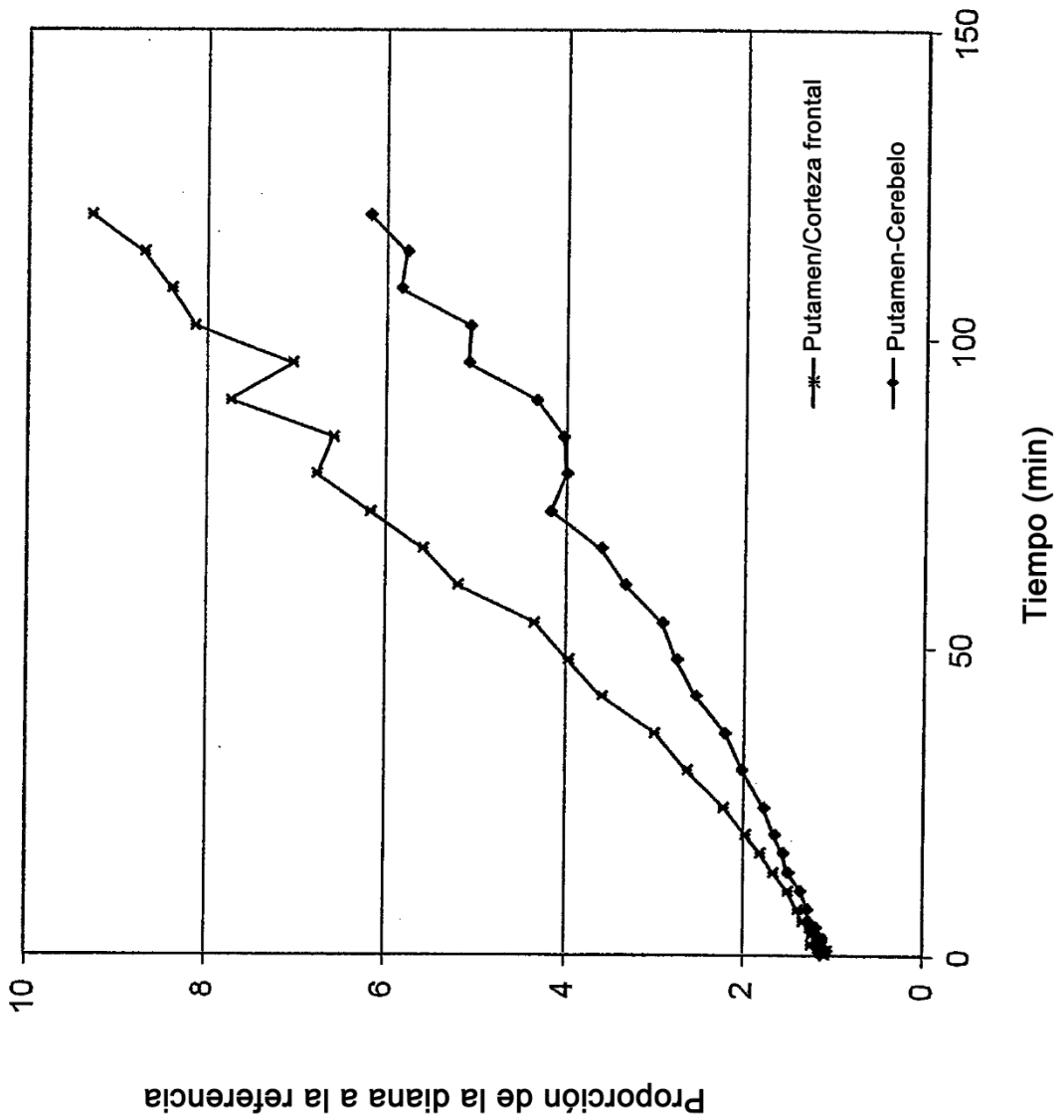


FIG. 11

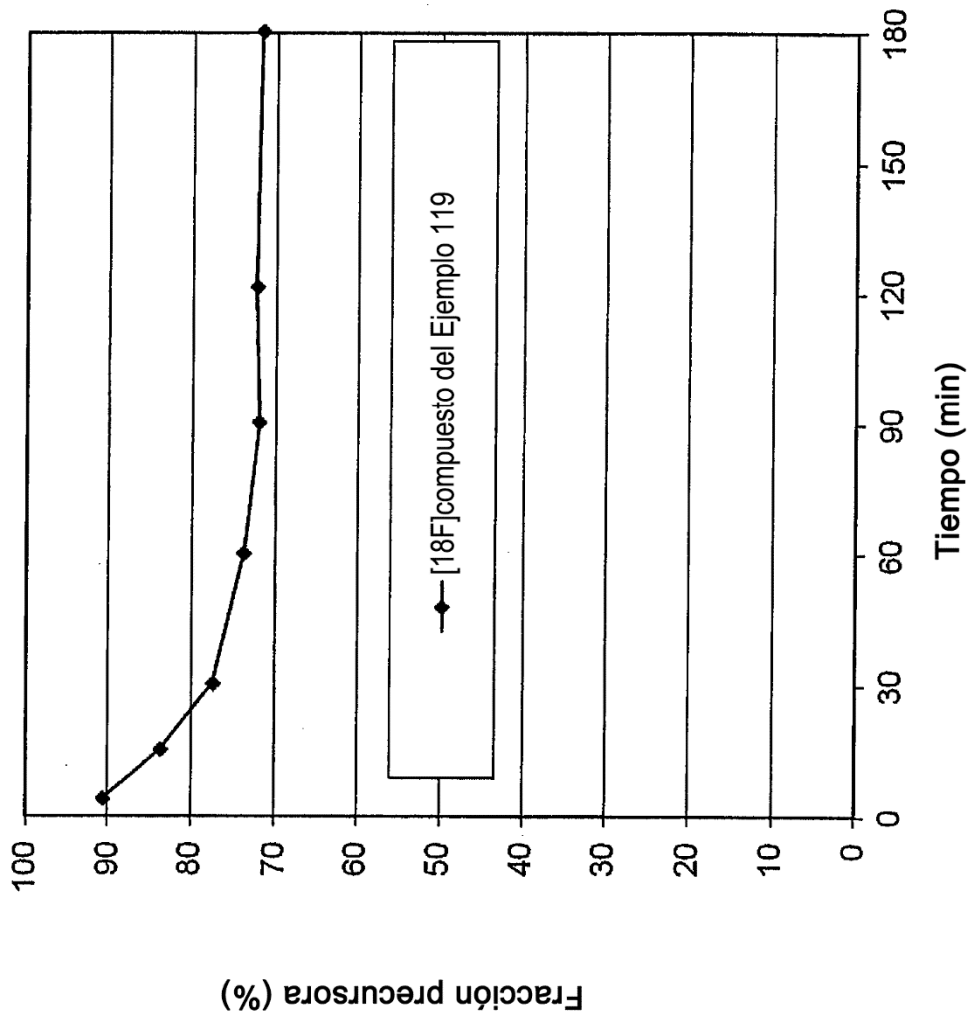


FIG. 12

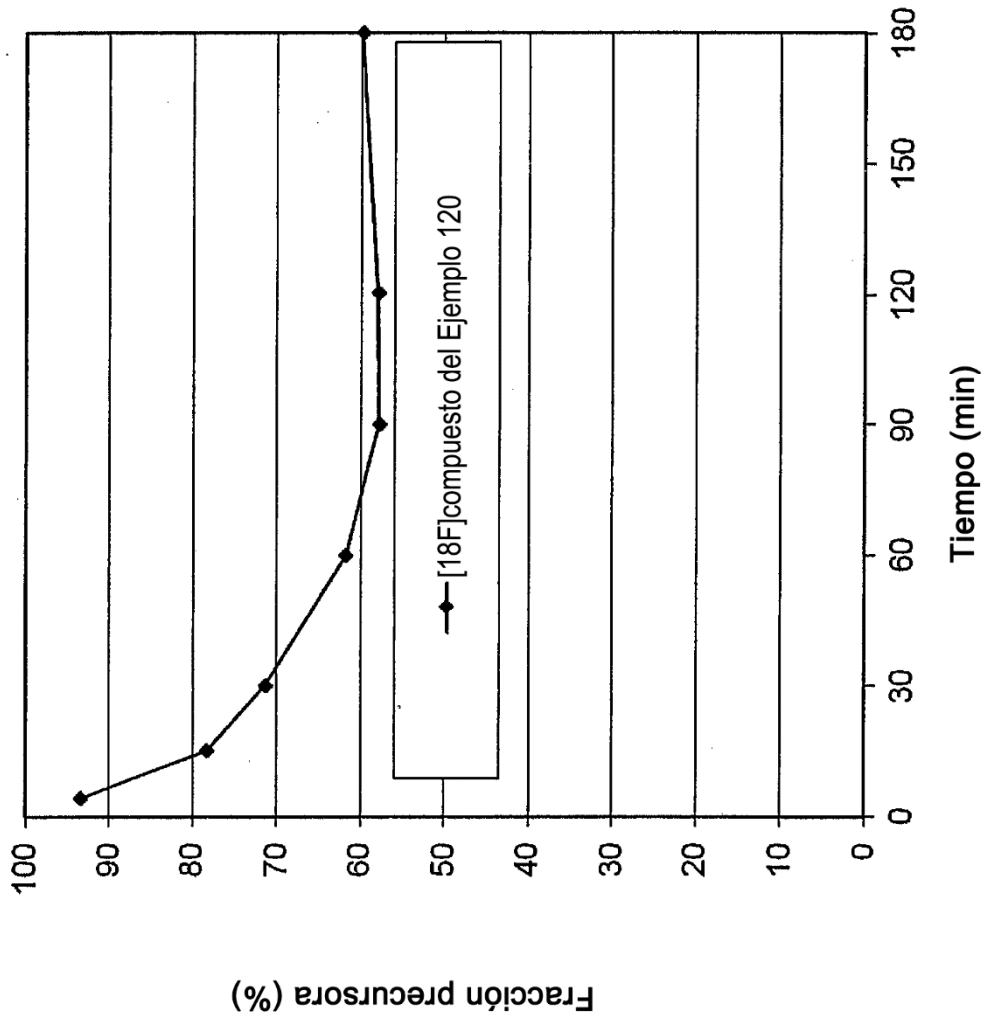


FIG. 13

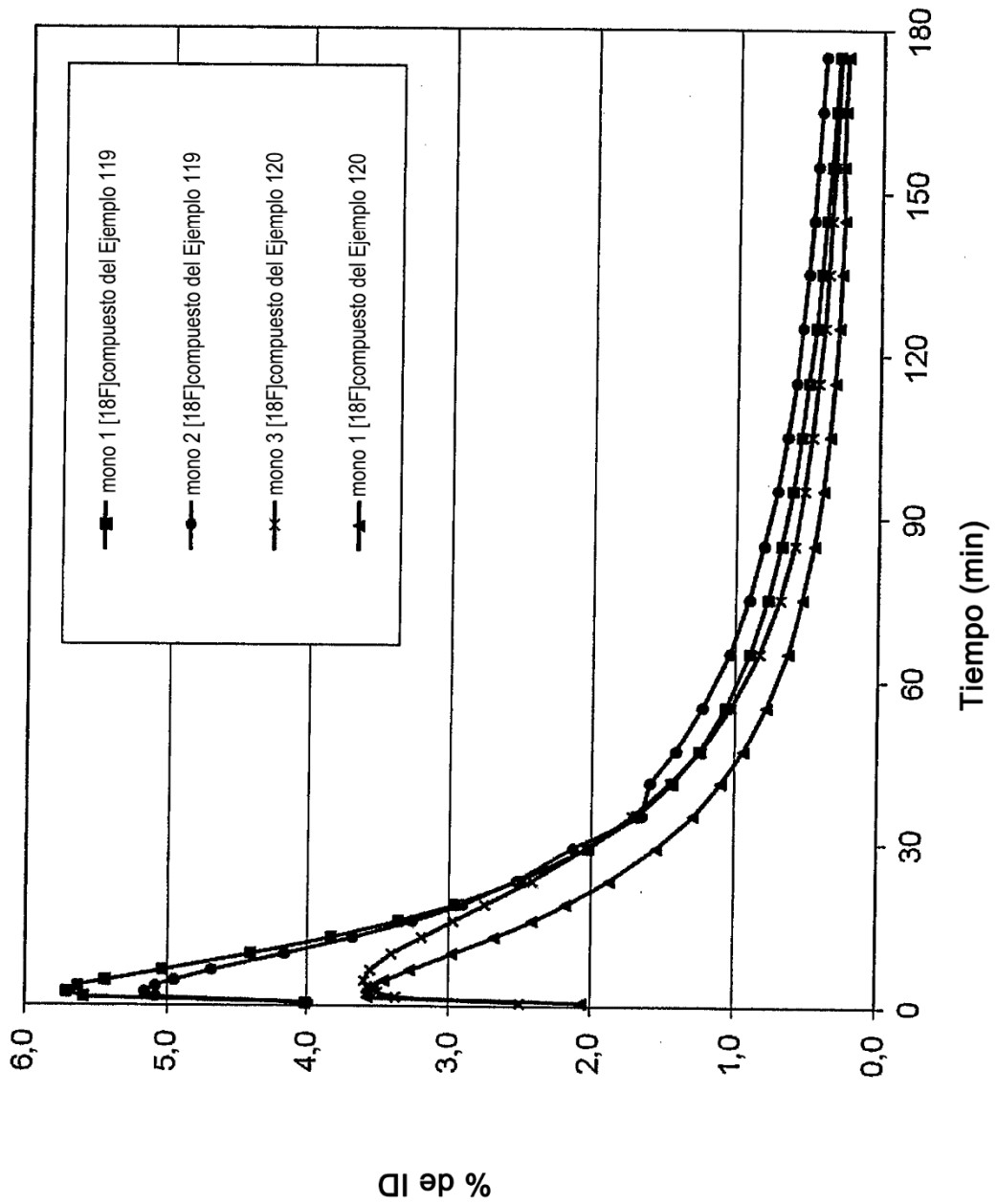


FIG. 14

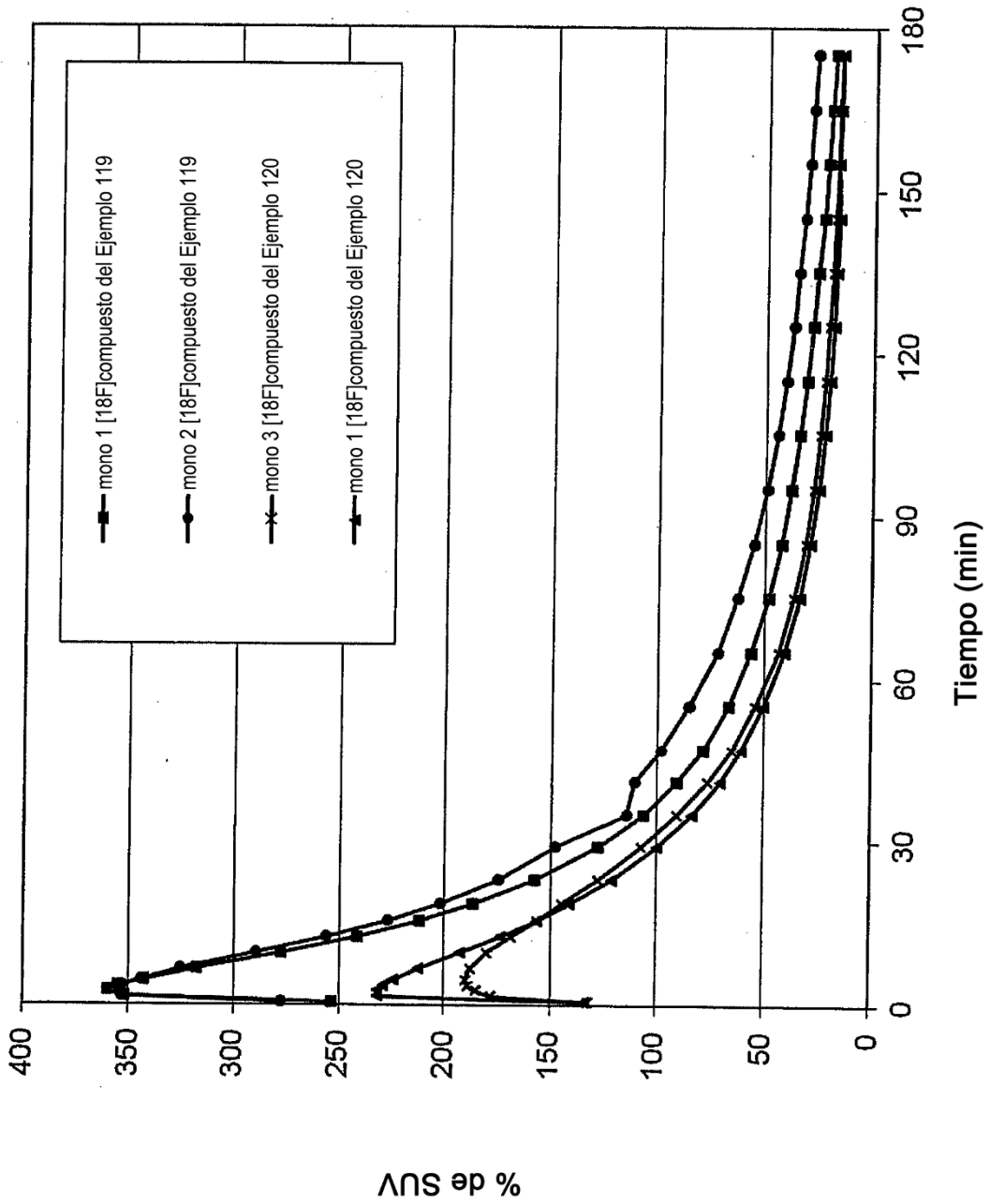


FIG. 15

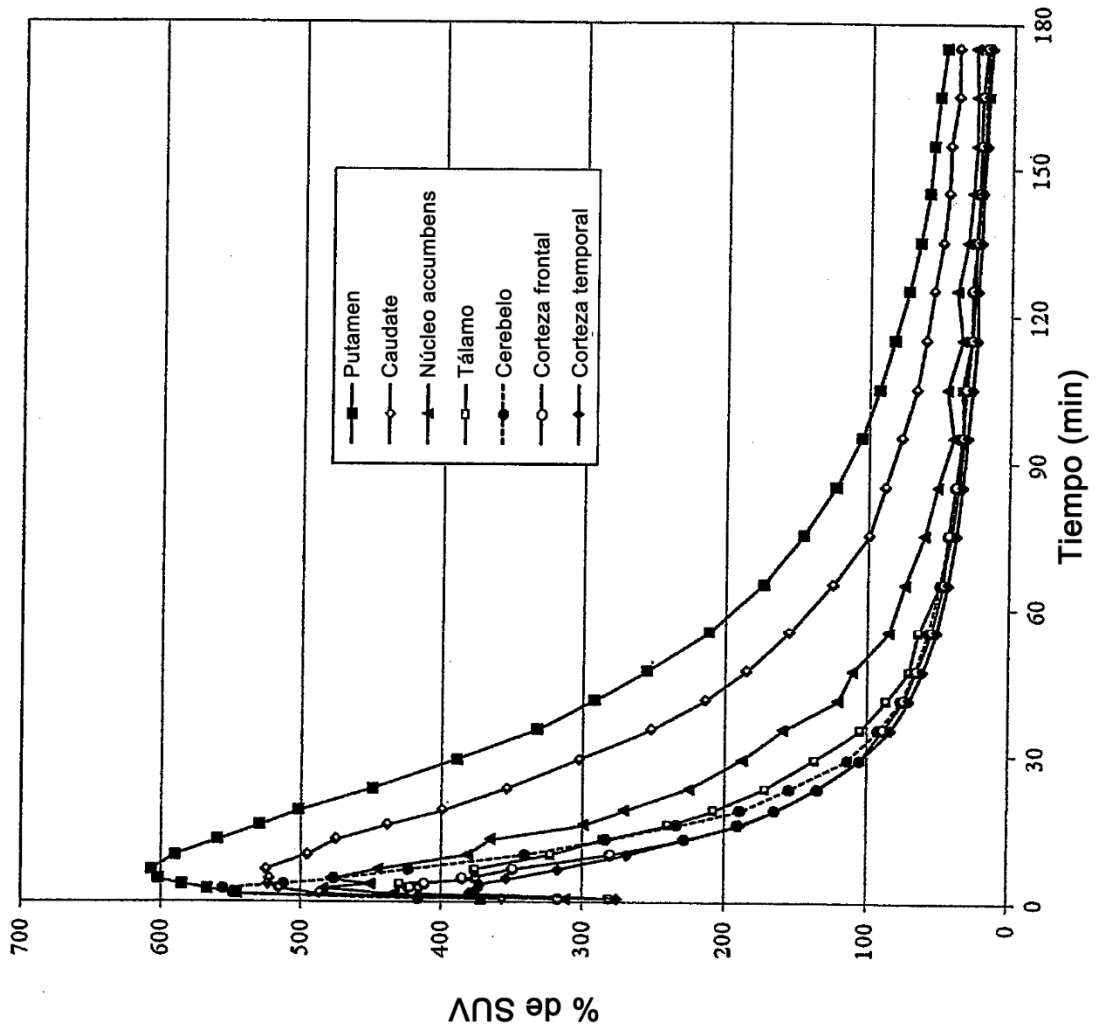


FIG. 16

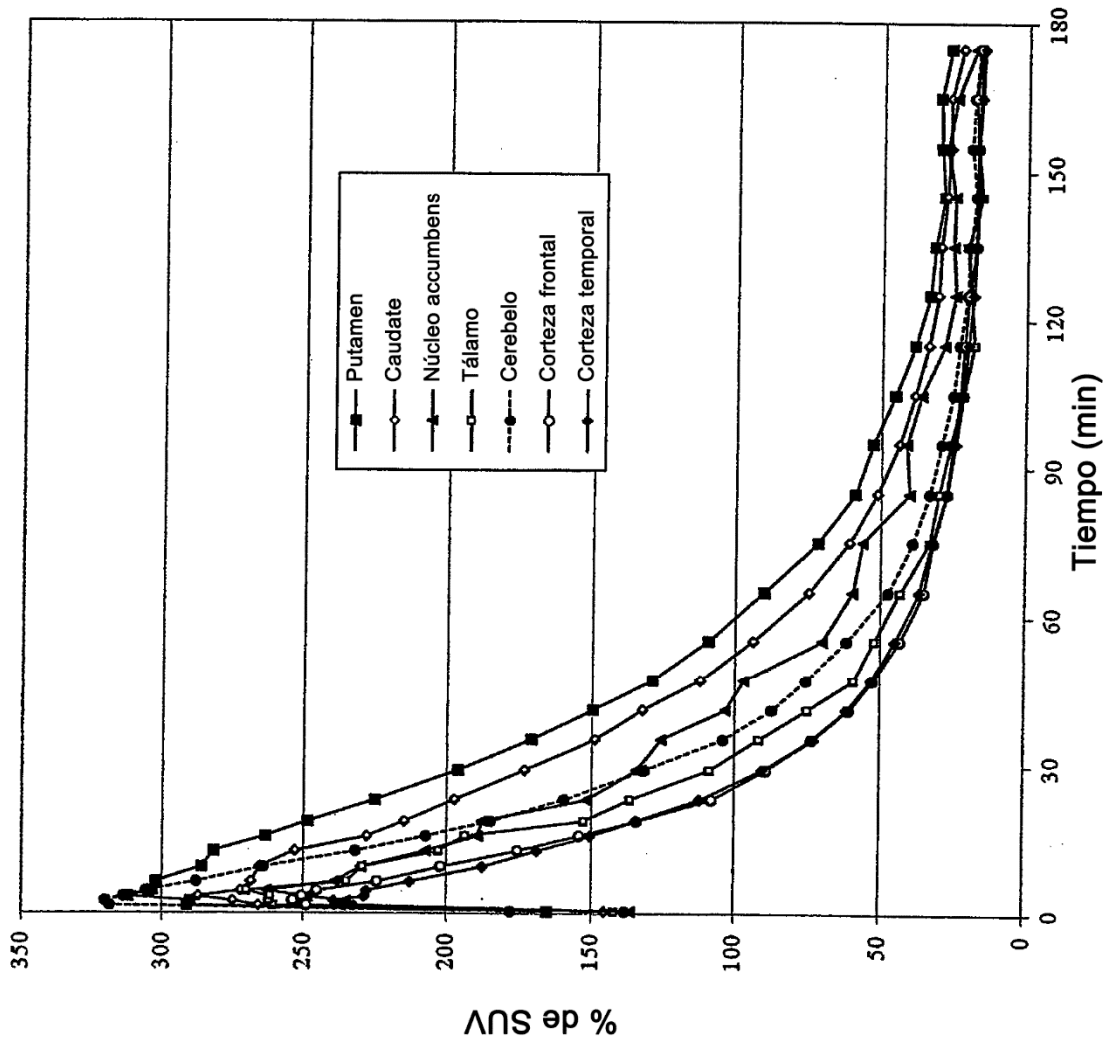


FIG. 17

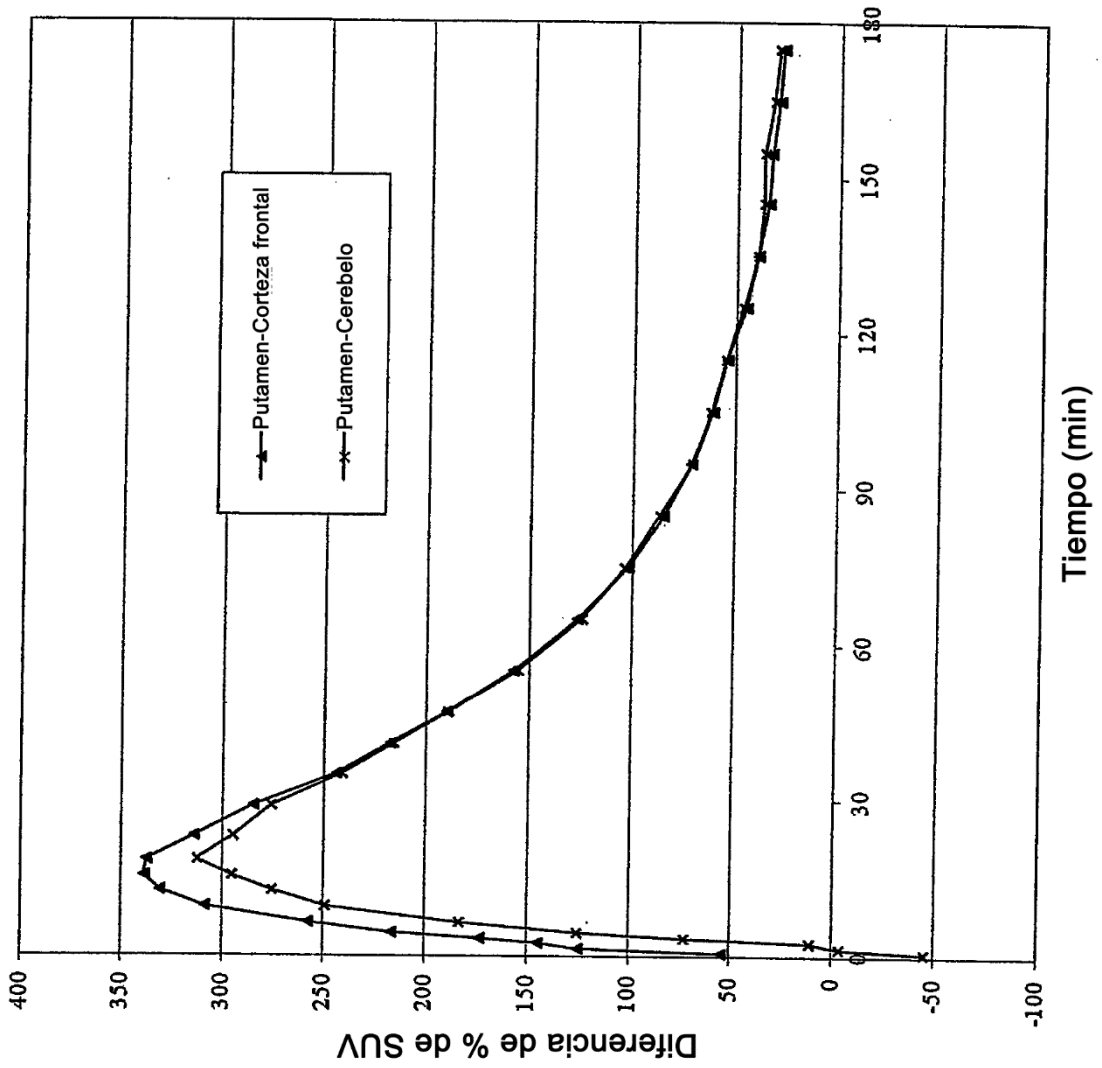


FIG. 18

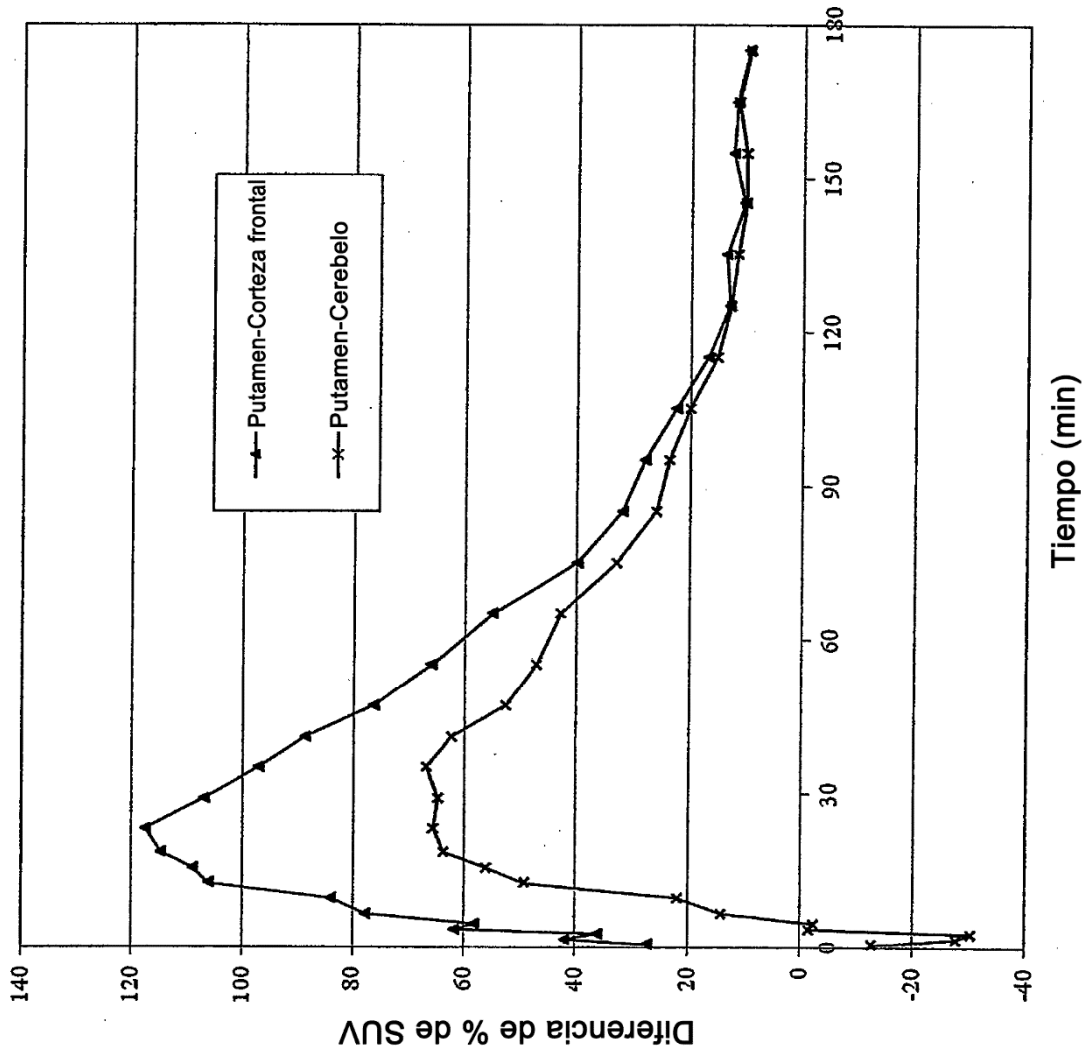


FIG. 19

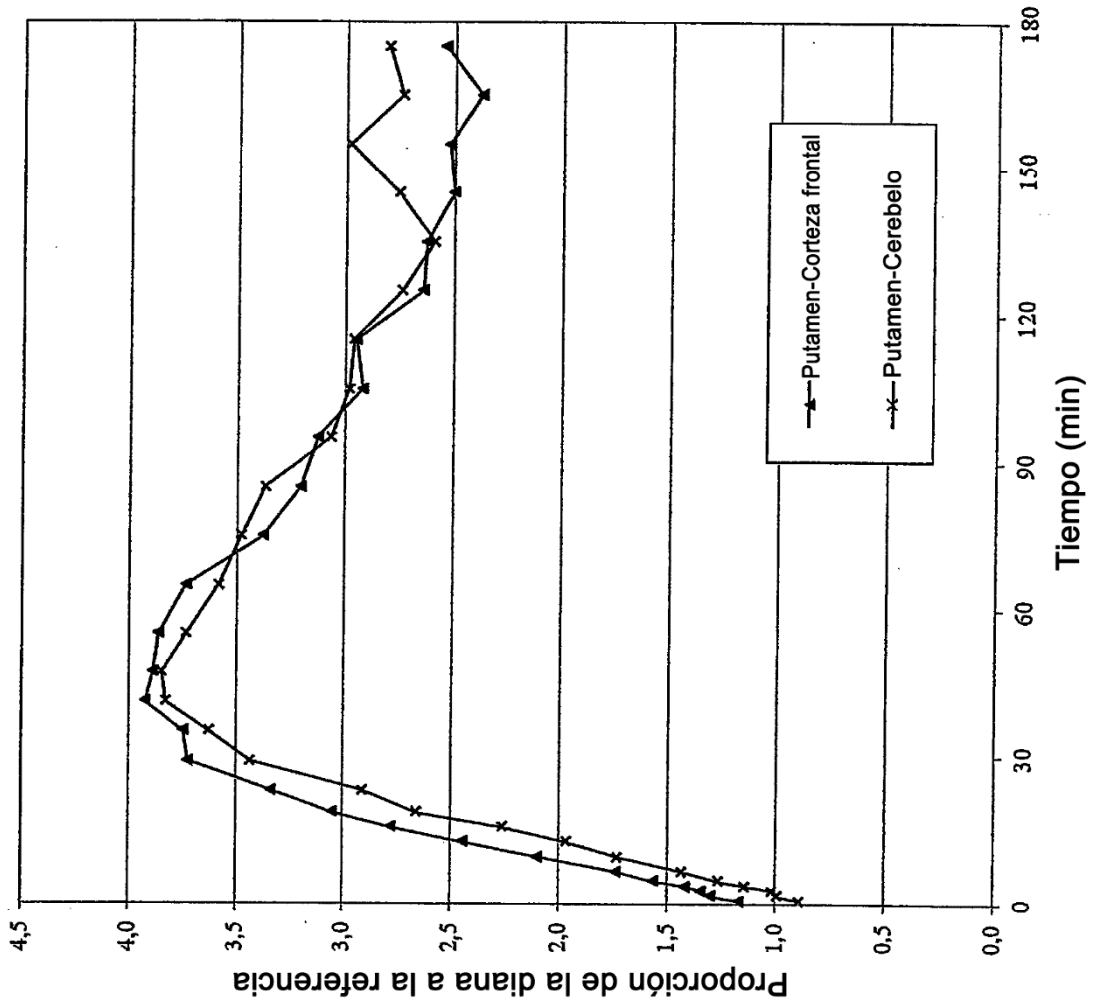


FIG. 20

