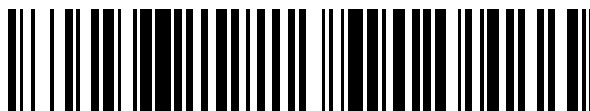


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 781**

51 Int. Cl.:

C07D 237/14	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	C07D 491/10	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 403/10	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 403/14	(2006.01)		
C07D 405/10	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 471/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2007 PCT/GB2007/050295**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2007 WO07138351**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2007 E 07733716 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 2029551**

54 Título: **Derivados de piridinona y de piridazinona como inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP)**

30 Prioridad:

31.05.2006 GB 0610680

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.03.2019

73 Titular/es:

**MSD ITALIA S.R.L. (100.0%)
Via Vitorchiano, 151
00189 Rome, IT**

72 Inventor/es:

**JONES, PHILIP;
KINZEL, OLAF;
PESCATORE, GIOVANNA;
LLAUGER BUFI, LAURA;
SCHULTZ-FADEMRECHT, CARSTEN y
FERRIGNO, FEDERICA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 702 781 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridinona y de piridazinona como inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP)

5 La presente invención se refiere a derivados de piridinona y de piridazinona que son inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), anteriormente conocida como poli{ADP- ribosa} sintasa y poli(ADP-ribosil) transferasa. Los compuestos de la presente invención son útiles como monoterapias en tumores con defectos específicos en las vías de reparación del ADN y como potenciadores de ciertos agentes que dañan el ADN tales como agentes antineoplásicos y radioterapia. Además, los compuestos de la presente invención son útiles para reducir la necrosis celular (en la ictus y el infarto de miocardio), regular negativamente la inflamación y las lesiones tisulares, tratar infecciones retroviricas y proteger contra la toxicidad de la quimioterapia.

15 La poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) constituye una superfamilia de dieciocho proteínas que contienen dominios catalíticos PARP (*Bioessays* (2004) 26:1148). Estas proteínas incluyen PARP-1, PARP-2, PARP-3, tankirasa-1, tankirasa-2, vaultPARP y TiPARP. PARP-1, el miembro fundador, consiste en tres dominios principales: un dominio de unión al ADN amino (N)-terminal (DBD) que contiene dos dedos de cinc, el dominio de automodificación y un dominio catalítico carboxi (C)-terminal.

20 Las PARP son enzimas nucleares y citoplasmáticas que escinden NAD^+ a nicotinamida y ADP-ribosa para formar polímeros de ADP-ribosoma ramificados y largos en proteínas diana, incluyendo topoisomerasas, histonas y la propia PARP (*Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1998) 245:1-10).

25 La poli(ADP-ribosil)ación se ha implicado en varios procesos biológicos, incluyendo la reparación del ADN, la transcripción génica, la progresión del ciclo celular, la muerte celular, las funciones de la cromatina y la estabilidad genómica.

30 Se ha mostrado que la actividad catalítica de PARP-1 y PARP-2 se estimula rápidamente por las roturas de la cadena de ADN (véase *Pharmacological Research* (2005) 52:25-33). En respuesta al daño del ADN, PARP-1 se une a muescas de ADN simples y dobles. En condiciones fisiológicas normales, existe una actividad PARP mínima, sin embargo, tras el daño del ADN, se produce una actividad inmediata de actividad PARP de hasta 500 veces. Tanto PARP-1 como PARP-2 detectan las interrupciones en las cadenas de ADN, actuando como sensores de muescas, que proporcionan señales rápidas para detener la transcripción y reclutar las enzimas necesarias para la reparación del ADN en el sitio del daño. Dado que la radioterapia y muchas metodologías quimioterapéuticas para el tratamiento del cáncer actúan dañando el ADN, los inhibidores de PARP son útiles como quimio- y radiosensibilizadores para el tratamiento del cáncer. Se ha informado que los inhibidores de PARP son eficaces en la radiosensibilización de células tumorales hipoxicas (documentos US 5.032.617, US 5.215.738 y US 5.041.653).

40 La mayoría de los efectos biológicos de la PARP se relacionan con este proceso de poli (ADP-ribosil)ación que influye en las propiedades y en la función de las proteínas diana; con los oligómeros de PAR que, cuando se escinden de proteínas poli (ADP- ribosil)adas, confieren distintos efectos celulares; la asociación física de PARP con proteínas nucleares para formar complejos funcionales; y la reducción del nivel celular de su sustrato NAD^+ (*Nature Review* (2005) 4:421-440).

45 Además de participar en la reparación del ADN, la PARP también puede actuar como un mediador de la muerte celular.

50 Su activación excesiva en condiciones patológicas tales como isquemia y lesión de reperfusión puede dar lugar a un agotamiento sustancial del NAD^+ intercelular, que puede conducir a la alteración de varias vías metabólicas dependientes de NAD^+ y producir la muerte celular, (véase *Pharmacological Research* (2005) 52:44-59). Como resultado de la activación de PARP, los niveles de NAD^+ disminuyen significativamente. La activación extensiva de PARP conduce al agotamiento grave de NAD^+ en células que padecen daño masivo del ADN. La corta semivida de la poli(ADP-ribosa) produce una velocidad de renovación rápida, puesto que, una vez que se ha formado la poli(ADP-ribosa), es degradada rápidamente por la poli(ADP-ribosa) glicohidrolasa (PARG) activa constitutivamente. PARP y PARG forman un ciclo que convierte una gran cantidad de NAD^+ en ADP-ribosa, causando una reducción de NAD^+ y ATP a menos del 20 % del nivel normal. Dicho escenario es especialmente perjudicial durante la isquemia cuando la privación de oxígeno ya ha deteriorado drásticamente la producción de energía celular. Se asume que la posterior producción de radicales libres durante la reperfusión es una causa principal del daño tisular. Parte de la reducción del ATP, que es típica en muchos órganos durante la isquemia y la reperfusión, podría ligarse al agotamiento de NAD^+ debido a la renovación de la poli(ADP-ribosa). Por lo tanto, se espera que la inhibición de PARP conserve el nivel de energía celular potenciando de este modo la supervivencia de los tejidos isquémicos tras la lesión. Los compuestos que son inhibidores de PARP son, por tanto, útiles para tratar las afecciones debidas a la muerte celular mediada por PARP, incluyendo afecciones neurológicas tales como ictus, traumatismo y enfermedad de Parkinson.

65 Los inhibidores de PARP han demostrado ser útiles para la destrucción específica de tumores deficientes en BRCA-1 y BRCA-2 (*Nature* (2005) 434:913-916 y 917-921; y *Cancer Biology & Therapy* (2005) 4:934-936).

Los inhibidores de PARP han demostrado ser selectivos en la destrucción de las células con defectos en ATM,

DNA_PK o KU80 (*Nucleic Acid Research* (2006) 34:1685-1691).

5 Los inhibidores de PARP han demostrado potenciar la eficacia de los fármacos antineoplásicos (*Pharmacological Research* (2005) 52:25-33), incluyendo los compuestos de platino tales como cisplatino y carboplatino (*Cancer Chemother Pharmacol* (1993) 33:157-162 y *Mol Cancer Ther* (2003) 2:371-382). Los inhibidores de PARP han mostrado aumentar la actividad antitumoral de los inhibidores de topoisomerasa I tales como Irinotecán y Topotecán (*Mol Cancer Ther* (2003) 2:371-382; y *Clin Cancer Res* (2000) 6:2860-2867) y esto se ha demostrado en modelos *in vivo* (*J Natl Cancer Inst* (2004) 96:56-67).

10 Los inhibidores de PARP han mostrado restaurar la susceptibilidad a efectos antiproliferativos y citotóxicos de la temozolomida (TMZ) (véase *Curr Med Chem* (2002) 9:1285-1301 y *Med Chem Rev Online* (2004) 1:144-150). Esto se ha demostrado en varios modelos *in vitro* (*Br J Cancer* (1995) 72:849-856; *Br J Cancer* (1996) 74:1030-1036; *Mol Pharmacol* (1997) 52:249-258; *Leukemia* (1999) 13:901-909; *Glia* (2002) 40:44-54; y *Clin Cancer Res* (2000) 6:2860-2867 y (2004) 10:881-889), y modelos *in vivo* (*Blood* (2002) 99:2241-2244; *Clin Cancer Res* (2003) 9:5370-5379 y *J Natl Cancer Inst* (2004) 96:56-67). También los inhibidores de PARP han mostrado prevenir la aparición de necrosis inducida por agentes metilantes de N3-adenina selectivos tales como MeOSO₂(CH₂)-lexitropsina (Me-Lex) (*Pharmacological Research* (2005) 52:25-33).

20 Los inhibidores de PARP han mostrado actuar como sensibilizadores de la radiación. Se ha informado que los inhibidores de PARP son eficaces en la radiosensibilización de células tumorales (hipóxicas) y eficaces en la prevención de la recuperación de células tumorales del daño del ADN potencialmente letal (*Br. J. Cancer* (1984) 49(Supl. VI):34-42; y *Int. J. Radiat. Biol.* (1999) 75:91-100) y subletal (*Clin. Oncol.* (2004) 16(1):29-39) tras la radioterapia, presumiblemente por su capacidad para evitar que se reparen las roturas de la cadena de ADN y afectando a varias vías de señalización del daño del ADN.

25 También, los inhibidores de PARP han mostrado ser útiles para tratar enfermedades miocárdicas agudas y crónicas (véase *Pharmacological Research* (2005) 52:34-43). Por ejemplo, se ha demostrado que inyecciones individuales de inhibidores de PARP han reducido el tamaño del infarto causado por isquemia y reperusión del músculo cardíaco o esquelético en conejos. En estos estudios, una sola inyección de 3-amino-benzamida (10 mg/kg), bien un minuto antes de la oclusión o un minuto antes de la reperusión, causó reducciones similares en el tamaño del infarto en el corazón (32-42 %), mientras que 1,5-dihidroxisoquinolina (1 mg/kg), otro inhibidor de PARP, redujo el tamaño del infarto en un grado comparable (38-48 %). Estos resultados hacen razonable asumir que los inhibidores de PARP podrían recuperar un corazón previamente isquémico o una lesión por reperusión del tejido muscular esquelético (*PNAS* (1997) 94:679-683). Se han indicado hallazgos similares en cerdos (*Eur. J. Pharmacol.* (1998) 359:143-150 y *Ann. Thorac. Surg.* (2002) 73:575-581) y en perros (*Shock.* (2004) 21:426-32).

40 Los inhibidores de PARP han demostrado ser útiles para tratar ciertas enfermedades vasculares, choque séptico, lesión isquémica y neurotoxicidad (*Biochim. Biophys. Acta* (1989) 1014:1- 7; *J. Clin. Invest.* (1997) 100: 723-735). El daño del ADN por radicales de oxígeno que conduce a roturas de la cadena del ADN, que son reconocidas posteriormente por la PARP, es un factor contribuyente principal para dichas enfermedades según lo mostrado por estudios del inhibidor de PARP (*J. Neurosci. Res.* (1994) 39:38-46 y *PNAS* (1996) 93:4688-4692). También se ha demostrado que PARP desempeña un papel en la patogénesis del choque hemorrágico (*PNAS* (2000) 97:10203-10208).

45 Los inhibidores de PARP han demostrado ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (véase **Pharmacological Research** (2005) 52:72-82 y 83-92).

50 También se ha demostrado que la infección retroviral eficaz de células de mamífero es bloqueada por la inhibición de la actividad de PARP. Se ha mostrado que dicha inhibición de infecciones de vector retroviral recombinante se produce en diversos tipos de células diferentes (*J. Virology*, (1996) 70(6):3992-4000). Así pues, se han desarrollado inhibidores de PARP para su uso en terapias antivirales y en tratamiento del cáncer (documento WO 91/18591).

55 Experimentos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que pueden usarse inhibidores de PARP para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunes tales como la diabetes de tipo I y complicaciones diabéticas (*Pharmacological Research* (2005) 52:60-71).

60 Se ha especulado que la inhibición de PARP retarda la aparición de características del envejecimiento de fibroblastos humanos (*Biochem. Biophys. Res. Comm.* (1994) 201(2):665-672 y *Pharmacological Research* (2005) 52:93-99). Esto puede relacionarse con el papel que PARP desempeña en controlar la función de los telómeros (*Nature Gen.*, (1999) 23(1):76-80).

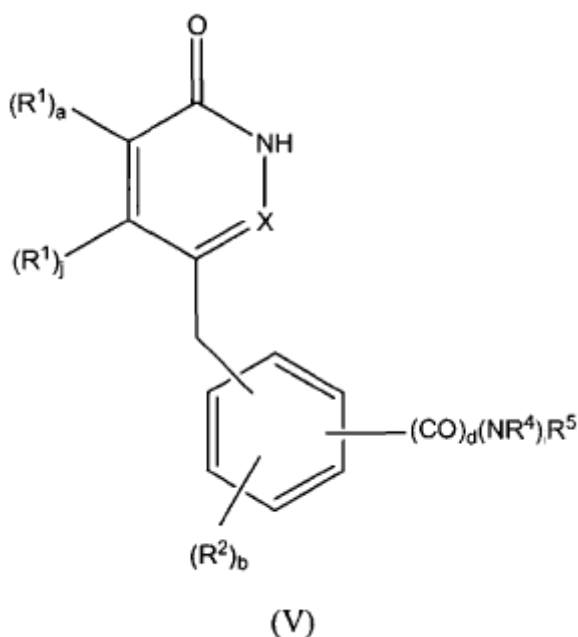
65 Hasta la fecha, la gran mayoría de inhibidores de PARP interaccionan con el dominio de unión a la nicotinamida de la enzima y se comportan como inhibidores competitivos con respecto a NAD⁺ (*Expert Opin. Ther. Patents* (2004) 14:1531-1551). Los análogos estructurales de nicotinamida, tales como benzamida y sus derivados estuvieron entre los primeros compuestos investigados como inhibidores de PARP. Sin embargo, estas moléculas tienen una actividad inhibidora débil y poseen otros efectos no relacionados con la inhibición de PARP. Por lo tanto, existe la necesidad de

proporcionar inhibidores potentes de la enzima PARP.

El documento US 2005/023436 describe un proceso para la síntesis de piridazinonas. El documento WO2004/085406 describe bencil-piridazinonas como inhibidores de transcriptasa inversa y el documento EP0810218 describe bencil-piridazinonas como inhibidores de COX I y COX II.

Se ha descubierto ahora que, sorprendentemente, los derivados de piridinona y de piridazinona de la presente invención presentan altos niveles de inhibición de la actividad de PARP.

- 10 Los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de la poli-(ADP-ribosa) polimerasa (PARP). Son particularmente útiles como inhibidores de PARP-1 y/o PARP-2. La presente invención proporciona un compuesto de fórmula V:



- 15 en la que:

la suma de a y j es 1 o 2;

b es 0, 1, 2 o 3;

- 20 d es 0 o 1;

i es 0 o 1;

X es N o CH;

cada R¹ es independientemente alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno o ciano;

- 25 cada R² es independientemente hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ o NR^aR^b;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es un anillo heterocíclico saturado de 4 elementos que contiene un átomo de N, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 elementos que contiene uno, dos o tres átomos de N y cero o un átomo de O; o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 7-15 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de A-(CR⁹R¹⁰)_qR⁶.

- 30 cada A es independientemente un enlace directo, O, C=O, (C=O)NR⁷, NR⁷(C=O), (C=O)O, O(C=O), (C=S)NR⁷, NR⁷ o S(O)_r;

cada q es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

- 35 r es 0, 1 o 2;

cada R⁶ es independientemente hidroxilo, oxo, ciano, halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, NR^aR^b o un anillo que es: cicloalquilo C₃₋₁₀; arilo C₆₋₁₀; arilo C₆₋₁₀; un anillo heterocíclico saturado de 4 elementos que contiene un átomo de N; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5, 6 o 7 elementos que contiene uno, dos o tres átomos seleccionados independientemente de N, O y S; un anillo heteroaromático de 5 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, no siendo más de uno de los heteroátomos O o S; un anillo heteroaromático de 6 elementos que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; o un anillo heterocíclico insaturado o parcialmente saturado de 7-10 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; estando cualquiera de los anillos opcionalmente

- 40

sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R⁸;

R⁷ es hidrógeno o R⁶;

cada R⁸ es independientemente hidroxilo, oxo, ciano, halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)O-alquilo C₁₋₆, NR^aR^b o un anillo que es: cicloalquilo C₃₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alcoxicarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroaromático de 5 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, no siendo más de uno de los heteroátomos O o S, o un anillo heteroaromático de 6 elementos que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆;

cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆;

cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero del mismo.

15 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula V,

o una sal farmacéuticamente o un tautómero aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de afecciones que pueden mejorarse mediante la inhibición de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP).

En una realización, las afecciones que pueden mejorarse mediante la inhibición de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) incluyen enfermedades inflamatorias; lesiones por reperfusión; afecciones isquémicas; ictus; insuficiencia renal crónica y aguda; enfermedades vasculares distintas de las enfermedades cardiovasculares; enfermedades cardiovasculares; diabetes mellitus; cáncer, en particular, cáncer que es deficiente en la actividad de reparación de las RDC del ADN dependiente de la recombinación homóloga (RH), por ejemplo, tumores deficientes en BRCA-1 o BRCA-2; enfermedades neurodegenerativas; infecciones retrovíricas; daño retiniano; senescencia de la piel; daño cutáneo inducido por los rayos UV; y envejecimiento prematuro.

En una realización, las afecciones que pueden mejorarse mediante la inhibición de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) se seleccionan de: lesiones por reperfusión; afecciones isquémicas; ictus; insuficiencia renal crónica y aguda; enfermedades vasculares distintas de las enfermedades cardiovasculares; enfermedades cardiovasculares; diabetes mellitus; cáncer, en particular, cáncer que es deficiente en la actividad de reparación de las RDC del ADN dependiente de la recombinación homóloga (RH), por ejemplo, tumores deficientes en BRCA-1 o BRCA-2; enfermedades neurodegenerativas; infecciones retrovíricas; daño retiniano; senescencia de la piel; daño cutáneo inducido por los rayos UV; y envejecimiento prematuro.

En una realización, b es 0 o 1. En otra realización, b es 1.

En una realización, d es 1.

En una realización, i es 0.

En una realización, j es 0. En otra realización, j es 1.

En una realización, X es N. En otra realización, X es CH.

En una realización, R¹ es fluoro-alquilo C₁₋₃, halógeno o alquilo C₁₋₆. En otra realización, R¹ es alquilo C₁₋₆.

Un grupo R¹ particular es etilo. Otros grupos R¹ particulares son metilo e isopropilo.

En una realización, R² es halógeno, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ o di(alquil C₁₋₆)amino.

En otra realización, R² es fluoro-alquilo C₁₋₆ o halógeno.

En otra realización, R² es halógeno, por ejemplo, flúor o cloro.

Un grupo R² particular es flúor. Otros grupos R² particulares son dimetilamino, isopropoxi y metoxi.

En una realización, R⁵ es un anillo heterocíclico saturado de 4 elementos que contiene un átomo de N, o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5, 6 o 7 elementos que contiene uno, dos o tres átomos de N y cero o un átomo de O; estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de A-(CH₂)_qR⁶.

En una realización, R⁵ es diazepanilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, espirobenzofuranpiperidinilo, tetrahidroimidazopirazinilo, tetrahidrotriazolopirazinilo, diazaespirodecanilo, tetrahidropirazolopiridinilo, diazaespirononanilo, imidazolidinilo, azetidino o tetrahidrotriazolopiridinilo; estando cualquiera de los anillos

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de A-(CR⁹R¹⁰)_qR⁶.

5 En una realización, cuando R⁵ es un anillo, este está opcionalmente sustituido con un, dos o tres grupos A-(CR⁹R¹⁰)_qR⁶ independientemente seleccionados. En una realización, cuando R⁵ es un anillo, este no está sustituido o está monosustituido.

10 En una realización, cuando R⁶ es un anillo, este está opcionalmente sustituido con un, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre R⁸. En otra realización, cuando R⁶ es un anillo, este no está sustituido, está monosustituido o disustituido.

15 En una realización, cuando R⁸ es un anillo, este está opcionalmente sustituido con un, dos o tres grupos seleccionados independientemente. En otra realización, cuando R⁸ es un anillo, este no está sustituido, está monosustituido o disustituido. En una realización, R⁷ es hidrógeno.

20 En una realización, A es un enlace directo, O, CO o NH.

En otra realización, A es un enlace directo, CO o NH. En otra realización, A es un enlace directo o carbonilo. Un grupo A particular es CO.

25 En una realización, q es 0, 1 o 2. En otra realización, q es 0.

En una realización, R⁶ es oxo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, (dialquilo C₁₋₆)amino o un anillo que es pirimidinilo, piridinilo, pirazolilo, fenilo, pirazinilo, tetrahydroisoquinolinilo, ciclopentilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, quinazolinilo, fenoxi, furilo, benzodioxolilo, tienilo, ciclopropilo o azetidino; estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R⁸.

En otra realización, R⁶ es alquilo C₁₋₆.

30 En una realización, R⁸ es ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, cicloalquilo (C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆alquilo), arilamino C₆₋₁₀, (arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆)amino o un anillo que es arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, arilcarbonilo C₆₋₁₀, ariloxicarbonilo C₆₋₁₀ o arilo C₆₋₁₀-alcoxicarbonilo C₁₋₆; estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₆.

35 Los grupos R⁸ particulares incluyen metoxi, cloro, metilo, trifluorometilo, flúor, ciano, metilamino, propilo, dimetilamino, bencilo, benzoxicarbonilo, fenilamino, amino, bencilamino, (ciclopropilmetil)amino, isobutilamino, fluorobencilo, metilbencilo, naftilmetilo y etilo.

40 En una realización, cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente hidrógeno, metilo, flúor o trifluorometilo.

En otra realización, cada uno de R⁹ y R¹⁰ es hidrógeno.

45 Un grupo R⁶ particular es metilo. Otros grupos R⁶ específicos incluyen pirimidinilo, piridinilo, metoxipiridinilo, dimetilamino, pirazolilo, cloropiridinilo, fenilo, dimetilpirazinilo, metoxifenilo, tetrahydroisoquinolinilo, ciclopentilo, trifluorometilo, metilamino, difluorometilo, isopropilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, quinazolinilo, metilfenilo, (trifluorometil)fenilo, fluorofenoxi, cianopiridinilo, difluorofenilo, furilo, metilpirrolidinilo, benzodioxolilo, tienilo, ciclopropilo, oxo, difluoroazetidino, (metilamino)ciclopentilo, propilpirrolidinilo, metilpiperidinilo, (dimetilamino)ciclopropilo, bencilpirrolidinilo, (metilamino)ciclopropilo, metilazetidino, benzoxicarbonil)metilpiperidinilo, (fenilamino)ciclopentilo, aminociclopentilo, (bencilamino)ciclopentilo, [(ciclopropilmetil)amino]ciclopentilo, (isobutilamino)ciclopentilo, (fluorobencil)pirrolidinilo, (metilbencil)pirrolidinilo, (naftilmetil)pirrolidinilo y etilpirrolidinilo.

55 Por lo tanto, son grupos R⁵ particulares diazepanilo y acetildiazepanilo. Otros grupos R⁵ particulares son pirimidinildiazepanilo, piridinipiperidinilo, [(piridinilmetil)oxi]piperidinilo, (metoxipiridinil)piperazinilo, piridinilpirrolidinilo, [(dimetilamino)metil]piperidinilo, espirobenzofuranpiperidinilo, (pirazoliletal)piperidinilo, (cloropiridinil)piperazinilo, benciltetrahydroimidazopirazinilo, (dimetilpirazinil)piperazinilo, feniltetrahydroimidazopirazinilo, (metoxibencil)piperazinilo, tetrahydroisoquinolinilpiperidinilo, piperazinilo, fenilpiperazinilo, bencilpiperazinilo, (piridinilmetil)piperazinilo, (ciclopentilcarbonil)diazepanilo, (trifluorometil)tetrahydrotriazolopirazinilo, propionilpiperazinilo, [(metil)(metilamino)propanoil]piperazinilo, (difluoroacetil)piperazinilo, (trifluoropropanoil)piperazinilo, isobutilpiperazinilo, (piridinilcarbonil)piperazinilo, (tetrahydrofuranoilcarbonil)piperazinilo, [(metil)(dimetilamino)propanoil]piperazinilo, (pentafluoropropanoil)piperazinilo, (pirrolidinilcarbonil)piperazinilo, (trifluoroacetil)piperazinilo, piperidinilpiperidinilo, pirrolidinilpiperidinilo, quinazolinilpiperazinilo, pirimidinilpiperazinilo, diazaespirodecanilo, (metilfenil)tetrahydrotriazolopirazinilo, [(trifluorometil)fenil]tetrahydrotriazolopirazinilo, [(fluorofenoxi)metil]tetrahydrotriazolopirazinilo, (cianopiridinil)piperazinilo, (metil)diazespirodecanilo, (difluorofenil)tetrahydrotriazolopirazinilo, [(dimetilamino)metil]tetrahydrotriazolopirazinilo, furiltetrahydrotriazolopirazinilo,

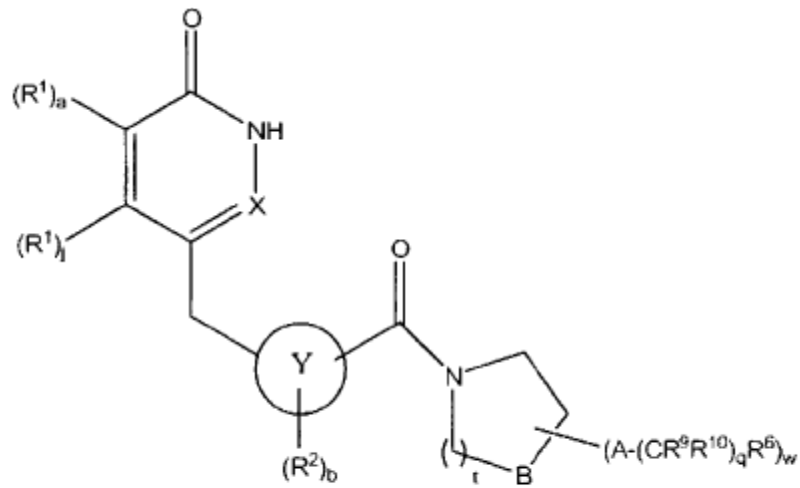
(pentafluoroetil)tetrahidrotriazolopirazinilo, [(trifluorometil)fenil]amino)tetrahidrotriazolopirazinilo,
 (metilproli) piperazinilo, feniltetrahidrotriazolopirazinilo, benzodioxoliltetrahidrotriazolopirazinilo,
 tieniltetrahidrotriazolopirazinilo, ciclopropiltetrahidropirazolopiridinilo, (trifluorometil)tetrahidropirazolopiridinilo,
 piridiniltetrahidrotriazolopirazinilo, diazaespirononanilo, metildioximidazolidinilo, (pirrolidinilmetil)azetidino,
 5 (difluoroazetidini) piperidinilo, (trifluoroetil)tetrahidrotriazolopiridinilo, [(metilamino)ciclopentil]carbonil] piperazinilo,
 metildiazaespirononanilo, [(propilpirrolidinil)carbonil] piperazinilo, (piperidinilcarbonil] piperazinilo,
 [(metilpiperidinil)carbonil] piperazinilo, [(dimetilamino)ciclopropil]carbonil] piperidinilo,
 [(dimetilamino)propanoil] piperidinilo, [(bencilpirrolidinil)carbonil] piperazinilo, (pirrolidinilcarbonil] piperazinilo,
 10 [(metilamino)ciclopropil]carbonil] piperazinilo, [(metilazetidini)carbonil] piperazinilo,
 [(metilpirrolidinil)carbonil] piperidinilo, [(dimetilamino)trifluoropropanoil] piperazinilo,
 [(metilpiperidinil)carbonil] piperidinilo, [(benzoxicarbonil)metilpiperidinil]carbonil] piperidinilo,
 [(dimetilamino)metiletil]tetrahidrotriazolopirazinilo, (trifluoroetil)tetrahidrotriazolopiridinilo, [(pirrolidinil)acetil] piperidinilo,
 etildiazaespirodecanilo, (ciclopropilmetil) diazaespirodecanilo, [(anilinciclopentil)carbonil] piperazinilo,
 [(aminociclopentil)carbonil] piperazinilo, [(bencilamino)ciclopentil]carbonil] piperazinilo,
 15 [(ciclopropilmetil)amino]ciclopentil]carbonil] piperazinilo, [(isobutilamino)ciclopentil]carbonil] piperazinilo,
 [(fluorobencil)proli] piperazinilo, [(metilbencil)proli] piperazinilo, [(naftilmetil)proli] piperazinilo y (etilproli) piperazinilo.

Los grupos R⁵ específicos son 1,4-diazepan-1-ilo y 4-acetil-1,4-diazepan-1-ilo. Otros grupos R⁵ específicos son 4-
 20 (pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il-1,4-(piridin-4-il) piperidin-1-ilo, 4-[(piridin-2-ilmetil)oxil] piperidin-1-ilo, 3-[(piridin-2-
 ilmetil)oxil] piperidin-1-ilo, 4-(5-metoxipiridin-2-il) piperazin-1-ilo, 4-(4-metoxipiridin-2-il) piperazin-1-ilo, 3-piridin-4-
 ilpirrolidin-1-ilo, 3-[(dimetilamino)metil] piperidin-1-ilo, 1'-H-espiro[1-benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-ilo, 4-(1H-pirazol-1-
 iletil) piperidin-1-ilo, 4-(5-cloropiridin-2-il) piperazin-1-ilo, 4-(6-metoxipiridin-2-il) piperazin-1-ilo, 3-bencil-5,6,7,8-
 tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-7-ilo, 4-(3,6-dimetilpirazin-2-il) piperazin-1-ilo, 3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-
 a]pirazin-7-ilo, 4-(3-metoxibencil) piperazin-1-ilo, 4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il) piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 2-
 25 fenilpiperazin-1-ilo, 2-bencilpiperazin-1-ilo, 3-(piridin-3-ilmetil) piperazin-1-ilo, 4-(ciclopentilcarbonil)-1,4-diazepan-1-ilo,
 3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-ilo, 4-propionil piperazin-1-ilo, 4-[2-metil-2-
 (metilamino)propanoil] piperazin-1-ilo, 4-(difluoroacetil) piperazin-1-ilo, 4-(3,3,3-trifluoropropanoil) piperazin-1-ilo, 4-
 isobutilpiperazin-1-ilo, 4-(piridin-2-ilcarbonil) piperazin-1-ilo, 4-(tetrahydrofurano-2-ilcarbonil) piperazin-1-ilo, 4-[2-metil-
 2-(dimetilamino)propanoil] piperazin-1-ilo, 4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanoil) piperazin-1-ilo, 4-(pirrolidin-1-
 30 ilcarbonil) piperazin-1-ilo, 4-(trifluoroacetil) piperazin-1-ilo, 4-(piperidin-1-il) piperidin-1-ilo, 4-(pirrolidin-1-il) piperidin-1-ilo,
 4-(quinazolin-4-il) piperazin-1-ilo, 4-(pirimidin-2-il) piperazin-1-ilo, 8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decan-8-ilo, 3-(3-metilfenil)-
 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo, 3-[4-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-
 a]pirazin-7-ilo, 3-[(4-fluorofenoxi)metil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo, 4-(3-cianopiridin-2-
 35 il) piperazin-1-ilo, 1-metil-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decan-8-ilo, 3-(3,5-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-
 a]pirazin-7-ilo, 3-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo, 3-(2-furil)-5,6,7,8-
 tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo, 3-(pentafluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo, 3-[(4-
 (trifluorometil)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo, 4-(2-metilproli) piperazin-1-ilo, 3-fenil-
 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo, 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-
 40 a]pirazin-7-ilo, 3-(2-tienil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo, 3-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 pirazolo[3,4-c]piridin-6-ilo, 3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il 3-(trifluorometil)-4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-ilo, 3-piridin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo, 7-aza-1-
 azoniaspiro[3.5]nonan-7-ilo, 4-metil-2,5-dioximidazolidin-1-ilo, 3-(pirrolidin-1-ilmetil)azetidini-1-ilo, 4-(3,3-
 difluoroazetidini-1-il) piperidin-1-ilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-ilo, 4-[[1-
 (metilamino)ciclopentil]carbonil] piperazin-1-ilo, 1-metil-7-aza-1-azoniaspiro[3.5]nonan-7-ilo, 8-aza-2-
 45 azoniaspiro[4.5]decan-8-ilo, 4-[(2-propilpirrolidin-2-il)carbonil] piperazin-1-ilo, 2-metil-8-aza-2-azoniaspiro[4.5]decan-8-
 ilo, 4-(piperidin-3-ilcarbonil) piperazin-1-ilo, 4-[(1-metilpiperidin-3-il)carbonil] piperazin-1-ilo, 4-[[1-
 (dimetilamino)ciclopropil]carbonil] piperidin-1-ilo, 4-[3-(dimetilamino)propanoil] piperidin-1-ilo, 4-(2-bencilpirrolidin-2-
 il)carbonil] piperazin-1-ilo, 4-(pirrolidin-3-ilcarbonil) piperazin-1-ilo, 4-[[1-(metilamino)ciclopropil]carbonil] piperazin-1-ilo,
 4-[(2-nietilazetidini-2-il)carbonil] piperazin-1-ilo, 4-[(1-metilpirrolidin-3-il)carbonil] piperidin-1-ilo, 4-[2-(dimetilamino)-
 50 3,3,3-trifluoropropanoil] piperazin-1-ilo, 4-[(2-metilpiperidin-2-il)carbonil] piperidin-1-ilo, 4-[[1-(benzoxicarbonil)-2-
 metilpiperidin-2-il]carbonil] piperidin-1-ilo, 3-[1-(dimetilamino)-1-metiletil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-
 ilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-ilo, 4-[(2S)-pirrolidin-2-ilacetil] piperidin-1-
 ilo, 1-etil-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decan-8-ilo, 1-(ciclopropilmetil)-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decan-8-ilo, 4-[(1-
 anilinciclopentil)carbonil] piperazin-1-ilo, 4-[(1-aminociclopentil)carbonil] piperazin-1-ilo, 4-[[1-(bencilamino)
 55 ciclopentil]carbonil] piperazin-1-ilo, 4-[[1-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopentil]carbonil] piperazin-1-ilo, 4-[[1-
 (isobuti)amino]ciclopentil]carbonil] piperazin-1-ilo, 4-[2-(4-fluorobencil)proli] piperazin-1-ilo, 4-[2-(4-metilbencil)
 proli] piperazin-1-ilo, 4-[2-(naftilmetil)proli] piperazin-1-ilo y 4-(2-etilproli) piperazin-1-ilo.

En una realización, cada de R^a y R^b es independientemente hidrógeno, metilo, fenilo, bencilo o ciclopropilmetilo.

En otra realización, cada de R^a y R^b es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula II:



(II)

en la que:

- 5 a, b, j, c, A, X, R¹, R², R⁶, R⁹ y R¹⁰ son como se ha definido anteriormente;
 Y es fenilo;
 t es 0, 1, 2 o 3;
 cuando t es 0, entonces B es CH₂;
 cuando t es 1, 2 o 3, entonces B es CH₂, NH u O;
- 10 w es 0, 1, 2 o 3;
 o una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero del mismo.

Para disipar cualquier duda, A-(CR⁹R¹⁰)_qR⁶ puede unirse al B que contiene el anillo en cualquier posición sustituible.

- 15 Las identidades preferidas con referencia a la fórmula II son como se han definido anteriormente para la fórmula V *mutatis mutandis*.

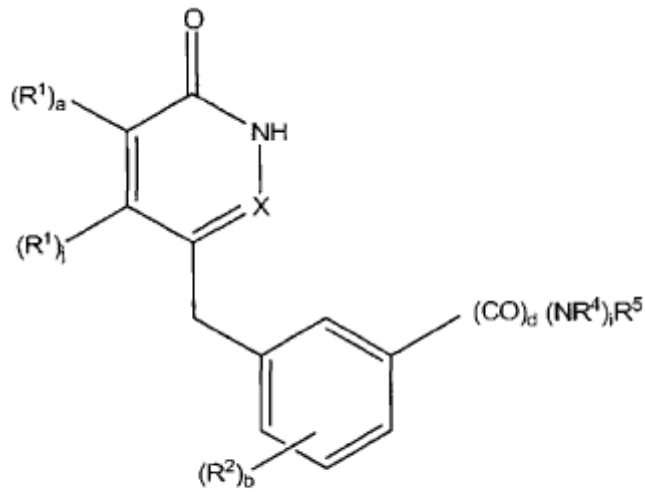
En una realización, cada uno de R⁹ y R¹⁰ es hidrógeno.

- 20 En una realización, t es 3.

En una realización, B es NH.

en una realización, w es 0.

- 25 La presente invención también proporciona compuestos fórmula IV:

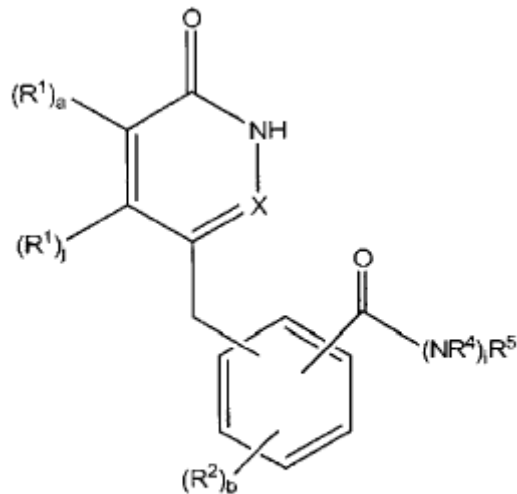


(IV)

en la que:

- 5 a, h, d, es decir, j, X, R¹, R², R³ y R⁴ son como se ha definido anteriormente;
R⁵ es un anillo heterocíclico saturado de 4 elementos que contiene un átomo de N, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 elementos que contiene uno, dos o tres átomos de N y cero o un átomo de O; o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 7-15 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O y S; estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de A-(CR⁹R¹⁰)_qR⁶; o una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero del mismo.
- 10

La presente invención también proporciona nuevos compuestos de fórmula VI:



(VI)

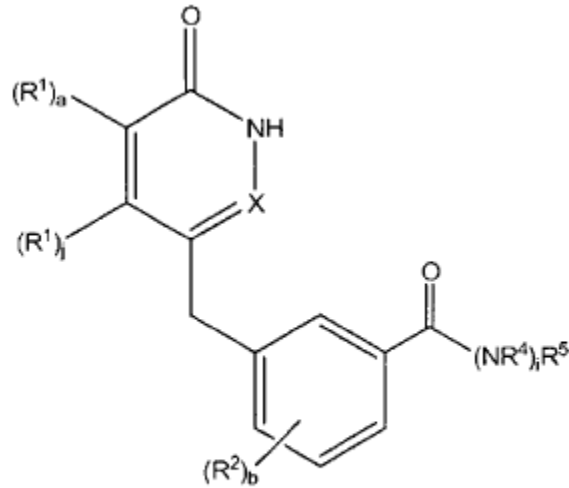
15

en la que:

- 20 a, b, es decir, j, X, R¹, R², R³ y R⁴ son como se ha definido anteriormente;
R⁵ es un anillo heterocíclico saturado de 4 elementos que contiene un átomo de N, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 elementos que contiene uno, dos o tres átomos de N y cero o un átomo de O; o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 7-15 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos

seleccionados independientemente de N, O y S; estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de $A-(CR^9R^{10})_qR^6$; o una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero del mismo.

5 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula VII;



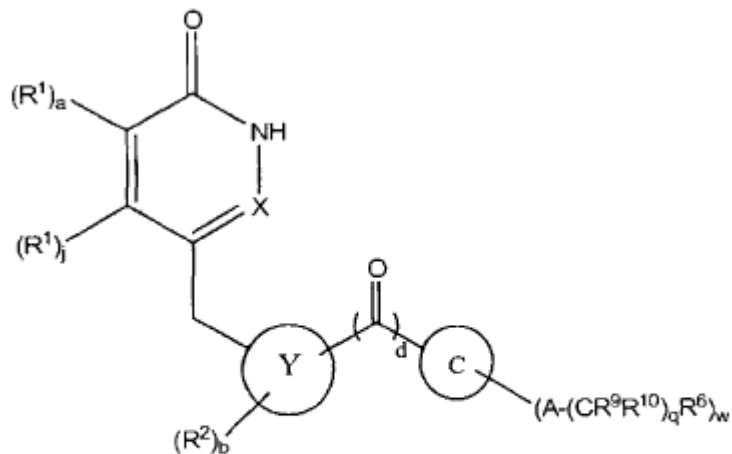
(VII)

en la que:

10 a, h, j, i, X, R^1 , R^2 , y R^4 son como se han definido anteriormente;
 R^5 es un anillo heterocíclico saturado de 4 elementos que contiene un átomo de N, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 elementos que contiene uno, dos o tres átomos de N y cero o un átomo de O; o
 15 un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 7-15 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de $A-(CR^9R^{10})_qR^6$; o una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero del mismo.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula VIII:

20



(VIII)

en la que:

a, b, d, R¹ y R² son como se ha definido anteriormente;

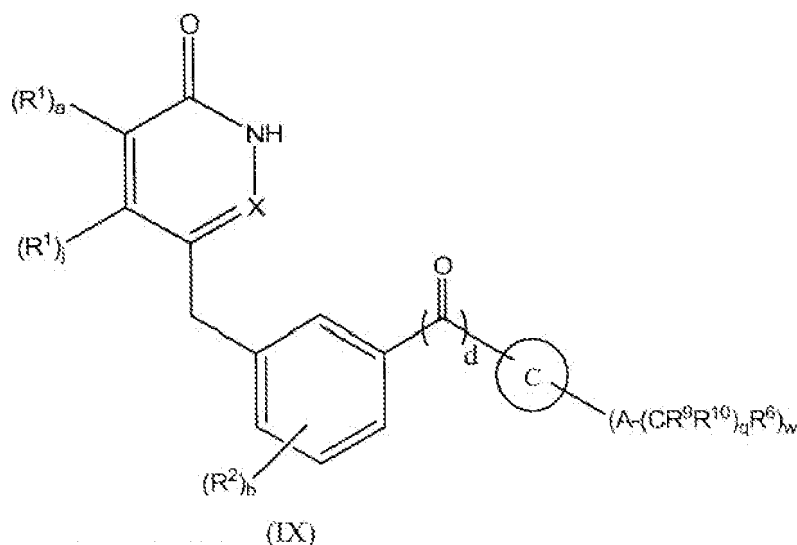
Y es fenilo;

5 C es un anillo heterocíclico saturado de 4 elementos que contiene un átomo de N, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 elementos que contiene uno, dos o tres átomos de N y cero o un átomo de O; o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 7-15 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S;

W es 0, 1, 2 o 3;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero del mismo.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula IX:



15

en la que:

a, b, d, c, j, A, R¹, R², R⁶, R⁹, R¹⁰ son como se han definido anteriormente;

20 C es un anillo heterocíclico saturado de 4 elementos que contiene un átomo de N, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 elementos que contiene uno, dos o tres átomos de N y cero o un átomo de O, o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 7-15 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

W es 0, 1, 2 o 3;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero del mismo.

Los grupos C particulares son diazepamilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, espirobenzofuranpiperidinilo, tetrahidroimidazopirazinilo, tetrahidrotriazolopirazinilo, diazaespirodecanilo, tetrahidropirazolopiridinilo, diazaespirononanilo, imidazolidinilo, azetidinilo o tetrahidrotriazolopiridinilo.

30 En una realización de los compuestos de una cualquiera de las fórmulas II a XI, X es N.

En una realización de los compuestos de una cualquiera de las fórmulas II a XI, b es 0 o 1 y R² es flúor.

En una realización de los compuestos de las fórmulas II, X y XI, w es 0 o 1.

35

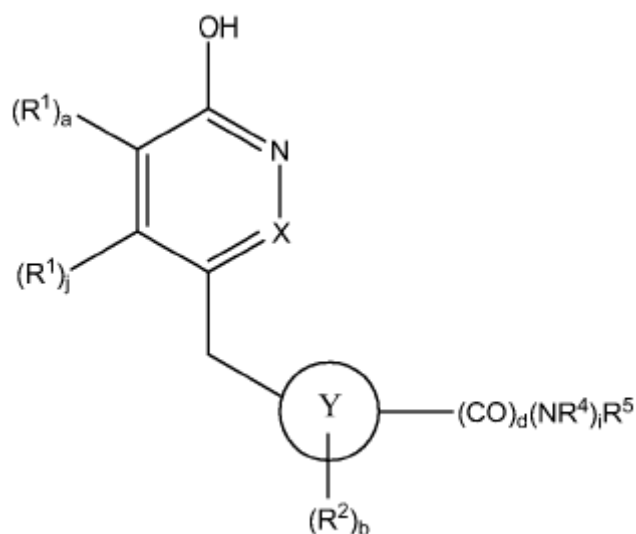
Las identidades preferidas con respecto a la fórmula IV, VI, VII y VIII son como se han definido anteriormente para la fórmula V y II *mutatis mutandis*.

40 La presente invención también incluye dentro de su alcance N-óxidos de los compuestos de fórmula V anterior. En general, dichos N-óxidos se pueden formar en cualquier átomo de nitrógeno disponible. Los N-óxidos se pueden formar mediante medios convencionales, tal como haciendo reaccionar el compuesto de fórmula V con oxona en presencia de alúmina húmeda.

45 La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de fórmula V.

La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula V y sales de los mismos, por ejemplo, hidratos.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (como se describe en: E. L. Eliel y S. H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190) y se producen en forma de racematos, mezclas racémicas, y como diastereoisómeros individuales, con todos los posibles isómeros y mezclas de los mismos, incluyendo los isómeros ópticos, todos los estereoisómeros mencionados están incluidos en la presente invención.
- 10 Los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir como tautómeros, y se pretende que ambas formas tautoméricas están abarcadas en el alcance de la invención, incluso aunque solo se pueda representar gráficamente una estructura tautomérica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula V pueden tautomerizarse en compuestos de la siguiente estructura:



15

en la que Y es fenilo y el resto de las variables son como se ha definido anteriormente.

20

Los compuestos pueden existir en diferentes formas isoméricas, todas ellas englobadas por la presente invención.

Los compuestos pueden existir en varias formas polimórficas diferentes.

25

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R¹ y R², etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada caso es independiente en cualquier otro caso. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables. Las líneas dibujadas en los sistemas anulares de los sustituyentes representan que el enlace indicado puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo sustituibles.

30

Debe entenderse que un experto en la materia puede seleccionar los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención para proporcionar compuestos que son estables químicamente y que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la materia, así como los métodos expuestos a continuación, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente a su vez está sustituido con más de un grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden estar en el mismo átomo de carbono o en diferentes átomos de carbonos, siempre que produzcan una estructura estable. La expresión "opcionalmente sustituido" debe tomarse como equivalente a la expresión "no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes" y, en dichos casos, la realización preferida tendrá de cero a tres sustituyentes. Más particularmente, hay de cero a dos sustituyentes. Un sustituyente en un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado puede unirse en cualquier posición sustituible.

40

Como se usa en el presente documento, "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados, de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" se define para incluir grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal, ramificada o cíclica. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" incluye especialmente metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *i*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, etcétera. Los grupos alquilo preferidos son metilo y etilo. El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico, bicíclico o policíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo C₃₋₇" incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, etcétera. en una realización de la invención, el término "cicloalquilo" incluye los grupos descritos inmediatamente antes, y además incluye grupos hidrocarbonados

45

alifáticos insaturados monocíclicos. Por ejemplo, "cicloalquilo", como se define en dicha realización, incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclobutenilo, 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptilo, etcétera. Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

5 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno C₂₋₆" se refiere un radical hidrocarburo no aromático, lineal o ramificado, que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace doble de carbono-carbono. está presente un doble enlace carbono-carbono, y pueden estar presentes hasta cuatro enlaces dobles carbono-carbono no aromáticos. Los grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo y 2-metilbutenilo. Los grupos alqueno preferidos incluyen etenilo y propenilo.

10 Como se usa en el presente documento, el término "alquino C₂₋₆" se refiere a un radical hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Pueden estar presentes hasta tres enlaces triples carbono-carbono. Los grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, butinilo, 3-metilbutinilo, etcétera. Los grupos alquino preferidos incluyen etinilo y propinilo.

15 "Alcoxi" representa un grupo alquilo con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por lo tanto, "alcoxi" abarca las definiciones de alquilo anteriores. Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, *t*-butoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi y ciclopentiloxi. Los grupos alcoxi preferidos son metoxi y etoxi. El término "ariloxi C₆₋₁₀" se puede interpretar de una manera análoga. Uno de dichos grupos preferido es fenoxi.

20 Los términos "halo-alquilo C₁₋₆" y "halo-alcoxi C₁₋₆" significan un grupo alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ en el que uno o más átomos (en particular, de 1 a 3) átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno, en especial, átomos de flúor o cloro. Se prefieren los grupos fluoro-alquilo C₁₋₆ y fluoro-alcoxi C₁₋₆ alcoxi, in particular, los grupos fluoro-alquilo C₁₋₃ y fluoro-alcoxi C₁₋₃, por ejemplo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCH₂CH₂F, OCH₂CHF₂ u OCH₂CF₃, y lo más especialmente CF₃, OCF₃ y OCHF₂.

25 Como se usa en el presente documento, el término "hidroxi-alquilo C₁₋₆" significa un grupo alquilo C₁₋₆, en el que uno o más (en particular, de 1 a 3) átomos de hidrógeno se han reemplazado por grupos hidroxilo. Se prefieren CH₂OH, CH₂CHOH y CHOCH₃.

30 Como se usa en el presente documento, el término "alquilcarbonilo C₁₋₆" o "alcoxicarbonilo C₁₋₆" representa un radical alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, respectivamente, unido a través de un radical carbonilo (C=O). Los ejemplos adecuados de grupos alquilcarbonilo C₁₋₆ incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo y *tert*-butilcarbonilo. Los ejemplos de alcoxicarbonilo C₁₋₆ incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y *tert*-butoxicarbonilo. El término "arilcarbonilo C₆₋₁₀" se puede interpretar de una manera análoga.

35 Los anillos presentes en los compuestos de la presente invención pueden ser monocíclicos o multicíclicos, particularmente bicíclicos. Los anillos multicíclicos pueden estar condensados, enlazados por puentes o por espira.

40 Como se usa en el presente documento, "arilo C₆₋₁₀" pretende indicar cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico estable de 6 a 10 átomos, en el que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de dichos elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y tetrahidrobenzo[7]anuleno. El grupo arilo preferido es fenilo o naftilo, en especial, fenilo.

45 Los heterociclos de 7-15 elementos incluyen los heterociclos de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15 elementos.

50 Los ejemplos de determinados heterociclos de la presente invención son benzoimidazolilo, benzofurandionilo, benzofuranilo, benzofurazano, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotieno, benzoxazolilo, benzoxazonilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzodioxolilo, benzoxadiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, epoxidilo, furilo, furazanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, oxetano, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, tetrazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinolinilino, tetrahidropiranilo, tetrahidrotipiranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidínilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotiazolilo, dihidroazetidínilo, dihidroisocromenilo, dihidrocromenilo, dihidroimidazonilo, dihidrotiazolonilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, dihidroimidazopirazinilo, metilendioxiobenzoilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolidinilo, imidazonilo, isoindolinonilo, octahidroquinolinilino, octahidroisoindolilo, imidazopiridinilo, azabicycloheptanilo, cromenonilo, triazolopirimidinilo, dihidrobenzoxazinilo,

tiazolotriazolilo, azoniabicycloheptanilo, azoniabicyclooctanilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, pteridinilo, dihidroquinazolinilo, dihidroftalazinilo, benzoisoxazolilo, tetrahidronaftiridinilo, dibenzo[*b,d*]furanilo, dihidrobenzotiazolilo, imidazotiazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobenzotienilo, hexahidronaftiridinilo, tetrahidroimidazopiridinilo, tetrahidroimidazopirazinilo, pirrolopiridinilo, diazepanilo y N-óxidos de los mismos. Otros ejemplos incluyen espirobenzofuranpiperidinilo, tetrahidrotiazolopirazinilo, diazaespirodecanilo, tetrahidropirazolopiridinilo, diazaespirononanilo y tetrahidrotiazolopiridinilo.

Un heterociclo saturado de 4 elementos preferido es azetidino. La unión de un sustituyente heterocíclico puede tener lugar mediante un átomo de carbono o mediante un heteroátomo.

Los heterociclos saturados o parcialmente saturados de 5, 6 o 7 elementos preferidos son pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tetrahidrofurano, tiomorfolino y diazepano. Un anillo preferido adicional es imidazolidino.

Los anillos heteroaromáticos de 5 elementos preferidos son tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo y pirrolilo.

Los anillos heteroaromáticos de 6 elementos preferidos son piridinilo, pirimidino, piridazino y pirazino.

Los anillos heterocíclicos parcialmente saturados o insaturados de 7-10 elementos son tetrahidroquinolinilo, quinolinilo, indolilo, imidazopiridinilo, benzotiazolilo, quinoxalino, benzotiadiazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, dihidroisindolilo, dihidroindolilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzisotiazolilo, dihidroimidazopirazinilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, tiazolotriazolilo, dihidrotiazolopirimidinilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrobenzofuranilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidroquinazolinilo, dihidroftalazinilo, indazolilo, benzoisoxazolilo, tetrahidronaftiridinilo, triazolopirimidinilo, dibenzo[*b,d*]furanilo, naftiridinilo, dihidroquinolinilo, dihidrosocromenilo, dihidrocromenilo, dihidrobenzotiazolilo, imidazotiazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobenzotienilo, hexahidronaftiridinilo, tetrahidroimidazopiridinilo, tetrahidroimidazopirazinilo, pirrolopiridinilo, quinazolinilo y indolizino. Otros anillos heterocíclicos insaturados, parcialmente saturados o saturados de 7-15 elementos incluyen espirobenzofuranpiperidinilo, tetrahidrotiazolopirazinilo, diazaespirodecanilo, tetrahidropirazolopiridinilo, diazaespirononanilo y tetrahidrotiazolopiridinilo.

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, de los cuales, se prefiere el flúor y el cloro.

Los compuestos concretos del alcance de la presente invención son:

trifluoroacetato de 4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-io;
trifluoroacetato de 4-{5-[(4-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-io;
6-{3-[(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-4-fluorobencil}-4-etilpiridazin-3(2*H*)-ona;
1-acetil-4-{5-[(6-cloro-4-etilpiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepano;
y sales farmacéuticamente aceptables, bases libres y tautómeros de los mismos.

Otros compuestos concretos adicionales del alcance de la presente invención son:

4-etil-6-(4-fluoro-3-[[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il]carbonil]bencil)piridazin-3(2*H*)-ona;
trifluoroacetato de 4-{5-[(5-etil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-io;
trifluoroacetato de 4-{5-[(4-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-io;
trifluoroacetato de 4-{2-fluoro-5-[(5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]benzoil}-1,4-diazepan-1-io;
trifluoroacetato de 4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-io;
trifluoroacetato de 1-(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)-*N*,2-dimetil-1-oxopropan-2-aminio;
trifluoroacetato de 8-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decano;
bis(trifluoroacetato) de 8-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-2-io-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)-1-metil-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decano;
trifluoroacetato de 4-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-*N,N*-dimetil-2-[[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il]carbonil]bencenamino;
trifluoroacetato de 6-(4-isopropoxi-3-[[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io;
6-(4-fluoro-3-[[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
6-(4-fluoro-3-[[4-(2-metilproil)piperazin-1-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
trifluoroacetato de 6-[4-fluoro-3-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)bencil]-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io;
trifluoroacetato de 6-(3-[[3-1-(dimetilamino)-1-metiletil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il]carbonil]-4-

- fluorobencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io;
 trifluoroacetato de (2*R*)-2-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperazin-1-il)carbonil]-2-metilazetidinio;
- 5 trifluoroacetato de 6-{4-fluoro-3-[(4-{1-(isobutilamino)ciclopentil carbonil}]piperazin-1-il)carbonil]bencil}-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 trifluoroacetato de 2-(4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi])-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-1-io;
- 10 trifluoroacetato de 4-(1-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperidin-4-il)piridinio;
 trifluoroacetato de 2-[(1-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperidin-4-il)oxi]metil]piridinio;
 trifluoroacetato de 2-[(1-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperidin-3-il)oxi]metil]piridinio;
- 15 trifluoroacetato de 2-(4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperazin-1-il)-5-metoxipiridinio;
 trifluoroacetato de 2-(4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperazin-1-il)-4-metoxipiridinio;
- 20 trifluoroacetato de 4-(1-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]pirrolidin-3-il)piridinio;
 trifluoroacetato de 1-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperidin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamio;
- 25 4-etil-6-[4-fluoro-3-(1'*H*-espiro[1-benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil]bencil]piridazin-3(2*H*)-ona;
 trifluoroacetato de 1-[2-(1-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperidin-4-il)etil]-1*H*-pirazol-2-io;
- 30 trifluoroacetato de 5-cloro-2-(4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperazin-1-il)piridinio;
 trifluoroacetato de 2-(4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperazin-1-il)-6-metoxipiridinio;
- 35 trifluoroacetato de 3-bencil-7-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi])-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-1-io;
- 40 trifluoroacetato de 2-(4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperazin-1-il)-3,6-dimetilpirazin-1-io;
 trifluoroacetato de 4-etil-6-{4-fluoro-3-[(3-fenil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)carbonil]bencil}-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io;
- 45 trifluoroacetato de 4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi])-1-(3-metoxibencil]piperazin-1-io;
- 50 trifluoroacetato de 2-(1-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio;
- 55 trifluoroacetato de 4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperazin-1-io;
 trifluoroacetato de 4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi])-3-fenilpiperazin-1-io;
 trifluoroacetato de 3-bencil-4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperazin-1-io;
- 60 bis(trifluoroacetato) de 4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi])-2-(piridinio-3-ilmetil]piperazin-1-io;
 6-(3-[(4-(ciclopentilcarbonil)-1,4-diazepan-1-il]carbonil]-4-fluorobencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 6-(3-[(4-(ciclopentilcarbonil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil]-4-fluorobencil)-4-etilpiridazin-3(2*H*)-ona;
- 65 trifluoroacetato de 4-(5-[(4,5-dietil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi])-1,4-diazepan-1-io;
 trifluoroacetato de 4-(2-fluoro-5-[(5-isopropil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]benzoi])-1,4-diazepan-1-io;
- trifluoroacetato de 4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperazin-1-io;
 6-(4-fluoro-3-[(4-propionil]piperazin-1-il)carbonil]bencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 6-(3-[(4-(difluoroacetil]piperazin-1-il)carbonil]-4-fluorobencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
- trifluoroacetato de 6-(4-fluoro-3-{4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 trifluoroacetato de 6-(4-fluoro-3-[(4-isobutiril]piperazin-1-il)carbonil]bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io;
- trifluoroacetato de 2-[(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperazin-1-il)carbonil]piridinio;
- 6-(4-fluoro-3-[(4-(tetrahidrofurano-2-ilcarbonil]piperazin-1-il)carbonil]bencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 trifluoroacetato de 1-(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperazin-1-il)-*N,N*,2-trimetil-1-oxopropan-2-aminio;
- trifluoroacetato de 6-(4-fluoro-3-[(4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanoil)piperazin-1-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io;
- trifluoroacetato de 6-(4-fluoro-3-[(4-(pirrolidin-1-ilcarbonil]piperazin-1-il)carbonil]bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io;
- trifluoroacetato de 6-(4-fluoro-3-[(4-(trifluoroacetil]piperazin-1-il)carbonil]bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io;
- trifluoroacetato de 1-(1-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperidin-4-il)piridinio;
- trifluoroacetato de 1-(1-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}]piperidin-4-

- il}pirrolidinio;
 trifluoroacetato de 4-(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)quinazolin-1-io;
 5 trifluoroacetato de 2-(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)pirimidin-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-(3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-1,4-dio;
 trifluoroacetato de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-[4-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io;
 10 trifluoroacetato de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-2-io;
 trifluoroacetato de 3-ciano-2-(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil})piperazin-1-il}piridinio;
 trifluoroacetato de 3-(3,5-difluorofenil)-7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io;
 15 bis(trifluoroacetato) de 3-[(dimetilammonio)metil]-7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-2-io;
 trifluoroacetato de (7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanaminio;
 20 trifluoroacetato de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-(2-furil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io;
 trifluoroacetato de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-(pentafluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io;
 25 trifluoroacetato de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io;
 cloruro de 2-[(4-{2-fluoro-5-[(6-idroxi-4,5-dimetilpiridazin-3-il)metil]benzoil})piperazin-1-il]carbonil]-2-metilpirrolidinio;
 trifluoroacetato de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io;
 30 trifluoroacetato de 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io;
 trifluoroacetato de 7-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)-3-(2-tienil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io;
 35 trifluoroacetato de 3-ciclopropil-6-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo [3,4-*c*]piridin-2-io;
 trifluoroacetato de 6-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-io;
 trifluoroacetato de 5-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-2-io;
 40 bis(trifluoroacetato) de 7-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)-3-piridinio-3-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-2-io;
 trifluoroacetato de 7-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)-7-aza-1-azoniaspiro[3,5]nonano;
 45 trifluoroacetato de 1-[(1-(3-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}) azetidin-3-il)metil]pirrolidinio;
 trifluoroacetato de 1-(1-(3-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperidin-4-il)-3,3-difluoroazetidinio;
 trifluoroacetato de 5-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*]piridin-3-io;
 50 trifluoroacetato de 1-[(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)carbonil]-*n*-metilciclopentanaminio;
 trifluoroacetato de 7-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)-1-metil-7-aza-1-azoniaspiro[3,5]nonano;
 trifluoroacetato de 6-(4-metoxi-3-[[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io;
 55 trifluoroacetato de 8-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)-8-aza-2-azoniaspiro[4,5]decano;
 trifluoroacetato de 2-[(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)carbonil]-2-propilpirrolidinio;
 60 trifluoroacetato de 8-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)-2-metil-8-aza-2-azoniaspiro[4,5]decano;
 trifluoroacetato de 3-[(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil})piperazin-1-il]carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 3-[(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)carbonil]-1-metilpiperidinio;
 65 trifluoroacetato de 1-[(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)carbonil]-

N,N-dimetilciclopropanaminio;
 trifluoroacetato de 3-(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)-*N,N*-
 dimetil-3-oxopropan-1-aminio;
 trifluoroacetato de 2-bencil-2-[(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-
 5 il)carbonil]pirrolidinio;
 trifluoroacetato de 4,5-dimetil-6-(3-[(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-
 il)carbonil]bencil)piridazin-3(2*H*)-ona;
 trifluoroacetato de 6-[3-(1,8-diazaespiro[4.5]dec-8-ilcarbonil)-4-fluorobencil]-4-etil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io;
 trifluoroacetato de 3-[(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-
 10 il)carbonil]pirrolidinio;
 trifluoroacetato de 1-[(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)carbonil]-
N-metilciclopropanaminio;
 trifluoroacetato de 3-[(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)carbonil]-
 1-metilpirrolidinio;
 15 trifluoroacetato de 3-(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)-1,1,1-
 trifluoro-*N,N*-dimetil-3-oxopropan-2-aminio;
 trifluoroacetato de 2-[(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)carbonil]-
 2-metilpiperidinio;
 20 2-[(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)carbonil]-2-metilpiperidin-1-
 carboxilato de bencilo;
 4-etil-6-(4-fluoro-3-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*]piridin-5-
 il)carbonil]bencil)piridazin-3(2*H*)-ona;
 trifluoroacetato de 4-etil-6-{4-fluoro-3-[(1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)carbonil]bencil}-3-oxo-2,3-
 25 dihidropiridazin-1-io;
 trifluoroacetato de (2*S*)-2-[2-(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)-
 2-oxoetil]pirrolidinio;
 trifluoroacetato de 8-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)-1-etil-8-aza-1-
 azoniaspiro[4.5]decano;
 trifluoroacetato de 1-(ciclopropilmetil)-8-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)-8-aza-
 30 1-azoniaspiro[4.5]decano;
 6-[3-({4-[(1-aniliniciclopentil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil}-4-fluorobencil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 6-[3-({4-[(1-aminociclopentil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil}-4-fluorobencil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 trifluoroacetato de 6-{3-[(4-[(1-(bencilamino)ciclopentil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]-4-fluorobencil}-4,5-
 35 dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 trifluoroacetato de 6-(3-[(4-[(1-(ciclopropilmetil)amino]ciclopentil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]-4-fluorobencil)-
 4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 trifluoroacetato de 6-[4-fluoro-3-({4-[2-(4-fluorobencil)prolil]piperazin-1-il)carbonil]bencil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-
 40 ona;
 trifluoroacetato de 6-[4-fluoro-3-({4-[2-(4-metilbencil)prolil]piperazin-1-il)carbonil]bencil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-
 ona;
 trifluoroacetato de 6-[4-fluoro-3-({4-[2-(1-naftilmetil)prolil]piperazin-1-il)carbonil]bencil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-
 ona;
 trifluoroacetato de 6-(3-[(4-(2-etilprolil)piperazin-1-il)carbonil]-4-fluorobencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;

45 y sales farmacéuticamente aceptables, bases libres y tautómeros de los mismos.

En la presente invención, se incluye la base libre de los compuestos de Fórmula V, así como las sales y los
 estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden
 50 protonarse en el/los átomo/s de N de una amina y/o un resto heterociclo que contiene N para formar una sal. La
 expresión "base libre" se refiere a los compuestos de amina en forma no salina. Las sales farmacéuticamente
 aceptables englobadas no solo incluyen las sales ilustradas para los compuestos específicos descritos en el presente
 documento, sino también todas las sales farmacéuticamente aceptables típicas de la forma libre de los compuestos
 de Fórmula V. La forma libre de los compuestos de sal específicos descritos puede aislarse usando técnicas conocidas
 55 en la materia. Por ejemplo, la forma libre puede regenerarse tratando la sal con una solución de base acuosa diluida
 adecuada, tal como NaOH acuoso diluido, carbonato de potasio, amoniaco y bicarbonato de sodio. Las formas libres
 pueden diferir de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes
 polares, pero las sales ácidas y básicas son farmacéuticamente equivalentes a sus respectivas formas libres para los
 fines de la invención.

60 Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos pueden sintetizarse a partir de los compuestos
 de la presente invención que contienen un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En
 general, las sales de los compuestos básicos se preparan mediante cromatografía de intercambio iónico o haciendo
 reaccionar la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico formador
 de la sal deseado en un disolvente adecuado o diversas combinaciones de disolventes. De manera similar, las sales
 65 de los compuestos ácidos se forman mediante reacciones con la base orgánica o inorgánica apropiada.

Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las sales convencionales no tóxicas de los compuestos de la presente invención como se forman haciendo reaccionar uno de los presentes compuestos básicos con un ácido inorgánico, orgánico o polimérico. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, sulfámico, fosfórico, fósforo, nítrico y similares, así como sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, palmítico, glucónico, ascórbico, fenilacético, aspártico, cinámico, pirúvico, etanosulfónico, etano, disulfónico, valérico, trifluoroacético y similares. Los ejemplos de sales poliméricas adecuadas incluyen las derivadas de los ácidos poliméricos tales como ácido tánico, carboximetilcelulosa. Preferentemente, una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención contiene 1 equivalente de un compuesto de fórmula (V) y 1, 2 o 3 equivalentes de un ácido inorgánico u orgánico. Más particularmente, las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son el trifluoroacetato o las sales de cloruro, en especial, las sales de trifluoroacetato.

Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, las "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas se refieren a sales preparadas en forma de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, de calcio, de magnesio, de potasio y de sodio. Las sales procedentes de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, lisina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibencietilenodiamina, etilamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina tripropilantina, trometamina, dicitclohexilantina, butilantina, bencilamina, fenilbencilamina, trometamina y similares.

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describe de manera más completa en Berg *et al.* (1977) *J. Pharm. Sci., Pharmaceutical Salts*, 66:1-19.

También se observará que los compuestos de la presente invención son potencialmente sales internas o zwitteriones, ya que, en condiciones fisiológicas, un resto ácido desprotonado del compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico, y esta carga electrónica se podría compensar internamente frente a la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario.

Los compuestos de la invención se pueden usar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

La invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento o en la prevención de afecciones que pueden mejorarse mediante la inhibición de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) (véase, por ejemplo, *Nature Review Drug Discovers* (2005) 4:421- 440).

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de afecciones que pueden mejorarse mediante la inhibición poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).

Los inhibidores de PARP de la presente invención son útiles para el tratamiento de las enfermedades especificadas en el documento WO 2005/082368.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo afecciones resultantes del rechazo de trasplantes de órganos, tales como enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y osteopatías asociadas al aumento de la resorción ósea; enteropatías inflamatorias, tales como ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett y enfermedad de Crohn; neumopatías inflamatorias, tales como asma, síndrome de dificultad respiratoria adulta y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; enfermedades inflamatorias del ojo, incluyendo distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, uveítis, simpaticoftalmítis y endoftalmítis; enfermedades inflamatorias crónicas de la encía, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo esclerodermatitis, psoriasis y eccema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con el SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielititis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis vírica o autoinmune; complicaciones diabéticas, incluyendo, pero sin limitación, vasculitis por complejo inmunitario, lupus eritematoso sistémico (LES); enfermedades inflamatorias del corazón, tales

- como cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca isquémica, hipercolesterolemia y aterosclerosis; así como diversas enfermedades diferentes que pueden tener componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclampsia, fallo hepático crónico, traumatismo cerebral y de médula espinal, y síndrome de disfunción de órganos múltiples (MODS) (insuficiencia orgánica múltiple (MOF)). La enfermedad inflamatoria también puede ser una inflamación sistémica del organismo, representada por un choque gram-positivo o gram-negativo, choque hemorrágico o anafiláctico, o choque inducido por la quimioterapia del cáncer en respuesta a las citocinas proinflamatorias, por ejemplo, choque asociado a citocinas proinflamatorias. Dicho choque puede estar inducido, por ejemplo, por un agente quimioterapéutico que se administra como un tratamiento para el cáncer.
- 5
- 10 Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias.
- Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de lesiones por reperfusión, producidas por episodios naturales y durante un procedimiento quirúrgico, tal como lesión por reperfusión intestinal; lesión por reperfusión miocárdica; lesión por reperfusión producida por una cirugía de bypass cardiopulmonar, cirugía de reparación de aneurisma aórtico, cirugía de endarterectomía carotídea o choque hemorrágico; y la lesión por reoxigenación producida por el trasplante de órganos tales como el corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, intestino y córnea.
- 15
- 20 Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de lesiones por reperfusión.
- Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de afecciones isquémicas, incluyendo las debidas al trasplante de órganos, tales como la angina estable, angina inestable, isquemia miocárdica, isquemia hepática, isquemia de la arteria mesentérica, isquemia intestinal, isquemia de la extremidad crítica, isquemia de la extremidad crítica crónica, isquemia cerebral, isquemia cardíaca aguda, enfermedad renal por isquemia, enfermedad hepática isquémica, trastorno retiniano isquémico, choque séptico y una enfermedad isquémica del sistema nervioso central, tal como ictus o isquemia cerebral.
- 25
- 30 Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de afecciones isquémicas.
- La presente invención proporciona un compuesto de fórmula V para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la ictus.
- 35
- Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de insuficiencia renal crónica o aguda.
- 40 Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la insuficiencia renal.
- Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de enfermedades vasculares distintas de las enfermedades cardiovasculares, tales como oclusión arterial periférica, tromboangitis obliterans, enfermedad y fenómeno de Reynaud, acrocianosis, eritromelalgia, trombosis venosa, venas varicosas, fístula arteriovenosa, linfedema y lipedema.
- 45
- Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades vasculares distintas de las enfermedades cardiovasculares.
- 50
- Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, choque circulatorio, cardiomiopatía, trasplante cardíaco, infarto de miocardio y arritmia cardíaca, tal como fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, aleteo auricular y taquicardia auricular paroxística.
- 55
- Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares.
- Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus, incluyendo la diabetes de tipo I (Diabetes mellitus dependiente de la insulina), diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de la insulina), diabetes gestacional, diabetes autoinmune, insulinopatías, diabetes debido a enfermedad pancreática, diabetes asociada a otras enfermedades endocrinas (tales como el síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, glucagonoma, aldosteronismo primario o somatostatina), síndrome de resistencia a la insulina de tipo A, síndrome de resistencia a la insulina de tipo B, diabetes lipotrófica y diabetes inducida por toxinas de linfocitos B. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de complicaciones diabéticas, tales como cataratas diabéticas, glaucoma, retinopatía, nefropatía, (tales como
- 60
- 65

microalbuminuria y nefropatía diabética progresiva), polineuropatía, gangrena de los pies, arteriopatía coronaria aterosclerótica, enfermedad de las arterias periféricas, coma hiperglucémico-hiperosmolar no cetónico, mononeuropatías, neuropatía autónoma, úlceras del pie, problemas articulares y una complicación de la piel o de la membrana mucosa (tal como una infección, dermatopatía diabética, una infección por candidiasis o necrobiosis lipoídica diabética, obesidad), hiperlipidemia, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, enfermedad de las arterias coronarias, retinopatía, neuropatía diabética, polineuropatía, mononeuropatías, neuropatía autónoma, úlcera del pie, un problema articular, una infección fúngica, una infección bacteriana y cardiomiopatía.

Por lo tanto, La presente invención proporciona un compuesto de fórmula V para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la diabetes.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención del cáncer, incluyendo tumores sólidos tales como fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomiomasarcoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer pancreático, cáncer de hueso, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer oral, cáncer nasal, cáncer de garganta, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer de testículos, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de vejiga, cáncer de pulmón, carcinoma epitelial, cáncer de piel, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma; cánceres transmitidos por la sangre tales como leucemia linfoblástica aguda ("LLA"), leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, leucemia mielobástica aguda ("LMA"), leucemia promielocítica aguda ("LPA"), leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia aguda no diferenciada, leucemia mielocítica crónica ("LMC"), leucemia linfocítica crónica ("LLC"), leucemia de células pilosas y mieloma múltiple; leucemias agudas y crónicas tales como leucemias linfoblásticas, mielógenas, linfocíticas, mielocíticas; linfomas tales como enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de las cadenas pesadas y policitemia vera; cánceres cerebrales y del SNC tales como glioma, astrocitoma pilocítico, astrocitoma, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, schwannoma vestibular, adenoma, tumor cerebral metastásico, meningioma, tumor espinal y meduloblastoma.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para el tratamiento del cáncer que es deficiente en la actividad de reparación de las RDC del ADN dependiente de la recombinación homóloga (RH) (véase el documento WO 2006/021801).

La vía de reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH repara las roturas de doble cadena (RDC) del ADN mediante mecanismos homólogos para volver a formar una hélice de ADN continua (*Nat. Genet.* (2001) 27(3):247-254). Los componentes de la vía de reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH incluyen, pero sin limitación, ATM (NM-000051), RAD51 (NM-002875), RAD51 L1 (NM-002877), RAD51C (NM-002876), RAD51L3 (NM-002878), DMCI (NM-007068), XRCC2 (NM7005431), XRCC3 (NM-005432), RADS2 (NM-002879), RAD54L (NM-003579), RAD54B (NM-012415), BRCA-1 (NM-007295), BRCA-2 (NM-000059), RAD50 (NM-005732), MRE1 1A (NM-005590), NBS1 (NM-002485), ADPRT (PARP-1), ADPRTL2 (PARP-2), CTPS, RPA, RPA1, RPA2, RPA3, XPD, ERCC1, XPF, MMS19, RAD51p, RAD51D, DMC1, XRCCR, RAD50, MRE11, NB51, WRN, BLMKU70, RU80, ATRCHR1, CHK2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, RAD1 y RAD9. Otras proteínas que participan en la vía de reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH incluyen factores reguladores tales como BMSY (*Cell* (2003) 115:523-535).

Un cáncer que es deficiente en la reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH puede comprender o consistir en una o más células cancerosas que tienen una capacidad reducida o anulada para reparar las RDC del ADN a través de esa vía, en relación con las células normales, es decir, la actividad de la vía de reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH puede reducirse o inhibirse en una o más células cancerosas.

La actividad de uno o más componentes de la vía de reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH puede inhibirse en una o más células cancerosas de un individuo que tiene un cáncer que es deficiente en la reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH. Los componentes de la vía de reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH están bien caracterizados en la técnica (véase, por ejemplo, *Science* (2001) 291:1284-1289) e incluyen los componentes enumerados anteriormente.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula V para su uso en la fabricación de un medicamento para

el tratamiento o la prevención de un cáncer que es deficiente en la actividad de reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH.

5 En una realización, las células cancerosas son deficientes en la actividad de reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH de uno o más fenotipos seleccionados de ATM (NM-000051), RAD51 (NM-002875), RAD51 L1 (NM-002877), RAD51C (NM-002876), RAD51L3 (NM-002878), DMCI (NM- 007068), XRCC2 (NM7005431), XRCC3 (NM-005432), RAD52 (NM-002879), RAD54L (NM- 003579), RAD54B (NM-012415), BRCA-1 (NM-007295), BRCA-2 (NM-000059), RAD50 (NM-005732), MREI 1A (NM-005590), NBSI (NM-002485), ADPRT (PARP-1), ADPRTL2 (PARP-2), CTPS, RPA, RPA1, RPA2, RPA3, XPD, EKCCI, XPF, MMS19, RAD51p, RAD51D, DMCI, XRCCR, RAD50, 10 MRE11, NB51, WRN, BLMKU70, RU80, ATRCHK1, CHK2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, RAD1 y RAD9.

15 En otra realización, las células cancerosas tienen un fenotipo deficiente en BRCA1 y/o BRC2. Las células cancerosas con este fenotipo pueden ser deficientes en BRCA1 y/o BRCA2, es decir, la expresión y/o actividad de BRCA1 y/o BRCA2 pueden reducirse o inhibirse en las células cancerosas, por ejemplo, mediante mutación o polimorfismo en el ácido nucleico codificante, o mediante amplificación, mutación o polimorfismo en un gen que codifica un factor regulador, por ejemplo, el gen EMSY, que codifica un factor regulador BRCA2 (*Cell* (2003) 115: 523-535).

20 BRCA-1 y BRC A-2 son supresores tumorales conocidos cuyos alelos de tipo silvestre se pierden con frecuencia en tumores de portadores heterocigotos (*Oncogene*, (2002) 21(58):8981-93; ***Trends Mol Med***, (2002) 8(12):571-6). La asociación de las mutaciones BRCA-1 y/o BRCA-2 con el cáncer de mama ha sido bien caracterizada (*Exp Clin Cancer Res.*, (2002) 21 (3 *Supl.*):9-12). También se sabe que la amplificación del gen EMSY, que codifica un factor de unión a BRCA-2, está asociada al cáncer de mama y de ovario. Los portadores de mutaciones en BRCA-1 y/o BRCA-2 también tienen un riesgo elevado de cáncer de ovario, próstata y páncreas. La detección de la variación en BRCA-1 y 25 BRCA-2 es bien conocida en la técnica y se describe, por ejemplo en los documentos EP 699 754, EP 705 903, *Genet. Test* (1992).1:75-83; *Cancer Treat Res* (2002) 107:29-59; *Neoplasm* (2003) 50(4):246-50; *Ceska Gynecol* (2003) 68(1):11-16). La determinación de la amplificación del factor de unión a BRCA-2 EMSY se describe en *Cell* 115:523-535. Los inhibidores de PARP han demostrado ser útiles para la destrucción específica de tumores deficientes en BRCA-1 y BRCA-2 (*Nature* (2005) 434:913-916 y 917-920).

30 Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de tumores deficientes en BRCA-1 o BRCA-2.

35 En una realización, los inhibidores de PARP de la presente invención pueden usarse en terapia profiláctica para la eliminación de células deficientes en BRCA-2 (véase, *Cancer Res.* (2005) 65:10145).

40 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo, neurodegeneración relacionada con la expansión de poliglutamina, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, ataxia espinocerebelar, atrofia dentatorubral-palidoluisiana (DRPLA), neurodegeneración relacionada con la agregación de proteínas, enfermedad de Machado-Joseph, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía espongiiforme, una enfermedad relacionada con priones y esclerosis múltiple (EM).

45 Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas.

50 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de la infección retroviral (documento US 5652260), daño retiniano (*Curr. Eye Res.* (2004), 29:403), senescencia cutánea y daño cutáneo inducido por UV, (documento US5589483 y *Biochem. Pharmacol* (2002) 63:921).

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o la prevención del envejecimiento prematuro y para posponer la aparición de la disfunción celular relacionada con la edad (*Pharmacological Research* (2005) 52:93-99).

55 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferentemente, a seres humanos, solos o en combinación con vehículos, excipientes, diluyentes, adyuvantes, cargas, tampones, estabilizadores, conservantes, lubricantes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con una práctica farmacéutica normalizada.

60 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto por cualquier vía conveniente de administración, ya sea sistémica/periféricamente o en el lugar de la acción deseada, incluyendo, pero sin limitación, oral (por ejemplo, por ingestión); tópica (incluyendo, por ejemplo, transdérmico, intranasal, ocular, bucal y sublingual); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal; vaginal; administración parenteral, (por ejemplo, mediante inyección, incluyendo vía subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, 65 intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal); y por implantación de un depósito (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular).

5 El sujeto puede ser un eucariota, un animal, un animal vertebrado, un mamífero, un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), un primate, simio (por ejemplo, un mono o simio), un mono (por ejemplo, títí, babuino), un simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón) o un ser humano.

10 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones sabrosas y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos
15 contienen el principio activo en una premezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato de sodio, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrimiento o recubiertos mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando así una acción prolongada durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de enmascaramiento del sabor hidrosoluble tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material de retardo temporal tal como etilcelulosa, acetato butirato de celulosa.

25 Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con vehículos hidrosolubles tales como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

30 Las suspensiones acuosas contienen el principio activo en premezcla con excipientes adecuados para fabricar suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

45 Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Para proporcionar una preparación oral sabrosa, se pueden añadir agentes edulcorantes como los que se han definido anteriormente, así como agentes aromatizantes. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

50 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en premezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

60 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de araquis, por ejemplo, parafina líquida o las mezclas de esta. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

65 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o

sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, agentes saporíferos y colorantes y antioxidantes.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio.

10 El preparado inyectable estéril también puede ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril en la que el principio activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse primero en una mezcla de aceite de soja y lecitina. La solución oleosa se introduce después en una mezcla de agua y glicerol, y se procesa para formar una microemulsión.

15 Las soluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en el torrente sanguíneo de un paciente mediante inyección de embolada local. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de manera que se mantenga una concentración en circulación constante del presente compuesto. Para mantener dicha concentración constante, se puede utilizar un dispositivo de suministro intravenoso continuo. Un ejemplo de dicho dispositivo es la bomba intravenosa modelo 5400 Deltec CADD-PLUS™.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril para la administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. El preparado inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de los inyectables.

30 Los compuestos de Fórmula V también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas convencionales pero líquido a la temperatura del recto y por lo tanto, se derretirán en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.

35 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, vaselinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de Fórmula V. (Para los fines de la presente solicitud, la aplicación tópica incluirá lavados bucales y gargarismos).

40 Los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados y dispositivos de suministro o mediante vías transdérmicas, usando aquellas formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la materia. Para la administración en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente para todo el régimen de dosificación. Los compuestos de la presente invención también pueden suministrarse como un supositorio empleando bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.

50 Cuando se administra un compuesto de acuerdo con la presente invención a un sujeto, el nivel de dosis seleccionado dependerá de diversos factores que incluyen, pero sin limitación, la actividad del compuesto especial, la gravedad de los síntomas individuales, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, los compuestos y/o materiales usados en combinación, y la edad, el sexo, el peso, la afección, la salud en general y el historial médico previo del paciente. La cantidad de compuesto y la vía de administración será en última instancia a discreción del médico, aunque será generalmente la dosificación para conseguir concentraciones locales en el sitio de acción que consiguen el efecto deseado sin causar efectos secundarios dañinos o perjudiciales considerables.

60 La administración *in vivo* puede efectuarse en una dosis, de forma continua o intermitente (por ejemplo en dosis divididas a intervalos apropiados) en el transcurso del tratamiento. Los expertos en la materia conocen bien métodos para determinar el medio y la dosis de administración más eficaces, y variarán con la formulación usada para el tratamiento, la finalidad de la terapia, la célula diana a tratar y el sujeto que se va a tratar. Las administraciones únicas o múltiples pueden llevarse a cabo con el nivel de dosis y el patrón a seleccionar por el tratamiento médico.

65 En general, una dosis adecuada del compuesto activo está en el intervalo de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. Cuando el compuesto activo es una sal, un éster, un profármaco o similar, la cantidad administrada se calcula basándose en el compuesto precursor y de este modo el peso real que se vaya a usar se aumenta proporcionalmente.

Los presentes compuestos también son útiles en combinación con agentes antineoplásicos o agentes quimioterapéuticos.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como quimio y radiosensibilizadores para el tratamiento del cáncer. Son útiles para el tratamiento de mamíferos que se han sometido previamente o se están sometiendo en la actualidad a tratamiento para cáncer. Dichos tratamientos previos incluyen quimioterapia, radioterapia, cirugía o inmunoterapia previas, tales como vacunas contra el cáncer.
- 10 Por lo tanto, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de fórmula V y un agente antineoplásico para administración simultánea, separada o secuencial.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula V para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso como un adyuvante en la terapia del cáncer o para potenciar células tumorales para el tratamiento con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos.

En el tratamiento combinado, los compuestos de la presente invención se pueden administrar antes (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 1,2 semanas antes), simultáneamente con o posteriormente a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración del otro agente antineoplásico a un sujeto que lo necesite. En diversas realizaciones, los presentes compuestos y otro agente antineoplásico se administran con 1 minuto de diferencia, 10 minutos de diferencia, 30 minutos de diferencia, menos de 1 hora de diferencia, de 1 hora a 2 horas de diferencia, de 2 horas a 3 horas de diferencia, de 3 horas a 4 horas de diferencia, de 4 horas a 5 horas de diferencia, de 5 horas a 6 horas de diferencia, de 6 horas a 7 horas de diferencia, de 7 horas a 8 horas de diferencia, de 8 horas a 9 horas de diferencia, de 9 horas a 10 horas de diferencia, de 10 horas a 11 horas de diferencia, de 11 horas a 12 horas de diferencia, no más de 24 horas de diferencia o no más de 48 horas de diferencia.

30 Los compuestos de la presente invención y el otro agente antineoplásico pueden actuar de forma aditiva o sinérgica. Una combinación sinérgica de los presentes compuestos y otro agente antineoplásico podrían permitir el uso de dosis menores de uno o ambos de estos agentes y/o dosificaciones menos frecuentes de uno o ambos de los presentes compuestos y otros agentes antineoplásicos y/o administrar los agentes menos frecuentemente puede reducir cualquier toxicidad asociada a la administración de los agentes a un sujeto sin reducir la eficacia de los agentes en el tratamiento del cáncer. Además, un efecto sinérgico podría producir una mejora de la eficacia de estos agentes en el tratamiento del cáncer y/o la reducción de cualquier efecto secundario adverso o no deseado asociado al uso de cualquier agente por sí solo.

Se pueden encontrar ejemplos de agentes antineoplásicos o agentes quimioterapéuticos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención en "Cancer Principles and Practice of Oncology" por V. T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto habitual en la materia sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características concretas de los fármacos y del cáncer en cuestión. Dichos agentes antineoplásicos incluyen, pero sin limitación, los siguientes: inhibidores de HDAC, moduladores de los receptores de estrógenos, moduladores de los receptores de andrógenos, moduladores de receptores de retinoides, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa y otros inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la señalización de la proliferación y la supervivencia celular, agentes inductores de apoptosis y agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular. Los presentes compuestos son particularmente útiles cuando se administran junto con radioterapia.

Los ejemplos de "inhibidores de HDAC" incluyen ácido suberoilánilida-hidroxiámico (SAHA), LAQ824, LBH589, PXD101, MS275, FK228, ácido valproico, ácido butírico y CI-994.

55 "Moduladores de los receptores de estrógenos" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión del estrógeno al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de los moduladores de los receptores de estrógenos incluyen, pero sin limitación, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona y SH646.

60 "Moduladores de los receptores de andrógeno" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de los andrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de moduladores de los receptores de andrógenos incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

65 "Moduladores de los receptores retinoides" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de los retinoides

al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de dichos moduladores de los receptores retinoides incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, *trans-N*-(4'-hidroxifenil) retinamida y *N*-4-carboxifenil-retinamida.

5 “Agentes citotóxicos/citostáticos” se refiere a compuestos que producen la muerte celular o inhiben la proliferación celular principalmente interfiriendo directamente el funcionamiento de la célula o inhiben o interfieren la mitosis celular, incluyendo agentes de alquilación, factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos activables por hipoxia, agentes inhibidores de los microtúbulos/estabilizantes de los microtúbulos, inhibidores de las quinesinas mitóticas, inhibidores de las quinasas implicadas en la progresión mitótica, antimetabolitos, modificadores de la respuesta biológica; agentes terapéuticos hormonales/antihormonales, factores de crecimiento hematopoyético, agentes terapéuticos dirigidos contra anticuerpos monoclonales, inhibidores de topoisomerasas, inhibidores de proteasoma e inhibidores de ubiquitina ligasa.

15 Los ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero sin limitación, ciclofosfamida, clorambucil-carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), busulfán, treosulfano, sertenef, cachectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, aroplatino, oxaliplatino, temozolomida, metil-metanosulfonato, procarbazona, dacarbazina, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, *cis*-aminadictoro(2-metil-piridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, 20 (*trans, trans, trans*)-bis- μ -(hexano-1,6-diamina)- μ -[diamina-platino(II)] tetracloruro de bis[diamina(cloro)platino(II)], diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, doxorubicina, epirubicina, pirarrubicina, antineoplaston, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 y 4-demetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase el documento WO 00/50032).

En una realización, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con agentes de alquilación.

30 Los ejemplos de agentes de alquilación incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas: ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida y clorambucilo; nitrosoureas: carmustina (BSNU) y lomustina (CCNU); alquilsulfonatos: busulfán y treosulfán; triazenos: dacarbazina, procarbazona y temozolomida; complejos que contienen platino: cisplatino, carboplatino, aroplatino y oxaliplatino.

35 En una realización, el agente de alquilación es dacarbazina. La dacarbazina puede administrarse a un sujeto a dosis que varían de aproximadamente 150 mg/m² (del área de superficie corporal de un sujeto) a aproximadamente 250 mg/m². En otra realización, la dacarbazina se administra por vía intravenosa a un sujeto una vez al día durante cinco días consecutivos a una dosis que varía de aproximadamente 150 mg/m² a aproximadamente 250 mg/m².

40 En una realización, el agente de alquilación es procarbazona. La procarbazona puede administrarse a un sujeto a dosis que varían de aproximadamente 50 mg/m² (del área de superficie corporal de un sujeto) a aproximadamente 100 mg/m². En otra realización, la procarbazona se administra por vía intravenosa a un sujeto una vez al día durante cinco días consecutivos a una dosis que varía de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m².

45 En una realización, el agente de alquilación es temozolomida. La temozolomida puede administrarse a un sujeto a dosis que varían de aproximadamente 150 mg/m² (del área de superficie corporal de un sujeto) a aproximadamente 200 mg/m². En otra realización, la temozolomida se administra por vía oral a un animal una vez al día durante cinco días consecutivos a una dosis que varía de aproximadamente 150 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m².

50 Los ejemplos de agentes antimicóticos incluyen: alocolchicina, halicondrina B, colchicina, derivado de colchicina, dolestatina 10, maitansina, rizoxina, tiocolchicina y tritil-cisteína.

Un ejemplo de compuesto activable por hipoxia es la tirapazamina.

55 Los ejemplos de inhibidores del proteasoma incluyen, pero sin limitación, lactacistina, bortezomib, epoxomicina y aldehídos peptídicos tales como MG 132, MG 115 y PSI.

60 Los ejemplos de agentes inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizantes de microtúbulos incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, sulfonamida de 2,3,4,5,6-pentafluoro-*N*-(3-fluoro-4-metoxifenil)benceno, anhidrovinblastina, *N,N*-dimetil-L-valil-L-valil-*N*-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-*t*-butilamida, TDX258, los eptilonos (véanse por ejemplos patentes de Estados Unidos números 6.284.781 y 6.288.237) y BMS188797.

65 Algunos ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa son topotecán, haptamina, irinotecán, rubitecán, exatecan, gimetecán, diflomotecán, silil-camptotecinas, 9-aminocamptotecina, camptotecina, crisnatol, mitomicina C, 6-etoxipropionil-3',4'-*O*-exo-benciliden-chartreusina, 9-metoxi-*N,N*-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-*kl*]acridin-2-

(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3'4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNP1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo [4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c] quinolin-7-ona y dimesna; inhibidores de la topoisomerasa I no camptotecina tales como indolocarbazoles; e inhibidores de la topoisomerasa I y II duales tales como benzofenazinas, XR 20 115761MLN 576 y benzopiridoindoles.

En una realización, el inhibidor de topoisomerasa es irinotecán. El irinotecán puede administrarse a un sujeto a dosis que varían de aproximadamente 50 mg/m² (del área de superficie corporal de un sujeto) a aproximadamente 150 mg/m². En otra realización, el irinotecán se administra por vía intravenosa a un sujeto una vez al día durante cinco días consecutivos a una dosis que varía de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² los días 1-5, después otra vez por vía intravenosa una vez al día durante cinco días consecutivos los días 28-32 a una dosis que varía de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², después otra vez por vía intravenosa una vez al día durante cinco días consecutivos los días 55-59 a una dosis que varía de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m².

Los ejemplos de inhibidores de quinesinas mitóticas, y en particular la quinesina mitótica humana KSP, se describen en las publicaciones PCT WO 01/30768, WO 01/98278, WO 02/056880, WO 03/050.064, WO 03/050.122, WO 03/049.527, WO 03/049.679, WO 03/049.678, WO 03/039460, WO 03/079973, WO 03/099211, WO 2004/039774, WO 03/105855, WO 03/106417, WO 2004/087050, WO 2004/058700, WO 2004/058148 y WO 2004/037171, y las solicitudes de EE.UU. US 2004/132830 y US 2004/132719. En una realización, los inhibidores de las quinesinas mitóticas incluyen, pero sin limitación, inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK, inhibidores de Kif4, inhibidores de Mfosfl e inhibidores de Rab6-KIFL.

Los "inhibidores de quinasas implicadas en la progresión mitótica" incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la aurora quinasa, inhibidores de quinasas de tipo Polo (PLK) (en particular, inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R1.

Los "agentes antiproliferativos" incluyen oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, e INX3001, y antimetabolitos tales como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, fosteabina de sodio hidratada, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2-fluorometilen-2'-desoxicidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il-acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosil citosina y 3-aminopiridin-2- carboxaldehído tiosemicarbazona.

Los ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos contra anticuerpos monoclonales incluyen aquellos agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a una célula cancerosa específica o aun anticuerpo monoclonal específico de una célula diana. Los ejemplos incluyen Bexxar.

"Inhibidores de la HMG-CoA reductasa" se refiere a inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Los ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se pueden usar incluyen, pero sin limitación, lovastatina (MEVACOR®; véanse las patentes de EE.UU n.º 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las patentes de EE.UU n.º 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse las patentes de EE.UU n.º 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; véanse las patentes de EE.UU n.º 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896) y atorvastatina (LIPITOR®; véanse las patentes de EE.UU n.º 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952). Las fórmulas estructurales de estos inhibidores y de inhibidores de la HMG-CoA reductasa adicionales que se pueden usar en los presentes métodos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", *Chemistry & Industry*, pág. 85-89 (5 de febrero de 1996) y patentes de EE.UU. n.º 4.782.084 y 4.885.314. La expresión inhibidor de HMG-CoA reductasa como se usa en el presente documento incluye todas las formas de lactona y ácido abierto farmacéuticamente aceptables (es decir, cuando el anillo de lactona se abre para formar el ácido libre), así como formas de sal y éster de compuestos que tienen actividad inhibidora de HMG-CoA reductasa y, por lo tanto, el uso de dichas formas de sales, ésteres, ácido abierto y lactona se incluye dentro del alcance de la presente invención.

"Inhibidor de la prenil-proteína transferasa" se refiere a un compuesto que inhibe una cualquiera o cualquier

combinación de enzimas prenil-proteínas transferasas, incluyendo farnesil-proteína transferasa (FPTasa), geranylgeranyl-proteína transferasa de tipo I (GGPTasa-I) y geranylgeranyl-proteína transferasa de tipo II (GGPTasa-II, denominada también Rab GGPTasa).

5 Se pueden encontrar ejemplos de inhibidores de la prenil-proteína transferasa en las siguientes publicaciones y patentes: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, patente estadounidense n.º 5.420.245, patente estadounidense n.º 5.523.430, patente estadounidense n.º 5.532.359, patente estadounidense n.º 5.510.510, patente estadounidense n.º 5.589.485, patente estadounidense n.º 5.602.098, publicación de patente europea 0 618 221, publicación de patente europea 0 675 112, publicación de
10 patente europea 0 604 181, publicación de patente europea 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, patente estadounidense n.º 5.661.152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, patente estadounidense n.º 5.571.792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436 y patente de EE.UU. n.º 5.532.359.

Para un ejemplo del papel de un inhibidor de la prenil-proteína transferasa sobre la angiogénesis, véase *European J. of Cancer* (1999), 35(9):1394-1401.

20 “Inhibidores de la angiogénesis” se refiere a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero sin limitación, inhibidores de tirosina quinasa, tales como los inhibidores de los receptores de la tirosina quinasa Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de los factores de crecimiento derivados de epidermis, derivados de fibroblastos o
25 derivados de plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteasas de matriz), bloqueantes de la integrina, interferón- α , interleucina-12, polisulfato de pentosán, inhibidores de la ciclooxigenasa, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como aspirina e ibuprofeno, así como inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2 tales como celecoxib y rofecoxib (*PNAS* (1992) 89:7384; *JNCI* (1982) 69:475; *Arch. Ophthalmol.* (1990) 108:573; *Anat. Rec.* (1994) 238:68; *FEBS Letters* (1995) 372:83; *Clin. Orthop.* (1995) 313:76; *J. Mol. Endocrinol.* (1996) 16:107; *Jpn. J. Pharmacol.* (1997) 75:105; *Cancer Res.* (1991) 57:1625 (1997); *Cell* (1998) 93:705; *Inti. J. Mol. Med.* (1998) 2:715; *J. Biol. Chem.* (1999) 274:9116)), antiinflamatorios esteroideos (tales como corticosteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboximidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonol-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de la angiotensina II (véase *J. Lab. Clin. Med.* (1985) 105:141-145) y anticuerpos contra VEGF (véase *Nature Biotechnology* (1999) 17:963-968; Kim *et al* (1993) *Nature* 362:841-844; documentos WO 00/44777; y WO 00/61186).

Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y también pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase una revisión en *Clin. Chem. La. Med.* (2000) 38:679- 692). Los ejemplos de dichos agentes que modulan o
40 inhiben las rutas de coagulación y fibrinólisis incluyen, pero sin limitación, heparina (véase *Thromb. Haemost.*, (1998) 80:10-23), heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de carboxipeptidasa U (también conocidos como inhibidores del inhibidor de fibrinólisis activable por protrombina [TAFIa]) (véase *Trombosis Res.* (2001) 101:329-354). Se han descrito inhibidores de TAFIa en la Publicación PCT WO 03/013.526 y n.º de serie de EE.UU. 60/349.925 (presentada el 18 de enero de 2002).

45 “Agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular” se refiere a compuestos que inhiben las proteínas quinasas que transducen las señales de los puntos de control del ciclo celular, sensibilizando por tanto la célula cancerosa a los agentes que dañan el ADN. Dichos agentes incluyen inhibidores de las quinasas ATR, ATM, las quinasas Chk1 y Chk2 e inhibidores de cdk y cdc quinasa, y se ilustran específicamente por 7-hidroxiestaurosporina, estaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Ciclacel) y BMS-387032.

50 “Inhibidores de proliferación celular y vía de señalización de supervivencia” se refiere a agentes farmacéuticos que inhiben los receptores de superficie celular y las cascadas de transducción de señal cadena abajo de esos receptores de superficie. Dichos agentes incluyen inhibidores de EGFR (por ejemplo gefitinib y erlotinib), inhibidores de ERB-2 (por ejemplo, trastuzumab), inhibidores de IGFR (por ejemplo los desvelados en el documento WO 03/059951), inhibidores de receptores de citocinas, inhibidores de MET, inhibidores de PI3K (por ejemplo, LY294002), serina/treonina quinasas (incluyendo, pero sin limitación, inhibidores de Akt tales como los descritos en los documentos (WO 03/086404, WO 03/086403, WO 03/086394, WO 03/086279, WO 02/083675, WO 02/083139, WO 02/083140 y WO 02/083138), inhibidores de Raf quinasa (por ejemplo, BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo, CI-1040 y PD-098059) e inhibidores de mTOR (por ejemplo, Wyeth CCI-779 y Ariad AP23573). Dichos agentes incluyen compuestos inhibidores de moléculas pequeñas y antagonistas de anticuerpos.

Los “agentes inductores de apoptosis” incluyen activadores de miembros de la familia del receptor de TNF (incluyendo los receptores de TRAIL).

65 La invención también engloba combinaciones con AINE que son inhibidores selectivos de COX-2. Para los fines de

esta memoria descriptiva, los AINE que son inhibidores selectivos de COX-2 se definen como aquellos que poseen una especificidad para inhibir COX-2 sobre COX-1 de al menos 100 veces, como se midió por la relación de la CI_{50} para COX-2 sobre la CI_{50} para COX-1 evaluadas mediante los ensayos celulares o microsomales. Dichos compuestos incluyen, pero sin limitación, los desvelados en la patente de EE.UU. n.º 5.474.995, patente de EE.UU. n.º 5.861.419, 5 patente de EE.UU. n.º 6.001.843, patente de EE.UU. n.º 6.020.343, patente de EE.UU. n.º 5.409.944, patente de EE.UU. n.º 5.436.265, patente de EE.UU. n.º 5.536.752, patente de EE.UU. n.º 5.550.142, patente de EE.UU. n.º 5.604.260, documento U.S. 5.698.584, patente de EE.UU. n.º 5.710.140, documento WO 94/15932, patente de EE.UU. n.º 5.344.991, patente de EE.UU. n.º 5.134.142, patente de EE.UU. n.º 5.380.738, patente de EE.UU. n.º 5.393.790, 10 patente de EE.UU. n.º 5.466.823, patente de EE.UU. n.º 5.633.272 y patente de EE.UU. n.º 5.932.598.

Los inhibidores de COX-2 que son particularmente útiles en el presente método de tratamiento son 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos que se han descrito como inhibidores de COX-2 y son por tanto útiles en la presente invención 15 incluyen, pero sin limitación: parecoxib, CELEBREX® y BEXTRA® o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero sin limitación, endostatina, ucraína, ranpirasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiraniil]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)fenil]metil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, 20 combretastatina, RPI4610, NX31838, manopentaosa fosfato sulfatada, 7,7-(carbonil-bis[imino-*N*-metil-4,2-pirrolocarbonilimino]*N*-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino]-bis-(1,3-naftaleno disulfonato) y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metileno]-2-indolinona (SU5416).

Como se ha usado anteriormente, "bloqueantes de la integrina" se refiere a compuestos que antagonizan, inhiben o 25 contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_3$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_5$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico tanto a la integrina $\alpha_v\beta_3$ como a la integrina $\alpha_v\beta_5$, y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la/s integrina/s concreta/s expresadas en las 30 células endoteliales capilares. El término también se refiere a antagonistas de las integrinas $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$. El término también se refiere a antagonistas de cualquier combinación de integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\beta_5\alpha_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$.

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de las tirosina quinasas incluyen *N*-(trifluorometilfenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilidenil]indolin-2-ona, 17-(alilamino)-17-demetoxigel danamicina, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxil]quinazolina, *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9,12-epoxi-1*H* 35 diindolo[1,2,3-*fg*:3',2',1'-*kl*]pirrolo[3,4-*ij*][1,6]benzodiazocin-1-ona, SH268, genisteína, ST1571, CEP2563, sulfonato de 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7*H*-pirrolo[2,3-*dj*]pirimidinametano, 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU6668, ST1571A, *N*-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalazinamina y EMD121974. 40

En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de la 45 aparición de necrosis inducida por agentes selectivos de metilación de la *N*3-adenina tales como MeOSO₂(CH₂)-lexitropsina (Me-Lex).

Las combinaciones con compuestos diferentes que los compuestos antineoplásicos están también abarcadas en los presentes métodos. Por ejemplo, las combinaciones de los presentes compuestos reivindicados con agonistas de PPAR- γ (es decir, PPAR-gamma) y agonistas de PPAR- δ (es decir, PPAR-delta) son útiles en el tratamiento de ciertos 50 tumores malignos. PPAR- γ y PPAR- δ son los receptores γ y δ activados del proliferador de peroxisomas nucleares. Se ha publicado en la bibliografía la expresión de PPAR- γ en células endoteliales y su implicación en la angiogénesis (véanse *J. Cardiovasc. Pharmacol.* (1998) 31:909-913; *J. Biol. Chem.* (1999) 274:9116-9121; *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (2000) 41:2309-2317). Más recientemente, Los agonistas de PPAR- γ han mostrado inhibir la respuesta angiogénica a VEGF *in vitro*; los maleatos de troglitazona y de rosiglitazona inhiben el desarrollo de la neovascularización retiniana en ratones. (*Arch. Ophthalmol.* (2001) 119:709-717). Los ejemplos de agonistas de PPAR- γ y agonistas de PPAR- γ/α 55 incluyen, pero sin limitación, tiazolidinadionas (tal como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzoisoxazol-6-il)oxil]-2-metilpropiónico (desvelado en el documento USSN 09/782.856) y ácido 2(*R*)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi) fenoxi)propoxi)-2-etilcroman-2-carboxílico (desvelado en los documentos USSN 60/235.708 y 60/244.697). 60

Otra realización de la presente invención es el uso de los presentes compuestos desvelados combinados con agentes antivíricos (tales como análogos de nucleósidos incluyendo ganciclovir para el tratamiento del cáncer. Véase el 65 documento WO 98/04290.

Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos actualmente divulgados combinados con la terapia génica para el tratamiento del cáncer. Para una visión de conjunto de las estrategias genéticas para tratar el cáncer, véase Hall et al. (*Am J Hum Genet* (1997) 61: 785-789) y Kufe et al. (*Cancer Medicine*, 5ª Ed, pág. 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). Se puede usar la terapia génica para administrar cualquier gen supresor del tumor. Los ejemplos de dichos genes incluyen, pero sin limitación, p53, que puede suministrarse mediante transferencia génica mediada por virus recombinante (véase la patente de EE.UU. n.º 6.069.134, por ejemplo), un antagonista de uPA/uPAR ("Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice", *Gene Therapy*, agosto (1998) 5(8):1105-13) e interferón gamma (*J Immunol* (2000) 164:217-222).

Los compuestos de la presente invención pueden también administrarse con un inhibidor de la resistencia multifármaco inherente (MDR), en particular MDR asociada a altos niveles de expresión de proteínas transportadoras. Dichos inhibidores de MDR incluyen inhibidores de la glucoproteína-p (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853, verapamilo y PSC833 (valsopodar).

Se puede emplear un compuesto de la presente invención junto con agentes antieméticos para tratar la náusea o la emesis, incluyendo la emesis aguda, retrasada, de fase tardía y anticipada, que puede ser el resultado del uso de un compuesto de la presente invención, solo o con radioterapia. Para la prevención o tratamiento de la emesis, se puede utilizar un compuesto de la presente invención junto con otros agentes antieméticos, especialmente, antagonistas de los receptores de la neuroquinina-1, antagonistas de los receptores de 5HT₃, tales como ondansetron, granisetron, tropisetron, y zatisetron, agonistas de los receptores GABA_B, tales como baclofeno, un corticoesteroide tal como Decadron (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten u otros desvelados en las patentes de EE.UU. N.º 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712, un antidopaminérgico, tal como las fenotiazinas (por ejemplo, proclorperazina, flufenazina, tioridazina y mesoridazina), metoclopramida o dronabinol. En una realización, se administra un agente anti-emesis seleccionado de un antagonista del receptor de neuroquinina 1, un antagonista del receptor 5HT₃ y un corticoesteroide como un adyuvante para el tratamiento o la prevención de la emesis que puede producirse tras la administración de los presentes compuestos.

Se describen completamente los antagonistas de receptores de la neuroquinina-1 de uso junto con los compuestos de la presente invención, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n.º 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, 5.637.699, 5.719.147; publicaciones de patentes europeas n.º EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 y 0 776 893; publicaciones de patentes internacionales PCT n.º WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 y 97/21702; y en publicaciones de patentes británicas n.º 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169 y 2 302 689. La preparación de dichos compuestos se describe completamente en las patentes y publicaciones anteriormente mencionadas.

En una realización, el antagonista del receptor de la neuroquinina 1 para uso junto con los compuestos de la presente invención se selecciona entre: 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se describe en la patente de EE.UU. n.º 5.719.147.

Un compuesto de la presente invención también puede administrarse con un agente útil en el tratamiento de la anemia. Dicho agente de tratamiento de la anemia es, por ejemplo, un activador continuo del receptor de la eritropoyesis (tal como epoyetina alfa).

Un compuesto de la presente invención también puede administrarse con un agente útil en el tratamiento de la neutropenia. Dicho agente de tratamiento de la neutropenia es, por ejemplo, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y función de los neutrófilos tales como el factor de estimulación de colonias de granulocitos humanos, (G-CSF). Los ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim.

Un compuesto de la presente invención también puede administrarse con un fármaco potenciador inmunológico, tal como levamisol, isoprinosina y Zadaxin.

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para el tratamiento o la prevención del cáncer, incluyendo el cáncer de hueso, combinado con bisfosfonatos (entendiéndose que incluye los bisfosfonatos, difosfonatos, ácidos bisfosfónicos y ácidos difosfónicos). Los ejemplos de bisfosfonatos incluyen, aunque no de forma limitativa: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato y tiludronato incluyendo cualquiera y todas las sales farmacéuticamente aceptables, derivados, hidratos y las mezclas de los mismos.

Por lo tanto, el ámbito de la presente invención engloba el uso de los presentes compuestos reivindicados en combinación con radiación ionizante y/o en combinación con un segundo compuesto seleccionado de: inhibidores de HDAC, un modulador de los receptores de estrógenos, un modulador de los receptores de andrógenos, modulador de receptores de retinoides, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la angiogénesis, un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR-gamma, un agente antivírico, un inhibidor de la resistencia a múltiples fármacos inherente, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, un inhibidor de la señalización de proliferación y supervivencia celular, un agente que interfiere con un punto de control de ciclo celular, un agente inductor de la apoptosis y un bifosfonato.

El término "administración" y las variantes del mismo (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un profármaco del compuesto en el sistema del animal que necesite tratamiento. Cuando se proporciona un compuesto de la invención o profármaco del mismo combinado con uno o más principios activos (por ejemplo, un agente citotóxico, etc.), se entiende que cada uno de "administración" y sus variantes incluyen la introducción concurrente y secuencial del compuesto o profármaco de mismo y otros agentes.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que estimula la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que es buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico.

El término "tratamiento" se refiere al tratamiento de un mamífero afectado de una afección patológica, y se refiere a un efecto que alivia la afección matando las células cancerosas, pero también a un efecto que da lugar a la inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción en la velocidad de progreso, un alto en la velocidad de progreso, la mejora de la afección y la cura de la afección. También se incluye el tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis).

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, excipiente, etc. también debe ser «aceptable» en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

El término "adyuvante" se refiere al uso de compuestos junto con medios terapéuticos conocidos. Dichos medios incluyen regímenes citotóxicos de fármacos y/o radiación ionizante como se usa en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. En particular, se sabe que los compuestos activos potencian las acciones de varios tratamientos quimioterapéuticos del cáncer, que incluyen la clase de venenos de topoisomerasa (por ejemplo, topotecán, irinotecán, rubitecán), la mayoría de los agentes de alquilación conocidos (por ejemplo, DTIC, temozolamida) y fármacos a base de platino (por ejemplo, carboplatino, cisplatino) usados en el tratamiento del cáncer.

En una realización, el inhibidor de la angiogénesis que se usará como segundo compuesto se selecciona de un inhibidor de la tirosina quinasa, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de la epidermis, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de los fibroblastos, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, un Inhibidor de MMP (metaloproteasa de la matriz), un bloqueante de la integrina, interferón- α , interleucina-12, polisulfato de pentosán, un inhibidor de ciclooxigenasa, carboximidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonol-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1 o un anticuerpo contra VEGF. En una realización, el modulador del receptor de estrógeno es tamoxifeno o raloxifeno.

También se incluye en el alcance de las reivindicaciones un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I en combinación con radioterapia y/o en combinación con un compuesto seleccionado de: inhibidores de HDAC, un modulador de los receptores de estrógenos, un modulador de los receptores de andrógenos, modulador de receptores de retinoides, un agente

citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la angiogénesis, un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR-gamma, un agente antivírico, un inhibidor de la resistencia a múltiples fármacos inherente, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, un inhibidor de la señalización de proliferación y supervivencia celular, un agente que interfiere con un punto de control de ciclo celular, un agente inductor de la apoptosis y un bifosfonato.

Y otra realización de la invención más es un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula 1 en combinación con paclitaxel o trastuzumab.

La invención engloba además un método para tratar o prevenir el cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I en combinación con un inhibidor de COX-2.

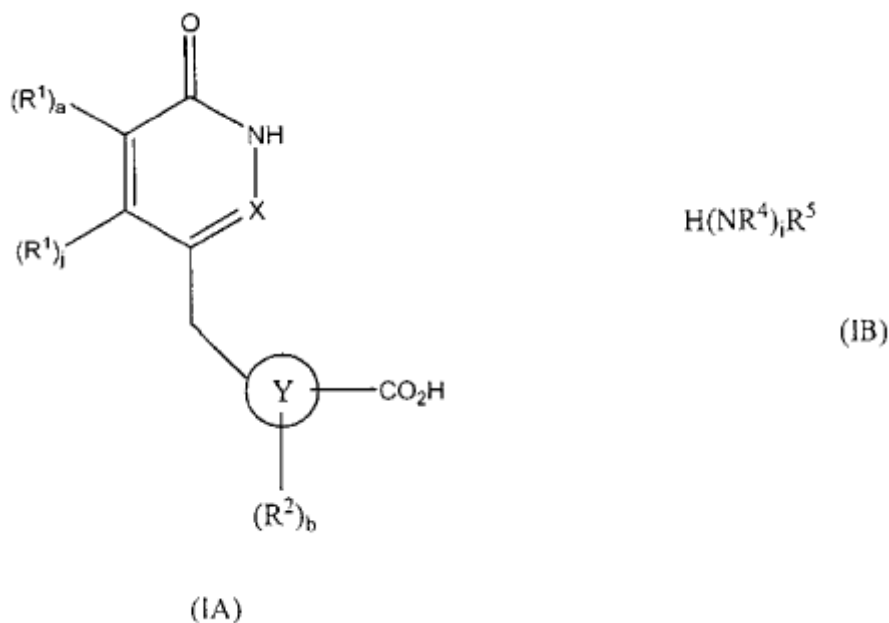
La presente invención también incluye una composición farmacéutica útil para tratar o prevenir el cáncer que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula 1 y un compuesto seleccionado de: inhibidores de HDAC, un modulador de los receptores de estrógenos, un modulador de los receptores de andrógenos, un modulador de receptores de retinoides, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteasa de VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis, un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ , un agente antivírico, un inhibidor de la señalización de proliferación y supervivencia celular, un agente que interfiere con un punto de control de ciclo celular, un agente inductor de la apoptosis y un bifosfonato.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de las enseñanzas contenidas en el presente documento.

Las abreviaturas usadas en la descripción de la química y en los siguientes ejemplos son:

AeOH (ácido acético); DCM (diclorometano); DIPEA (*N,N'*-Diisopropiletilamina); DMA (*N,N*-dimetilacetamida); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); equiv., (equivalente); EtOAc (acetato de etilo); HBTU (*O*-Benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato); NaH (hidruro de sodio); RMN (resonancia magnética nuclear); PyBOP (1*H*-benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio); RP-HPLC (Cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase inversa); TA (temperatura ambiente); ac. sat. (solución acuosa saturada); TBTU (*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato); TFA (trietilamina); TFA (ácido trifluoroacético); y THF (tetrahidrofurano).

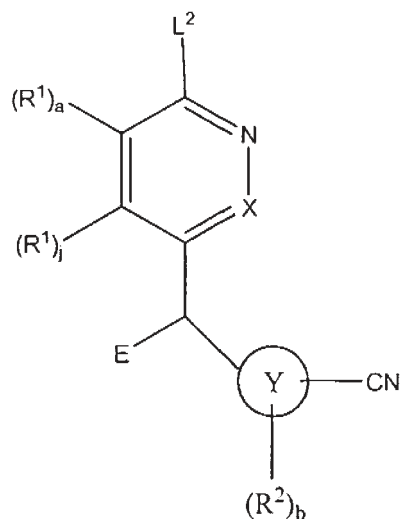
Los compuestos de fórmula V en la que d es 1 se pueden preparar mediante la condensación de un compuesto de fórmula IA con un compuesto de fórmula IB:



en la que a, b, es decir, j, X, R¹, R², R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente, e Y es fenilo. La reacción, en general, en presencia de agentes de acoplamiento tales como HBTU y DIPEA, en un disolvente tal como DMA a aproximadamente temperatura ambiente. También se puede usar un agente de acoplamiento tal como TBTU y un

disolvente tal como DMF. Se pueden usar condiciones de acoplamiento análogas en cualquier etapa de la síntesis de compuestos de fórmula V usando combinaciones apropiadas de materiales de partida.

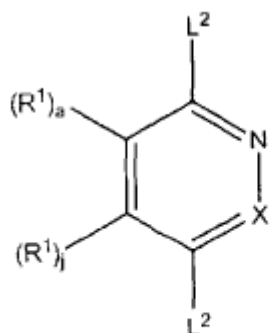
5 Los compuestos de fórmula IA se pueden preparar por hidrólisis y descarboxilación concurrentes de un compuesto de fórmula IC:



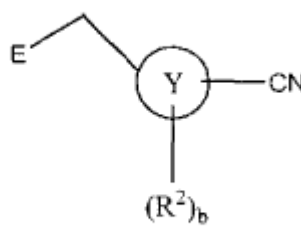
(IC)

10 en la que a, b, j, R^1 , R^2 , X e Y son como se han definido anteriormente, E es un grupo aceptor de electrones, tal como ciano y L^2 es un grupo saliente tal como halógeno, por ejemplo, flúor o cloro. En general, la reacción se lleva a cabo en condiciones ácidas o básicas. Por ejemplo, una base tal como NaOH se puede usar a una temperatura de aproximadamente 90 °C. La reacción se puede llevar a cabo en disolventes tales como AcOH y HCl a reflujo.

15 Los compuestos de fórmula IC se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula ID con un compuesto de fórmula IE:



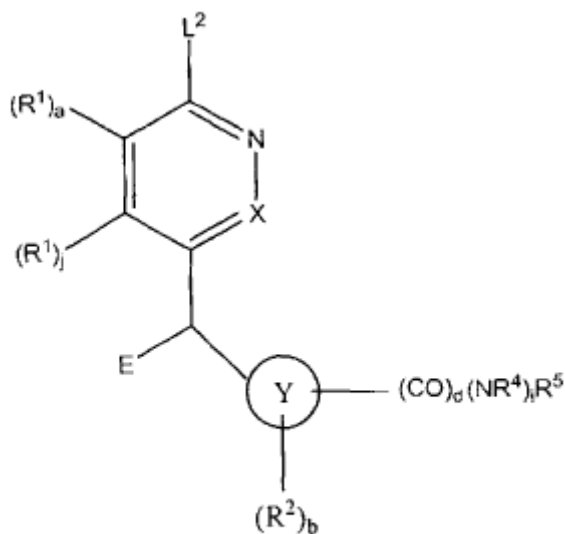
(ID)



(IE)

20 en la que a, b, j, R^1 , R^2 , X, Y, E y cada L^2 es independientemente como se ha definido anteriormente, La reacción, en general, se lleva a cabo en presencia de una base tal como NaH, en un disolvente tal como DMF a de aproximadamente 0 °C a temperatura ambiente.

25 Como alternativa, los compuestos de fórmula V pueden prepararse mediante hidrólisis y descarboxilación concurrentes de un compuesto de fórmula IF:

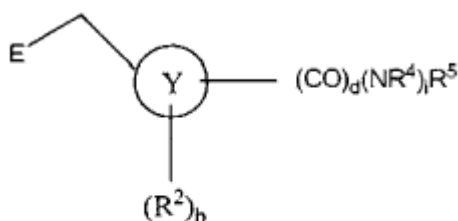


(IF)

en la que a, b, d, es decir, j, X, Y, R¹, R², R⁴, R⁵, L² y E son como se han definido anteriormente. En general, la reacción se lleva a cabo en condiciones ácidas o básicas.

5

Los compuestos de fórmula IF se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula ID con un compuesto de fórmula IG:



(IG)

10

en la que b, d, es decir, Y, R², R⁴, R⁵ y E son como se han definido anteriormente. La reacción, en general, se lleva a cabo en presencia de una base tal como NaH, en un disolvente tal como DMF a de aproximadamente 0 °C a temperatura ambiente.

15 Cuando no se describe la síntesis de productos intermedios y materiales de partida, estos compuestos están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de compuestos disponibles en el mercado mediante métodos convencionales o mediante extensión de los ejemplos del presente documento.

20 Los compuestos de fórmula V pueden convertirse en otros compuestos de fórmula V mediante los métodos conocidos o métodos descritos en los Ejemplos.

25 Durante cualquiera de las secuencias sintéticas descritas en el presente documento, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Greene, T. W. y Wuts, P. G. M.; Wiley Interscience, 1999 y Kocienski, P. J, *Protecting Groups*, Thieme, 1994. Los grupos protectores pueden ser eliminados en una fase posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, cuando el grupo protector Boc está presente, puede eliminarse mediante la adición de TFA en disolventes tales como DCM y/o MeCN a aproximadamente la temperatura ambiente. Como alternativa, se puede usar EtOAc en presencia de HCl y 1,4-dioxano, a aproximadamente la temperatura ambiente. El grupo protector de bencilcarbonilo se puede retirar mediante hidrogenación usando métodos convencionales, tal como el tratamiento con un catalizador tal como Pd/C, en un disolvente tal como metanol en una atmósfera de hidrógeno.

30

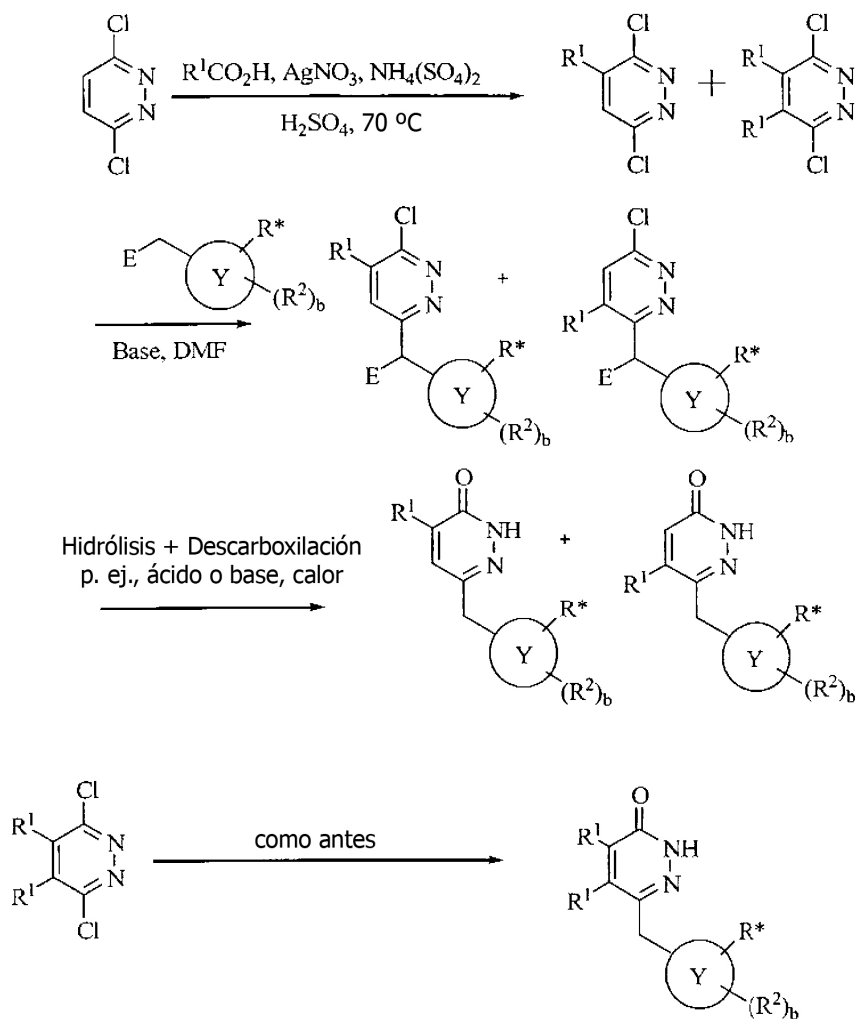
Los compuestos de la presente invención se prepararon de acuerdo con los siguientes esquemas. Todas las variables

de las fórmulas son como se ha definido anteriormente.

Esquema 1

5 Los compuestos descritos en la presente invención se pueden preparar usando los métodos descritos a continuación. Por ejemplo, se pueden obtener 3,6-dicloro-4-alkilpiridazina y 3,6-dicloro-4,5-dialkylpiridazinas mediante la adición de radicales a la dicloropiridazina, los radicales apropiados se generan por descarboxilación del ácido alcanoico apropiado con peroxodisulfato de amonio en presencia de Ag (I), según lo descrito en *Org. Prep. + Proc. Int.* 1988, 20, 117. La reacción de los derivados de 3,6-dicloropiridazina sustituidos con un grupo (hetero)aromático portador de un grupo metileno activado, activado por un grupo aceptor de electrones tal como un éster o nitrilo, en presencia de una base permite el desplazamiento de los grupos de cloro, dando una mezcla de las dos 3-((hetero)arilmetil)piridazinas regioisoméricas. La hidrólisis de esta mezcla isomérica, con la descarboxilación simultánea y la hidrólisis del grupo cloruro de imino, da lugar a la formación del armazón deseado. En esta etapa, se puede separar la mezcla de isómeros, (Esquema 1).

15



en la que:

E es un grupo aceptor de electrones, p. ej., -CO₂alquilo, -CN; Y es fenilo

R* es (CO)_d (NR⁴)_iR⁵;

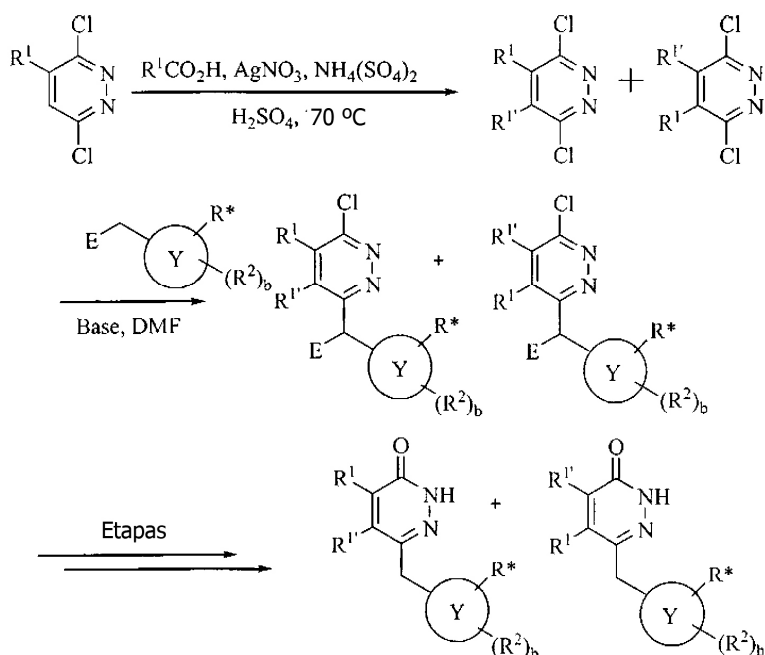
R¹ es alquilo C₁₋₆; y

todas las variables son como se han definido anteriormente

Esquema 2

20 En ciertas circunstancias, el grupo (hetero)aromático puede portar un asa funcional que puede manipularse más para producir otros derivados. Por ejemplo, se puede llevar un nitrilo (hetero)aromático a través de la secuencia sintética. Este grupo funcional se puede hidrolizar durante la reacción de descarboxilación, produciendo el ácido carboxílico

correspondiente. A su vez, este se puede acoplar con varias aminas para producir los inhibidores de PARP deseados (**Esquema 2**).



en la que:

E es un grupo aceptor de electrones, p. ej., -CO₂alquilo, -CN; Y es fenilo

R* es (CO)_d (NR⁴)_eR⁵;

R¹, Y, R^{1'} son alquilo C₁₋₆; y

todas las variables son como se han definido anteriormente

Esquema 3

5

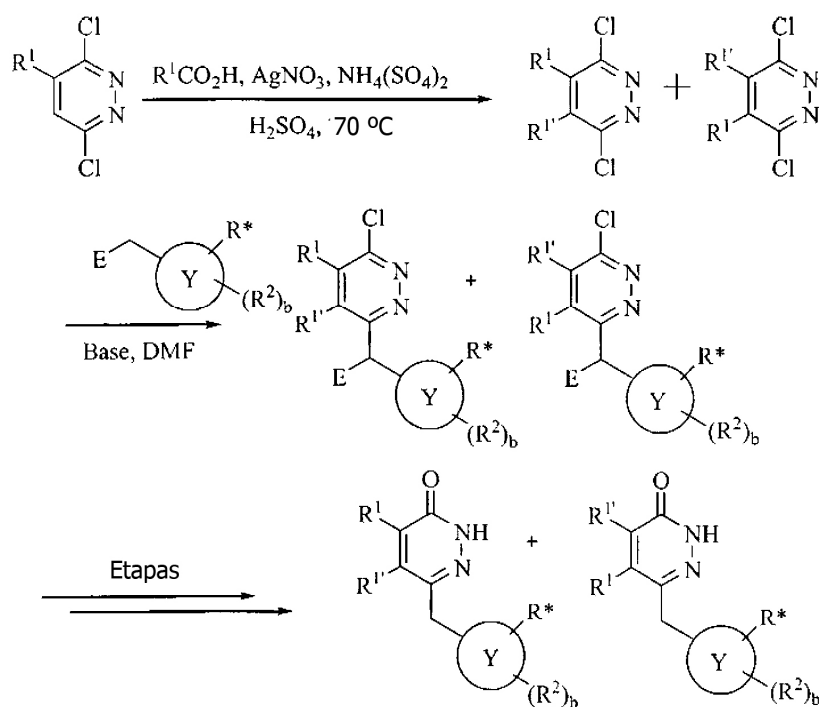
Los inhibidores de la presente invención pueden transformarse en otros derivados relacionados mediante transformaciones convencionales conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo: reacciones de acoplamiento de grupos amino con: ácidos carboxílicos usando reactivos de acoplamiento como HBTU, HATU, TBTU y PyBoP, o con grupos acilo activados; reacciones de sulfonilación usando cloruros de sulfonilo; o aminaciones reductoras usando un derivado carbonilo y un grupo amino, usando un agente reductor como el cianoborohidruro de sodio.

10

Esquema 3

15

La 3,6-dicloro-4-alkilpiridazina se puede preparar mediante la adición del radical alquilo a la dicloropiridazina, como se ha descrito previamente. Después, se pueden formar 3,6-dicloro-4-alkil-5-alkil*-piridazinas asimétricas mediante la reacción con un segundo radical alquilo por descarboxilación del ácido alcanoico apropiado con peroxodisulfato de amonio en presencia de Ag (I), como se describe en *Org. Prep. + Proc. Int.* 1988, 20, 117. Las secuencias de reacción descritas anteriormente permiten la elaboración de los inhibidores de PARP deseados (**Esquema 3**).



en la que:

E es un grupo aceptor de electrones, p. ej., -CO₂alquilo, -CN; Y es fenilo

R* es (CO)_d (NR⁴)_iR⁵;

R¹ y R^{1'} son alquilo C₁₋₆; y

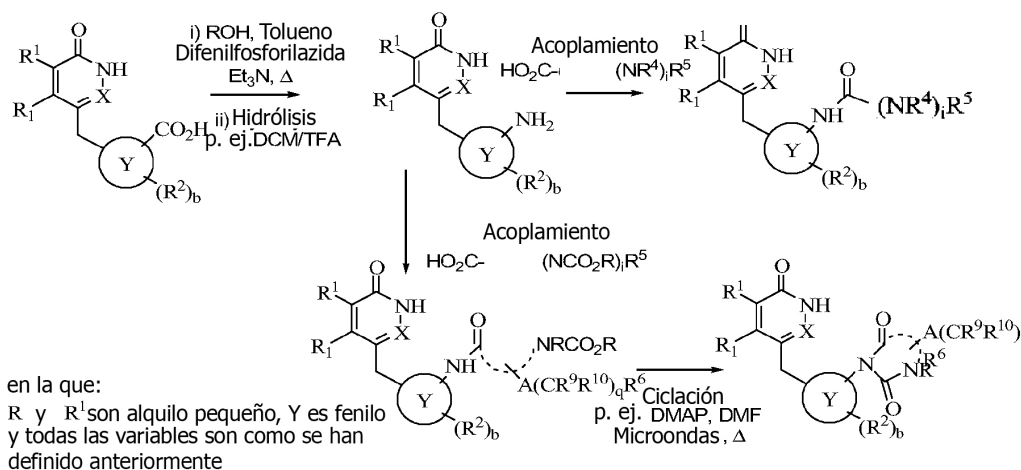
todas las variables son como se han definido anteriormente

Esquema 3

Esquema 4

- 5 Un método alternativo para convertir estos inhibidores de PARP en compuestos relacionados es usar una reacción de Curtius. Un compuesto que contiene un ácido carboxílico puede tratarse con difenilfosforilazida en un disolvente alcohólico a reflujo y sufrir una reacción de transposición de Curtius al carbamato correspondiente. Este carbamato se puede hidrolizar luego en condiciones ácidas al derivado de (hetero) anilina correspondiente, que luego se puede
- 10 elaborar en los inhibidores de PARP deseados mediante el acoplamiento de la reacción en condiciones convencionales (**Esquema 8**). De una realización relacionada, el derivado de (hetero)anilina se puede acoplar con un anhídrido de acilo y luego ciclarse más a la imida correspondiente mediante la adición de un reactivo de acoplamiento tal como TBTU. Como alternativa, la (hetero)anilida se puede acoplar con un ácido carboxílico que contiene un resto carbamato, la posterior irradiación con microondas en presencia de DMAP permite la ciclación a la correspondiente urea cíclica.

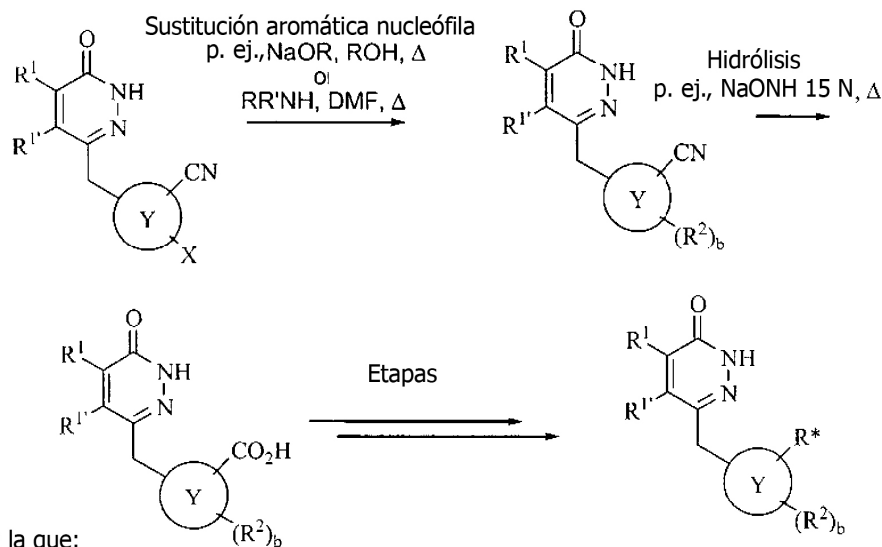
15



Esquema 4

Esquema 5

- 5 Un método adicional para convertir un tipo de inhibidor en otro es llevar a cabo una reacción de sustitución aromática nucleófila en el anillo Y. Por ejemplo, un grupo halógeno, por ejemplo, un fluoruro, en el anillo (hetero)aromático puede desplazarse con un ion alcóxido o un grupo amino. El tratamiento, con un alcóxido de sodio en un disolvente de alcohol a reflujo, permite la introducción de un grupo alcoxi en el anillo Y. Como alternativa, el calentamiento vigoroso del sustrato en una solución de la amina en un disolvente polar como DMF, en un recipiente de reacción sellado, permite la formación de grupos alquilamino y dialquilamino en el anillo Y. Las manipulaciones de grupos funcionales posteriores, tales como la hidrólisis de grupos nitrilo en medios básicos fuertes a reflujo y el acoplamiento, dan los inhibidores de PARP deseados (**Esquema 5**).



en la que:
 H = Halógeno, p. ej., flúor
 R* es $(\text{CO})_d (\text{NR}^4)_1\text{R}^5$; Y es fenilo
 R, R', R¹ y R^{1'} son alquilo C₁₋₆; y
 todas las variables son como se han definido anteriormente

Esquema 5

- 15 Los compuestos ilustrados descritos en el presente documento se ensayaron mediante los ensayos descritos a continuación, y resultaron tener un valor de Cl_{50} inferior a 5 μM .

Ensayo de SPA de PARP-1**Reactivos de trabajo**

- 5 **Tampón de ensayo:** Tris 100 mM pH 8, MgCl₂ 4 mM, Espermina 4 mM, KCl 200 mM, Nonidet P-40 al 0,04 %.
Mezcla de enzimas: Tampón de ensayo (12,5 ul), DTT 100 mM (0,5 ul), PARP-1 (5 nM, Trevigen 4668-500-01), H₂O (hasta 35 ul).
 Dinucleótido nicotinamida-adenina (NAD)/ Mezcla de ADN: [³H-NAD] (250 uCi/ ml, 0,4 ul, Perkin-Elmer NET-443H), NAD (1,5 mM, 0,05 ul, SIGMA N-1511), NAD biotilado (250 uM, 0,03 ul, Trevigen 4670-500-01), Timo de ternera activado (1 mg/ml, 0,05 ul, Amersham Biosciences 27-4575), H₂O (hasta 10 ul).
 10 **Mezcla de desarrollo:** perlas de estreptavidina SPA (5 mg/ml, Amersham Biosciences RPNQ 0007) disueltas en EDTA 500 mM.

Diseño experimental

- 15 La reacción se realiza en una microplaca de 96 pocillos con un volumen final de 50 ul/pocillo. Se añaden 5 ul de solución de DMSO al 5 %/compuesto, se añade la mezcla de enzimas (35 ul), se inicia la reacción añadiendo mezcla de NAD/ADN (10 ul) y se incuba durante 2 horas a TA. Se detiene la reacción mediante la adición de la mezcla de desarrollo (25 ul) y se incuba durante 15 min a TA. Se mide usando un instrumento TOP COUNT de Packard.

Ejemplo 1**Trifluoroacetato de 4-15-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil]-1,4-diazepan-1-io (A4)**

- 25 Etapa 1: 5-[(6-cloro-5-etilpiridazin-3-il)(ciano)metil]-2-fluorobenzonitrilo (A1) y 5-[(6-cloro-4-etilpiridazin-3-il)(ciano)metil]-2-fluorobenzonitrilo (A2)

- A una solución enfriada con hielo de 5-(cianometil)-2-fluorobenzonitrilo (1 equiv.) y 3,6-dicloro-4-etilpiridazina (1,9 equiv.) (Referencia: *Org. Prep. + Proc. Int.* 1988, 20, 117 y documento US 4 628 088, 1986) en DMF, se añadió en porciones NaH (2,1 equiv.). Se agitó la reacción a 0 °C durante 15 min y luego se calentó a TA y se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió con una solución ac. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. Se separó una mezcla isomérica de 4- y 5-etilpiridazina por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con Hexanos:EtOAc 9:1, proporcionando primero el isómero sustituido en 5 (A1) y, posteriormente, el isómero sustituido en 4 (A2). 5-[(6-Cloro-5-etilpiridazin-3-il)(ciano)metil]-2-fluorobenzonitrilo (A1): RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,80-7,78 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,31-7,29 (1H, m), 5,63 (1H, s), 2,81 (2H, cd, J = 7,6 y 3,1 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,6 Hz). MS (ES) C₁₅H₁₀ClFN₄ requerida: 300/302, encontrada: 301/303 (M+H)⁺. 5-[(6-cloro-4-etilpiridazin-3-il)(ciano)metil]-2-fluorobenzonitrilo (A2): RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,75-7,67 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,30 (1H, t, J = 8,6 Hz), 5,74 (1H, s), 2,80-2,70 (1H, m), 2,60-2,50 (1H, m), 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) C₁₅H₁₀ClFN₄ requerida: 300/302, encontrada: 301/303 (M+H)⁺.

- 40 Etapa 2: ácido 5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoico (A3)

- Una mezcla de A1 (1 equiv.) en AcOH, HCl conc. y H₂O (1:2:1, 0,065 M) se calentó a reflujo durante una noche, luego se enfrió a TA y se diluyó con H₂O y EtOAc, y se separó. La fase acuosa se lavó con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a presión reducida. Se añadió el producto en bruto disuelto en AcOH y NaOAc (2 equiv.). La solución resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se recogió en H₂O y, a la suspensión resultante, se añadió una solución acuosa de NaOH 23 M (8 equiv.) y se calentó a 90 °C durante 30 min. La solución de reacción se enfrió luego se acidificó a pH 4 con HCl 2 M. Se agitó la mezcla durante 10 min y se filtró. El sólido resultante se lavó secuencialmente con H₂O, hexanos, Et₂O, EtOAc y se secó a alto vacío, dando el compuesto del título en forma de un polvo naranja pálido. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,30 (0,5H, s a), 12,74 (1H, s), 7,78-7,75 (1H, m), 7,53 (1H, m), 7,31-7,25 (1H, m), 7,72 (1H, s), 3,94 (2H, s), 2,45 (2H, J = 7,5 Hz), 1,11 (3H, t, J = 7,5 Hz). MS (ES) C₁₄H₁₃FN₂O₃ requerida: 276, encontrada: 277 (M+H)⁺.

- 55 Etapa 3: Trifluoroacetato de 4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-io (A4)

- A una solución de A3 (1 equiv.) en DMA, se añadió HBTU (2 equiv.), 1-homo-piperazinacarboxilato *terc*-butílico (1,9 equiv.) y DIPEA (3,4 equiv.). La mezcla se agitó durante una noche a TA y luego la mezcla de reacción se concentró, se disolvió el producto en bruto en DCM, y se lavó dos veces con H₂O, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El aceite naranja resultante se disolvió en una mezcla de HCl/EtOH 6 M (2:1) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La solución se concentró, se basificó con solución ac. conc. de NH₃ a pH 9, y luego se extrajeron las sustancias orgánicas con DCM. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con H₂O, salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1 %) y MeCN (TFA al 0,1 %) como eluyentes (columna: Water X-Terra C18) y se liofilizaron las fracciones de producto combinadas, dando el compuesto del título en forma de un polvo incoloro. RMN de ¹H

(300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,76 (1H, s), 8,79 (2H, s), 7,45-7,27 (3H, m), 7,19 (1H, s), 3,93 (2H, s), 3,85-3,74 (2H, m), 3,56 (1H, m), 3,39-3,20 (5H, m), 2,45 (2H, J = 7,5 Hz), 2,08-1,91 (2H, m), 1,11 (3H, t, J = 7,5 Hz). MS (ES) C₁₉H₂₃FN₄O₂ requerida: 358, encontrada: 359 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 2

Trifluoroacetato de 4-{5-[(4-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoiil}-1,4-diazepan-1-io (B3)

Etapa 1: ácido 5-[(6-cloro-4-etilpiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoico (B1)

Una solución del Ejemplo 1, A2 (1 equiv.) en AcOH:HCl conc.:H₂O (1:10:1, 0,065 M) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta la TA y se diluyó con agua/EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. MS (ES) C₁₄H₁₂ClFN₂O₂ requerida: 294/296, encontrada: 295/297 (M+H)⁺.

Etapa 2: Trifluoroacetato de 4-{5-[(6-cloro-4-etilpiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoiil}-1,4-diazepan-1-io (B2)

A una solución de B1 (1 equiv.) en DMA, se añadió HBTU (2 equiv.), 1-homopiperazinacarboxilato *terc-butílico*-butílico (2 equiv.) y DIPEA (3,1 equiv.), y la mezcla se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se disolvió el producto en bruto en DCM, se lavó con H₂O (x 2), se secó (Na₂SO₄), y el disolvente se retiró a presión reducida. Se disolvió el producto en bruto resultante en una solución de HCl:EtOH 6 M (3:1) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La solución de reacción se concentró, se basificó con amoníaco acuoso a pH 9 y la mezcla se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1 %) y MeCN (TFA al 0,1 %) como eluyentes (columna: Water X-Terra C18). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS (ES) C₁₉H₂₂ClFN₄O requerida: 376/378, encontrada: 377/379 (M+H)⁺.

Etapa 3: Trifluoroacetato de 4-{5-[(4-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoiil}-1,4-diazepan-1-io (B3)

Una mezcla de B2, NaOAc (2 equiv.) y AcOH (0,16 M) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1 %) y MeCN (TFA al 0,1 %) como eluyentes (columna: Water X-Terra C18). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron, dando el compuesto del título. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,80 (1H, m), 8,84 (2H, s), 7,38-7,28 (3H, m), 6,66 (1H, s), 4,01 (2H, s), 3,85-3,7 (2H, m), 3,55 (1H, m), 3,36-3,32 (2H, m), 3,27 (1H, m), 3,20 (1H, m), 3,16 (1H, m), 2,45-2,42 (2H, m), 2,06 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,11-1,07 (3H, m). MS (ES) C₁₉H₂₃FN₄O₂ requerida: 358, encontrada: 359 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

6-{3-[(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-4-fluorobencil}-4-etilpiridazin-3(2H)-ona (C1)

A una solución del Ejemplo 1, A4 (1 equiv.) en DCM:DMF (2:1, 0,5 M), se añadió DIPEA (3 equiv.), seguido de AcCl (1,2 equiv.). Después de agitar 30 min a TA, el disolvente se retiró a presión reducida y se volvió a disolver el producto en bruto en EtOAc, se lavó con HCl 1 M, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida. Se disolvió el producto en bruto resultante en THF:H₂O (1:1), y se añadió LiOH (2 equiv.), tras agitar durante 40 min a TA, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,6 (1H, s), 7,38 (1H, m), 7,28-7,17 (3H, m), 3,92 (2H, m), 3,82-3,66 (3H, m), 3,60-3,48 (3H, m), 3,43-3,30 (2H, m), 2,46 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,05 (1,5H, s), 1,89 (1,5H, s), 1,88-1,49 (2H, m), 1,12 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) C₂₁H₂₅FN₄O₃ requerida: 400, encontrada: 401 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

1-Acetil-4-{5-[(6-cloro-4-etilpiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoiil}-1,4-diazepano (D1)

El compuesto del título se preparó según lo descrito en el Ejemplo 3 a partir del Ejemplo 2, B3. Se obtuvo en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,78 (1H, s), 7,32-7,14 (3H, m), 6,65 (1H, s), 4,01-3,99 (2H, m), 3,79-3,63 (3H, m), 3,53-3,48 (3H, m), 3,40-3,27 (2H, m), 2,48-2,41 (2H, m), 2,04-2,02 (3H, m), 1,86-1,78 (1H, m), 1,55-1,46 (1H, m), 1,11-1,06 (3H, m). MS (ES) C₂₁H₂₅FN₄O₃ requerida: 400, encontrada: 401 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

4-Etil-6-(4-fluoro-3-{3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il}carbonil)bencil}piridazin-3(2H)-ona (E1)

A una solución del Ejemplo 1, A3 (1 equiv.) en DMF (0,2 ml, 0,28 M), se añadió HBTU (1,2 equiv.) y DIPEA (1 equiv.). La solución resultante se agitó 10 min a TA. Después, se añadió una solución de cloruro de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-io (solicitud internacional PTC WO 2005020929) (1,1 equiv.) y DIPEA (1,2 equiv.) en DMF (0,2 ml, 0,28 M). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. El producto en bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1 %) y MeCN (TFA al 0,1 %) como eluyentes. Se liofilizaron las fracciones de producto, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,74 (1H, s), 7,47-7,31 (3H, m), 7,20 (1H, s), 5,11-5,09 (1.4H, m), 4,77-4,75 (0.7H, m), 4,27-4,18 (2.6H, m), 3,94 (2H, s), 3,80-3,78 (1.3H, m), 2,44 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,11 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) C₂₀H₁₈F₄N₆O₂ requerida: 450, encontrada: 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

Trifluoroacetato de 4-{5-[(5-Etil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-io (F8) y trifluoroacetato de 4-{5-[(4-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-io (F9)

Etapa 1: 3,6-Dicloro-4-etil-5-metilpiridazina (F1)

A una suspensión de 3,6-dicloro-4-etilpiridazina (1 equiv.), AgNO₃ (0,7 equiv.) y AcOH (2,8 equiv.) en H₂O (9,4 ml, 0,6 M), se añadió una solución de ácido sulfúrico conc. (6,6 equiv.) en H₂O (9,4 ml, 0,6 M) a 50 °C, seguido de la adición de una solución de peroxodisulfato de amonio (5,4 equiv.) en H₂O (9,4 ml, 0,6 M) a 60 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se calentó a 70-75 °C durante 30 min. Después de un período de refrigeración, la mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con una solución de hidróxido de amonio al 25 %, y se extrajo con Et₂O. Los extractos se lavaron con H₂O y se secaron (Na₂SO₄), y se retiró al disolvente a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo:EtOAc 9:1, proporcionando el producto deseado en forma de cristales incoloros. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,85 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,45 (3H, s), 1,21 (3H, t, J = 7,6 Hz).

Etapa 2: 5-[(6-Cloro-5-etil-4-metilpiridazin-3-il(ciano)metil]-2-fluorobenzonitrilo (F2) y 5-(6-cloro-4-etil-5-metilpiridazin-3-il)(ciano)metil]-2-fluorobenzonitrilo (F3)

Los compuestos del título se prepararon según lo descrito en el Ejemplo 1, A1 y A2. Se obtuvo una mezcla isomérica (proporción de 1:1), cuyos isómeros no se pudieron separar mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes de éter de petróleo:EtOAc, 7:3). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,77-7,67 (4H, m), 7,32-7,27 (2H, s), 5,76-5,72 (2H, m), 2,84 (2H, c, J = 7,5 Hz), 2,71-2,69 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,31 (3H, s), 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7,5 Hz). MS (ES) C₁₆H₁₂ClFN₄ requerida: 314/316, encontrada: 315/317 (M+H)⁺.

Etapa 3: Ácido 5-[(5-etil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoico (F4) y ácido 5-[(4-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoico (F5)

Los compuestos del título se prepararon según lo descrito en el Ejemplo 1, A3 a partir de la mezcla F2 y F3, y la mezcla de productos deseados obtenida de los isómeros F4 y F5. MS (ES) C₁₅H₁₅FN₂O₃ requerida: 290, encontrada: 291 (M+H)⁺.

Etapa 4: 4-{15-[(5-etil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepano-1-carboxilato *tert*-butílico (F6) y 4-{5-[(4-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepano-1-carboxilato *tert*-butílico (F7)

A una solución de F4 y F5 (1 equiv.) en DMA, se añadió HBTU (1,2 equiv.), 1-homo-piperazinacarboxilato *tert*-butílico (1,4 equiv.) y DIPEA (3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó 1 h a TA. El producto en bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1 %) y MeCN (TFA al 0,1 %) como eluyentes y se liofilizaron las fracciones de producto combinadas, dando los compuestos del título en forma de una mezcla isomérica a 1,6:1. MS (ES) C₂₅H₃₃FN₄O₄ requerida: 472, encontrada: 473 (M+H)⁺.

Etapa 4: trifluoroacetato de 4-{5-[(5-etil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-io (F8) y trifluoroacetato de 4-{5-[(4-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-io (F9)

La mezcla F6 y F7 se disolvió en una solución de TFA:CH₂Cl₂ (1:2, 2,1 ml) y la solución resultante se agitó 1 h a TA. El disolvente se concentró y el residuo se disolvió en MeCN:H₂O, se congeló y luego se liofilizó. Los compuestos del título se obtuvieron en forma de una mezcla de (proporción de F8:F9: 0,42/0,58). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,70-12,67 (1H, m), 8,86 (2H, s), 7,36-7,21 (3H, m), 3,95 (2H, s), 3,90-3,55 (2H, m), 3,54-3,04 (6H, m), 2,45-2,40 (2H, m), 2,02 (3H, s), 1,99 (2H, s), 1,02-0,92 (1,7H, m, producto principal), 0,91-0,81 (1,3H, m, producto minoritario), MS (ES) C₂₀H₂₆FN₄O₂ requerida: 372, encontrada: 373 (M+H)⁺.

Ejemplo 7**Trifluoroacetato de 4-{2-fluoro-5-[(5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]benzoil}-1,4-diazepan-1-io (G3)**

5

Etapas 1: 5-[(6-Cloro-5-isopropilpiridazin-3-il)(ciano)metil]-2-fluorobenzonitrilo (G1)

10 A una solución enfriada con hielo de 5-(cianometil)-2-fluorobenzonitrilo (1 equiv.) y 3,6-dicloro-4-isopropilpiridazina (1,3 equiv.) (Referencia: *Org. Prep. + Proc. Int.* 1988, 20, 117 y documento US 4 628 088, 1986) en THF (38 ml, 0,1 M), se añadió en porciones NaH (1 equiv.). Se agitó la reacción a 0 °C durante 15 min y luego se calentó a TA y se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió con una solución ac. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo:EtOAc (8:2), proporcionando el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,80-7,79 (2H, m), 7,49 (1H, s), 7,31-7,29 (1H, m), 5,63 (1H, s), 3,34-3,28 (1H, m), 1,36-1,29 (6H, m). MS (ES) C₁₆H₁₂ClFN₄ requerida: 314/316, encontrada: 315/317 (M+H)⁺.

Etapas 2: Ácido 2-fluoro-5-[(5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]benzoico (G2)

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1, A3. MS (ES) C₁₅H₁₅FN₂O₃ requerida: 290, encontrada: 291 (M+H)⁺.

Etapas 3: Trifluoroacetato de 4-{2-fluoro-5-[(5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]benzoil}-1,4-diazepan-1-io (G3)

25

El compuesto del título se preparó según lo descrito en el Ejemplo 6, etapas 4+5. El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,76 (1H, s), 8,74 (2H, s a), 7,45-7,28 (3H, m), 7,19-7,17 (1H, m), 3,94 (2H, s), 3,86-3,73 (2H, m), 3,55-3,18 (6H, m), 3,02-3,00 (1H, m), 2,07-1,90 (2H, m), 1,15-1,12 (6H, m). MS (ES) C₂₀H₂₅FN₄O₂ requerida: 372, encontrada: 373 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 8**Trifluoroacetato de 4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-io (H2)**

35

Etapas 1: 4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepano-1-carboxilato *terc*-butílico (H1)

40 A una solución del Ejemplo 14, N4 (1 equiv.) en DMA (3,7 ml, 0,4 M), se añadió HBTU (1,2 equiv.), 1-homo piperazinacarboxilato *terc*-butílico (1,4 equiv.) y DIPEA (3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó 1 h a TA. La reacción se interrumpió con una solución ac. sat. de NaHCO₃, y se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1 %) y MeCN (TFA al 0,1 %) como eluyentes, y se liofilizaron las fracciones de producto combinadas, dando el compuesto del título. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,69 (1H, s), 7,31-7,07 (3H, m), 4,00-3,98 (2H, m), 3,72-3,54 (3H, m), 3,39-3,35 (4H, m), 3,29-3,27 (1H, m), 2,03 (6H, s a), 1,79-1,77 (1H, m), 1,50-1,48 (1H, m), 1,42 (7.7H, s), 1,31 (2,3H, s). MS (ES) C₂₄H₃₁FN₄O₄ requerida: 458, encontrada: 459 (M+H)⁺.

45

Etapas 2: Trifluoroacetato de 4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-io (H2)

50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 6, etapa 5, y se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,73 (1H, s), 8,11 (2H, s a), 7,36-7,26 (3H, m), 4,00 (2H, s), 3,85-3,54 (2H, m), 3,37-3,20 (6H, m), 2,05-2,03 (7H, m), 1,90-1,88 (1H, m). MS (ES) C₁₉H₂₃FN₄O₂ requerida: 358, encontrada: 359 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 9**Trifluoroacetato de 1-(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)-N,2-dimetil-1-oxopropan-2-aminio (I2)**

60

Etapas 1: Trifluoroacetato de 4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-io (I1)

65 A una solución del producto intermedio del Ejemplo 14, N4 (1 equiv.) en DMF (0,97 ml, 0,4 M), se añadió HBTU (1,2 equiv.) y DIPEA (5 equiv.). Después de 10 min a TA, se añadió el 1-piperazinacarboxilato *terc*-butílico (1,2 equiv.) y la solución de reacción se agitó durante una noche a TA. La reacción se interrumpió con una solución ac. sat. de

NaHCO₃, y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó una vez con HCl 1 N y salmuera. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en una solución de TFA:CH₂Cl₂ (1:2, 3,4 ml) y la solución resultante se agitó 1 h a TA. El disolvente se retiró a sequedad y el producto en bruto se purificó mediante RPHPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1 %) y MeCN (TFA al 0,1 %) como eluyentes (columna: Water X-Terra C18). Se liofilizaron las fracciones de producto, dando el compuesto del título en forma de cristales amarillos. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,71 (1H, s), 8,92 (2H, s a), 7,32-7,30 (3H, m), 4,00 (2H, s), 3,86-3,84 (2H, m), 3,46-3,44 (2H, m), 3,25-3,23 (2H, m), 3,11-3,09 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,04 (3H, s). MS (ES) C₁₈H₂₁FN₄O₂ requerida: 344, encontrada: 345 (M+H)⁺.

10 Etapa 2: Trifluoroacetato de 1-(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}piperazin-1-il)-N,2-dimetil-1-oxopropan-2-aminio (I2)

Se disolvieron la N-BOC-N,2-dimetilalanina (3 equiv.), HATU (3 equiv.) y DIPEA (3 equiv.) en DMF (40 ml, 0,1 M). Después de 10 min a TA, se añadió una solución de I1 y DIPEA (1,2 equiv.) en DMF (0,1 ml, 0,3 M). La solución de reacción se agitó durante una noche a TA. El producto en bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1 %) y MeCN (TFA al 0,1 %) como eluyentes (columna: Water X-Terra C18). Se liofilizaron las fracciones de producto, dando los compuestos del título en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,72 (1H, s), 8,84-8,82 (2H, m), 7,38-7,25 (3H, m), 4,00 (2H, s), 3,71 (4H, s), 3,59 (2H, s a), 3,31 (2H, s a), 2,06 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,58 (6H, s). MS (ES) C₂₃H₃₀FN₅O₄ requerida: 443, encontrada: 444 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 10**

25 Trifluoroacetato de 8-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decano (J1)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 9. El ejemplo 14, N4 se acopló con sal oxalato de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1-carboxilato *tert*-butílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,71 (1H, s), 8,73 (2H, s a), 7,36-7,22 (3H, m), 4,15-4,11 (1H, m), 4,00 (2H, s), 3,38-3,25 (5H, m), 2,05-1,76 (14H, m). MS (ES) C₂₂H₂₇FN₄O₂ requerida: 398, encontrada: 399 (M+H)⁺.

30 **Ejemplo 11**

35 Bis(trifluoroacetato) de 8-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-2-io-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}-1-metil-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decano (K1)

A una solución del Ejemplo 11, J1 (1 equiv.) en MeOH (0,5 ml, 0,1 M), se añadió TFA (2,2 equiv.) hasta pH 6-7. Después, se añadió el formaldehído (10 equiv., 37 % en H₂O), NaBH₃(CN) (8 equiv.) y NaOAc (2,8 equiv.). La solución de reacción se agitó durante una noche a TA. El disolvente se retiró y se purificó el producto en bruto mediante RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1 %) y MeCN (TFA al 0,1 %) como eluyentes. Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron, dando el compuesto del título. El rotámetro principal mostró RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,72 (1H, s a), 9,63 (1H, s a), 7,36-7,24 (3H, m), 4,63-4,60 (1H, m), 4,00 (2H, s), 3,61 (1H, s a), 3,49-3,42 (1H, m), 3,23-3,17 (2H, m), 2,98-2,84 (1H, m), 2,75-2,73 (2H, m), 2,58 (3H, s), 2,40-2,31 (1H, m), 2,04 (6H, s), 1,97-1,79 (4H, m), 1,63-1,60 (1H, m). MS (ES) C₂₃H₂₉FN₄O₂ requerida: 412, encontrada: 413 (M+H)⁺.

45 **Ejemplo 12**

50 Trifluoroacetato de 4-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-N,N-dimetil-2-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil}bencenaminio (L3)

55 Etapa 1: 2-(Dimetilamino)-5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]benzonitrilo (L1)

Una solución del Ejemplo 14, N3 (1 equiv.) y dimetilamina (4 equiv., 2 M en MeOH) en DMF seca (2,7 ml, 0,1 M) se cerró herméticamente en un vial apto para microondas. La solución de reacción se calentó a 180 °C y se agitó durante 1,5 h. A continuación, la solución se enfrió a TA y el disolvente se evaporó a alto vacío. El producto en bruto se purificó con un cartucho de SCX. Se separó el compuesto del título mediante lavado con una solución de NH₃ 2 M en metanol y se concentró a presión reducida. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,67 (1H, s a), 7,45 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,90 (2H, s), 2,97 (6H, s), 2,05 (3H, s), 2,03 (3H, s). MS (ES) C₁₆H₁₉N₄O requerida: 282, encontrada: 283 (M+H)⁺.

60 Etapa 2: Ácido 2-(dimetilamino)-5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]benzoico (L2)

se recogió L1 (1 equiv.) en H₂O (0,4 ml, 0,7 M) y, a la suspensión resultante, se añadió una solución acuosa de NaOH 15 M (8 equiv.) y se calentó a temperatura de reflujo durante 72 h. La solución de reacción se enfrió a TA y se acidificó a pH 4 con HCl 2 M. El producto en bruto se purificó con un cartucho de SCX. Se separó el producto del título por lavado con una solución de amoníaco 2 M en metanol y se concentró a presión reducida. MS (ES) C₁₆H₁₉N₃O₃ necesaria: 301, encontrada: 302 (M+H)⁺.

Etapa 3: Trifluoroacetato de 4-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-N,N-dimetil-2-[[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,3]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil]bencenaminio (L3)

5 Se disolvieron L2 (1 equiv.), TBTU (1,1 equiv.) y DIPEA (1 equiv.) en DMF (0,6 ml, 0,2 M) y la solución se agitó 10 min a TA. Después, se añadió una solución de cloruro de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-io (solicitud internacional PTC WO 2005020929) (1,1 equiv.) y DIPEA (1,2 equiv.) en DMF (0,3 ml, 0,2 M). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. El producto en bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1 %) y MeCN (TFA al 0,1 %) como eluyentes (columna: Water X-Terra C18). Se liofilizaron las fracciones de producto combinadas, proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,67 (1H, s a), 7,24-7,07 (3H, m), 5,07-5,05 (1H, m), 4,58 (1H, s a), 4,26-4,13 (3H, m), 3,92 (2H, s), 2,75 (3H, s), 2,5 (3H, máximo de disolvente), 2,03 (6H, s). MS (ES) C₂₂H₂₄F₃N₇O₅ necesaria: 475, encontrada: 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 1315 Trifluoroacetato de 6-(4-isopropoxi-3-[[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io (M3)Etapa 1: 5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-isopropoxibenzonitrilo (M1)

20 Se preparó una solución de isopróxido de sodio mediante la reacción de sodio (2,5 equiv.) con 2-propanol seco (3 ml, 0,03 M), y se añadió a esto una solución del Ejemplo 14, N3 (1 equiv.) en 2-propanol seco (2,4 ml, 0,02 M). La solución resultante se calentó a temperatura de reflujo y se agitó durante 5 h. La solución de reacción se enfrió a TA y el disolvente se evaporó a alto vacío. El producto en bruto se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a sequedad. MS (ES) C₁₇H₁₉N₃O₂ requerida: 297, encontrada: 298 (M+H)⁺.

Etapa 2: Ácido 5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-isopropoxibenzoico (M2)

30 Se recogió M1 (1 equiv.) en H₂O (0,3 ml, 0,7 M) y, a la suspensión resultante, se añadió una solución acuosa de NaOH 15 M (8 equiv.) y se calentó a temperatura de reflujo durante 48 h. La solución de reacción se enfrió a TA y se acidificó a pH 4 con HCl 2 M. El producto en bruto se purificó con un cartucho de SAX. Se separó el producto del título mediante lavado con una solución de HCl 2 M en metanol y el disolvente se concentró a presión reducida. MS (ES) C₁₇H₂₀N₂O₄ requerida: 316, encontrada: 317 (M+H)⁺.

35 Etapa 3: Trifluoroacetato de 6-(4-isopropoxi-3-[[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io (M3)

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 12, etapa 3, y se obtuvo en forma de un polvo de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,70 (1H, s), 7,26-7,24 (1H, m), 7,13-7,05 (2H, m), 5,23-5,19 (0,4H, m), 4,93-4,88 (0,4H, m), 4,65-4,63 (1,6H, m), 4,54-4,25 (1,6H, m), 4,16-4,10 (2H, m), 3,93-3,87 (3H, m), 2,05-2,03 (6H, m), 1,26-1,21 (3H, m), 1,00-0,92 (3H, m). MS (ES) C₂₃H₂₅F₃N₆O₃ requerida: 490, encontrada: 491 (M+H)⁺.

Ejemplo 1445 6-(4-Fluoro-3-[[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-onaEtapa 1: 5-[(6-Cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-il)(ciano)metil]-2-fluorobenzonitrilo (N1)

50 El procedimiento siguió el descrito en el Ejemplo 1, etapa 1, partiendo de 3,6-dicloro-4,5-dimetilpiridazinona (preparada de acuerdo con *J. Org. Chem.* 1955, 20, 707-13). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,05-7,96 (1H, m), 7,95-7,82 (1H, m), 7,70-7,61 (1H, m), 6,48 (1H, s), 2,41 (3H, s), 2,29 (3H, s). MS (ES) C₁₅H₁₀ClFN₄ requerida: 300, encontrada: 301 (M+H)⁺.

55 Etapa 2: 5-[(6-Cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzonitrilo (N2)

60 Se suspendió el producto intermedio N1 en una mezcla de ácido acético, HCl ac. saturada y agua (1:1:2, 0,07 M). La suspensión se agitó y se calentó a reflujo durante 75 min. La mezcla de reacción se enfrió a TA y los disolventes se retiraron a presión reducida. Al residuo, se añadió solución de NaHCO₃ ac. saturada y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE-EtOAc (EtOAc al 10-80 %), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS (ES) C₁₄H₁₁ClFN₃ requerida: 275, encontrada: 276 (M+H)⁺.

Etapa 3: 5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzonitrilo (N3)

65 A una solución del producto intermedio N2 en ácido acético (0,16 M), se añadió NaOAc (2 equiv.) y la mezcla se agitó

y se calentó a reflujo durante 1 h. La solución se enfrió a TA y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en agua y se trituró hasta obtenerse una suspensión fina. El material sólido se retiró por filtración, se lavó con agua, se secó mediante una corriente de aire y luego a alto vacío. MS (ES) $C_{14}H_{12}FN_3O$ requerida: 257, encontrada: 258 (M+H)⁺.

5

Etapa 4: Ácido 5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoico (N4)

A una suspensión del producto intermedio N3 en agua (0,35 M), se añadió NaOH (8 equiv.) y la mezcla resultante se agitó y se calentó a 100 °C durante 60 min. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se acidificó lentamente a pH 2-3 con HCl 6 N. Se retiró por filtración el precipitado amarillo claro formado, se secó bajo una corriente de aire y luego a alto vacío. MS (ES) $C_{14}H_{13}FN_2O_3$ requerida: 276, encontrada: 277 (M+H)⁺.

10

Etapa 5: 6-(4-Fluoro-3-[[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (N5)

15

Se disolvieron el producto intermedio N4 (1 equiv.), TBTU (2 equiv.) y DIPEA (1,1 equiv.) en DMF (1,1 ml, 0,2 M) y la solución se agitó 10 min a TA. A continuación, se añadió una solución de cloruro de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-io (solicitud internacional PTC WO 2005020929) (2,2 equiv.) y DIPEA (1,2 equiv.) en DMF (1,4 ml, 0,2 M). La mezcla de reacción se agitó 5 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa, usando H_2O (TFA al 0,1 %) y MeCN (TFA al 0,1 %) como eluyentes. Se liofilizaron las fracciones de producto y la sal trifluoroacética resultante se repartió entre EtOAc y una solución ac. saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo blanco. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,70 (1H, s), 7,42-7,31 (3H, m), 5,09 (1H, s a), 4,75 (1H, s a), 4,28 (1H, s a), 4,16 (2H, s a), 4,01 (2H, s), 3,78-3,76 (1H, m), 2,05-2,03 (6H, m). MS (ES) $C_{20}H_{18}F_4N_6O_2$ requerida: 450, encontrada: 451 (M+H)⁺.

20

25

Ejemplo 15

30 6-(4-Fluoro-3-[[4-(2-metilpropil)piperazin-1-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona

Una mezcla de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-metilprolina (1 equiv.), TFA (2 equiv.), PyBOP (1 equiv.) y 6-[4-fluoro-3-(piperazin-1-ilcarbonil)bencil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (I1) en DMF seca (0,1 M) se calentó a 60 °C con irradiación de microondas durante 2 horas. El producto se aisló mediante HPLC preparativa. Después de la liofilización de las fracciones de producto combinadas, se disolvió el residuo en TFA al 10 %/DCM y la solución se calentó a 45 °C durante 1 h. El residuo obtenido tras la evaporación del disolvente se purificó más con un cartucho de SCX. La liofilización en agua/MeCN proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,67 (1H, s), 7,38-7,13 (3H, m), 3,96 (2H, s), 3,8-3,5 (5H, m), 3,3 (1H bajo señal de agua), 3,26-3,13 (2H, m), 2,92-2,78 (1H, m), 2,76-2,58 (1H, m), 2,34-2,15 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,75-1,46 (3H, m), 1,26 (3H, s). MS (ES) $C_{24}H_{30}FN_5O_3$ requerida: 455, encontrada: 456 (M+H)⁺.

35

40

Ejemplo 16

45 Trifluoroacetato de 6-[4-fluoro-3-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)bencil]-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io

Etapa 1: {5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorofenil}carbamato *terc*-butílico (O1)

A una mezcla del Ejemplo 14, N4 en *terc*-BuOH:tolueno (1:1, 0,171 M), se añadió difenil-fosforilazida (2,2 equiv.) y Et_3N (2,2 equiv.). La reacción se calentó a reflujo hasta que se consumió el material de partida y luego se retiraron las sustancias volátiles a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre DCM y solución ac. saturada de $NaHCO_3$; la fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se filtró. La evaporación del disolvente proporcionó el aceite amarillo (O1), que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación. MS (ES) $C_{18}H_{22}FN_3O_3$ requerida: 347, encontrada: 348 (M+H)⁺.

50

55

Etapa 2: Trifluoroacetato de 6-(3-[[N-(etoxicarbonil)alanil]amino]-4-fluorobencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io (O2)

Se disolvió O1 en DCM:TFA (1:1, 0,17 M), y la mezcla se agitó a TA durante 1 h y luego se retiraron las sustancias volátiles a alto vacío. Se añadieron el aceite resultante y DIPEA (2,35 equiv.) a una solución agitada de *N*-(etoxicarbonil) alanina, (1,35 equiv.), TBTU (1,35 equiv.) y DIPEA (1,35 equiv.) en DMF seca (0,3 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y después se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El producto se aisló por HPLC preparativa, usando MeCN/agua (TFA al 0,1 %) como eluyentes. Se liofilizaron las fracciones de producto combinadas, proporcionando el compuesto del título (O2) en forma de un polvo esponjoso blanco. MS (ES) $C_{19}H_{23}FN_4O_4$ requerida: 390, encontrada: 391 (M+H)⁺. RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,65 (1H, s), 9,61 (1H, s), 7,76-7,65 (1H, m), 7,45-

60

65

7,30 (2H, m), 7,23-7,10 (1H, m), 7,01-6,90 (1H, m), 4,27 (1H, m), 3,98 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,90 (2H, s), 2,03-1,96 (6H, m), 1,30-1,23 (3H, m), 1,16 (3H, t, J = 6,6 Hz).

Etapa 3: Trifluoroacetato de 6-[4-fluoro-3-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)bencil]-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io (O3)

A una solución de O2 en DMF (0,1 M), se añadió DMAP (3 equiv.) y la mezcla se calentó en un horno microondas a 180 °C durante 2 h. El producto se aisló purificando mediante RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1 %) y MeCN (+TFA al 0,1 %) como eluyentes. Las fracciones deseadas se liofilizaron, proporcionando el compuesto deseado. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,67 (1H, s), 8,52 (1H, s), 7,35-7,28 (2H, m), 7,25-7,18 (1H, m), 4,36-4,26 (1H, m), 3,97 (2H, s), 2,06-1,97 (6H, m), 1,38-1,31 (3H, m). MS (ES) C₁₇H₁₈FN₄O₃ requerida: 344, encontrada: 345 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

Trifluoroacetato de 6-(3-[[3-[1-(dimetilamino)-1-metiletil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil]-4-fluorobencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io

Etapa 1: N-(terc-butoxicarbonil)-2-metilalaninato de metilo (P1)

A una solución de Boc-α-metilalanina en DMF (0,4 M), se añadió K₂CO₃ (1 equiv.) y MeI (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 6 h y después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y solución ac. sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,20 (1H, s a), 3,58 (3H, s), 1,40-1,27 (15H, m). MS (ES) C₁₀H₁₉NO₄ requerida: 217, encontrada: 240 (M+Na)⁺.

Etapa 2: (2-Hidrazino-1,1-dimetil-2-oxoetil)carbamato terc-butílico (P2)

A una solución de P1 en 2-Propanol (0,56 M), se añadió monohidrato de hidrazina (10 equiv.) y la mezcla se agitó durante una noche a 90 °C. Se retiraron las sustancias volátiles a alto vacío y el producto en bruto obtenido se usó como tal en la siguiente etapa. MS (ES) C₉H₁₉N₃O₃ requerida: 217, encontrada: 240 (M+Na)⁺.

Etapa 3: 5-(2-{2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-metilpropanoil}hidrazino)-3,6-dihidropirazina-1(2H)-carboxilato de bencilo (P3):

Paralelamente, se añadió MC₃O⁺BF₄⁻ (1 equiv.) a una solución de 3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo (1 equiv.) en DCM (0,85 M) y se agitó la reacción durante 48 h. A continuación, se añadió el P2 suspendido en DCM y se continuó la agitación durante 3 días más. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con solución de NaOH 1 N. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente que se usó como tal en la siguiente etapa. MS (ES) C₂₁H₃₁N₅O₅ requerida: 433, encontrada: 434 (M+H)⁺.

Etapa 4: Trifluoroacetato de 7-[(benciloxi)carbonil]-3-[1-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-metiletil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io (P4)

Se calentó una solución de P3 en *n*-BuOH a reflujo durante 15 min. El disolvente se retiró a presión reducida y se purificó el producto en bruto resultante mediante el sistema Biotage eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-15 %/DCM y luego se volvió a purificar mediante RP-HPLC prep. usando H₂O (TFA al 0,1 %) y MeCN (TFA al 0,1 %) como eluyentes. Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron, dando el compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,55 (1H, s a), 7,44-7,29 (5H, m), 5,14 (2H, s a), 4,81 (2H, s a), 4,08-3,97 (2H, m), 3,90-3,77 (2H, m), 1,55 (6H, s a), 1,30 (9H, m). MS (ES) C₂₁H₂₉N₅O₄ requerida: 415, encontrada: 416 (M+H)⁺.

Etapa 5: 3-[1-(Dimetilamino)-1-metiletil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de bencilo (P5)

Se disolvió P4 en DCM:TFA (1:1, 0,105 M) y se agitó la mezcla a TA durante 2 h. Las sustancias volátiles se retiraron a alto vacío, se disolvió el residuo en MeOH (0,1 M) y luego se añadió TFA (3 equiv.) hasta pH = 7. Se añadieron formaldehído (sol. ac. al 37 %, 10 equiv.), NaBH₃(CN) (3 equiv.) y AcOH (4 equiv.) a la mezcla y se agitó a TA durante 2 h. Se evaporaron las sustancias volátiles y el producto en bruto resultante se purificó en un cartucho de SCX, eluyendo el producto deseado con solución de NH₃/MeOH. Después de la evaporación del disolvente, se usó el aceite transparente como tal en la siguiente etapa. MS (ES) C₁₈H₂₅N₅O₂ requerida: 343, encontrada: 344 (M+H)⁺.

Etapa 6: N,N-Dimetil-2-(5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)propan-2-amina (P6)

Se agitó una mezcla de P5 (0,12 mmol) y Pd/C (10 %, 22 mg) en MeOH (0,2 M) bajo atmósfera de H₂ durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se retiró a presión reducida, proporcionando un aceite en bruto usado como tal en la siguiente etapa. MS (ES) C₁₀H₁₉N₅ requerida: 209, encontrada: 210 (M+H)⁺.

Etapa 7: Trifluoroacetato de 6-(3-{[3-[1-(dimetilamino)-1-metiletil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil}-4-fluorobencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ilo (P7)

5 A una solución del Ejemplo 14, N4 y DIPEA (1,3 equiv.) en DMF (0,3 M), se añadió TBTU (1,3 equiv.). La mezcla
 10 resultante se agitó a TA durante 40 minutos y luego se añadió P6 (1 equiv.). Se siguió agitando durante 1 hora y el
 producto se aisló mediante purificación por RP-HPLC preparativa usando H₂O (TFA al 0,1 %) y MeCN (TFA al 0,1 %) como eluyentes. Se liofilizaron las fracciones de producto combinadas, dando el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,67 (1H, s), 10,12 (1H, s a), 7,43-7,36 (1H, m), 7,35-7,23 (2H, m), 4,99 (1H, s a), 4,66 (1H, s a), 4,29 (1H, s a), 3,98 (2H, s), 4,20-3,63 (3H, parcialmente bajo señal de agua), 2,80-2,69 (6H, m), 2,04-1,97 (6H, m), 1,78-1,66 (6H, m). MS (ES) C₂₄H₃₁FN₇O₂ requerida: 467, encontrada: 468 (M+H)⁺.

Ejemplo 18Trifluoroacetato de (2R)-2-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-2-metilazetidinio (O2)Etapa 1: (2R)-2-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-2-metilazetidina-1-carboxilato *terc*-butílico (Q1)

20 Se agitó una solución de ácido (2R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-metilazetidina-2-carboxílico (1,5 equiv.) y HATU (1,5 equiv.) en DMF seca (0,1 M) a TA durante 30 min. luego se añadieron el Ejemplo 14, N4 (1,0 equiv.) y DIPEA (1,5 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 48 h, luego se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con solución ac. sat. de NaHCO₃, solución de HCl 1 N y salmuera. La solución resultante se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES) C₂₈H₃₆FN₅O₅ requerida: 541, encontrada: 542 (M+H)⁺.

Etapa 2: Trifluoroacetato de (2R)-2-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-2-metilazetidinio (Q2)

30 Se disolvió (Q1) en solución de DCM/TFA (9/1, 0,06 M) y se agitó durante 18 h a TA. El disolvente se evaporó a presión reducida y se purificó el producto en bruto mediante RP-HPLC preparativa usando H₂O (TFA al 0,1 %) y MeCN (TFA al 0,1 %) como eluyentes. Se liofilizaron las fracciones deseadas, proporcionando el compuesto del título (Q2) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300K) δ: 12,67 (1H, s), 9,16 (1H, s a), 8,91 (1H, s a), 7,35-7,17 (3H, m), 4,07-3,91 (3H, m), 3,8-3,15 (9H, m), 2,92-2,73 (1H, m), 2,60-2,25 (1H, m solapado con la señal de DMSO), 2,00 (3H, s), 1,99 (3H, s), 1,77 (1,5H, s), 1,72 (1,5H, s). MS (ES) C₂₅H₂₉F₃N₅O₅ requerida: 441, encontrada: 442 (M+H)⁺.

Ejemplo 19Trifluoroacetato de 6-{4-fluoro-3-[(4-{[1-(isobutilamino)ciclopentil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]bencil}-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (R2)Etapa 1: 6-[3-[(4-{[1-(Aminociclopentil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil}-4-fluorobencil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (R1)

45 El compuesto deseado se preparó siguiendo el procedimiento general presentado en el Ejemplo 18, etapas 1 y 2, usando ácido 1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclopentanocarboxílico y Ejemplo 14, N4 como materiales de partida. Además, se añadió HOBT (1,3 equiv.) en la etapa 1. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo tras la purificación con un cartucho de SCX. MS (ES⁺) C₂₄H₃₀FN₅O₃ requerida: 455, encontrada: 456 (M+H)⁺.

Etapa 2: Trifluoroacetato de 6-{4-fluoro-3-[(4-{[1-(isobutilamino)ciclopentil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]bencil}-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (R2)

55 Se agitaron R1 (1,0 equiv.) y 2-metilpropanal (1,0 equiv.) en metanol seco (0,04 M) a TA durante 2 h, se añadió NaBH₃(CN) (1,0 equiv.) y se agitó a TA durante 1 h. Luego, se añadió agua y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se retiraron los disolventes a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa usando H₂O (TFA al 0,1 %) y MeCN (TFA al 0,1 %) como eluyentes. Se liofilizaron las fracciones deseadas, proporcionando el compuesto del título (CSF2) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300K) δ: 12,66 (1H, s), 8,40 (2H, s a), 7,35-7,16 (3H, m), 3,95 (2H, s), 3,72-3,40 (6H, m), 3,28 (2H, m), 2,68 (2H, m), 2,52 (1H, m), 2,13 (4H, m), 2,08 (3H, s), 1,98 (3 H, s), 1,88 (4H, m), 0,96 (6H, d, J = 6,4 Hz). MS (ES) C₂₈H₃₈FN₅O₃ requerida: 511, encontrada: 512 (M+H)⁺.

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores.

Ejemplo	Nombre	PMt	[M+H] ⁺	Procedimiento del Ejemplo
20	Trifluoroacetato de 2-(4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-1-io	436	437	5
21	Trifluoroacetato de 4-(1-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperidin-4-il)piridinio	420	421	5
22	Trifluoroacetato de 2-[(1-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperidin-4-il)oxi]metil]piridinio	450	451	5
23	Trifluoroacetato de 2-[(1-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperidin-3-il)oxi]metil]piridinio	450	451	5
24	Trifluoroacetato de 2-(4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)-5-metoxipiridinio	451	452	5
25	Trifluoroacetato de 2-(4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)-4-metoxipiridinio	451	452	5
26	Trifluoroacetato de 4-(1-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)pirrolidin-3-il)piridinio	406	407	5
27	Trifluoroacetato de 1-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperidin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilmetanaminio	400	401	5
28	4-etil-6-[4-Fluoro-3-(1' <i>H</i> -espiro[1-benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)bencil]piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	447	448	5
29	Trifluoroacetato de 1-[2-(1-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperidin-4-il)etil]-1 <i>H</i> -pirazol-2-io	437	438	5
30	Trifluoroacetato de 5-cloro-2-(4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)piridinio	455/ 457	456/ 458	5
31	Trifluoroacetato de 2-(4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)-6-metoxipiridinio	451	452	5
32	Trifluoroacetato de 3-bencil-7-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2- <i>a</i>]pirazin-1-io	471	472	5
33	Trifluoroacetato de 2-(4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il)-3,6-dimetilpirazin-1-io	450	451	5
34	Trifluoroacetato de 4-etil-6-(4-fluoro-3-[(3-fenil-5,6-dihidroimidazo[1,2- <i>a</i>]pirazin-7(8 <i>H</i>)-il)carbonil]bencil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io	457	458	5
35	Trifluoroacetato de 4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)-1-(3-metoxibencil)piperazin-1-io	464	465	5
36	Trifluoroacetato de 2-(1-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio	474	475	5
37	Trifluoroacetato de 4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-io	344	345	6
38	Trifluoroacetato de 4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)-3-fenilpiperazin-1-io	420	421	6
39	Trifluoroacetato de 3-bencil-4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-io	434	435	6
40	Bis(trifluoroacetato) de 4-(5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)-2-(piridinio-3-ilmetil)piperazin-1-io	435	436	6
41	6-(3-[(4-(Ciclopentilcarbonil)-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-4-fluorobencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-	454	455	5
42	6-(3-[(4-(Ciclopentilcarbonil)-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-4-fluorobencil)-4-etilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	454	455	5
43	Trifluoroacetato de 4-(5-[(4,5-dietil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)-1,4-diazepan-1-io	386	387	8
44	Trifluoroacetato de 4-(2-fluoro-5-[(5-isopropil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]benzoil)-1,4-diazepan-1-io	386	387	6
45	Trifluoroacetato de 4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil)piperazin-1-io	344	345	9
46	6-{4-Fluoro-3-[(4-propionilpiperazin-1-il)carbonil]bencil}-4,5-	400	401	9

ES 2 702 781 T3

	dimetilpiridazin-3(2H)-ona			
47	6-(3-([4-(Difluoroacetil)piperazin-1-il]carbonil)-4-fluorobencil)-4,5-dimetilpiridazin-3 (2H)-ona	422	423	9
48	6-(4-Fluoro-3-{[4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il]carbonil}bencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona	454	455	9
49	Trifluoroacetato de 6-{4-fluoro-3-[(4-isobutirilpiperazin-1-il]carbonil}bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io	414	415	9
50	Trifluoroacetato de 2-[(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]metil)-2-fluorobenzoil]piperazin-1-il]carbonil]piridinio	449	450	9
51	6-(4-Fluoro-3-{[4-(tetrahidrofurano-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}bencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona	442	443	9
52	Trifluoroacetato de 1-(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]metil)-2-fluorobenzoil]piperazin-1-il)-N,N,2-trimetil-1-oxopropan-2-aminio	457	458	9
53	Trifluoroacetato de 6-{[4-fluoro-3-{[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanoil)piperazin-1-il]carbonil}bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io	490	491	3
54	Trifluoroacetato de 6-(4-fluoro-3-{[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io	441	442	3
55	Trifluoroacetato de 6-(4-fluoro-3-{[4-(trifluoroacetil)piperazin-1-il]carbonil}bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io	440	441	3
56	Trifluoroacetato de 1-(1-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]metil)-2-fluorobenzoil]piperidin-4-il)piperidinio	426	427	5
57	Trifluoroacetato de 1-(1-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]metil)-2-fluorobenzoil] piperidin-4-il)pirrolidinio	412	413	5
58	Trifluoroacetato de 4-(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]metil)-2-fluorobenzoil]piperazin-1-il)quinazolin-1-io	472	473	5
59	Trifluoroacetato de 2-(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]metil)-2-fluorobenzoil]piperazin-1-il)pirimidin-1-io	422	423	5
60	Bis(trifluoroacetato) de 7-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]metil)-2-fluorobenzoil]-3-(3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-1,4-diio	472	473	5
61	Trifluoroacetato de 7-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]metil)-2-fluorobenzoil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io	526	527	5
62	Trifluoroacetato de 7-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]metil)-2-fluorobenzoil]-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-2-io	506	507	5
63	Trifluoroacetato de 3-ciano-2-(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]metil)-2-fluorobenzoil]piperazin-1-il}piridinio	446	447	5
64	Trifluoroacetato de 3-(3,5-difluorofenil)-7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]metil)-2-fluorobenzoil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io	494	495	5
65	Bis(trifluoroacetato) de 3-[(dimetilammonio)metil]-7-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]metil)-2-fluorobenzoil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-2-io	439	440	5
66	Trifluoroacetato de (7-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]metil)-2-fluorobenzoil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-N,N-dimetilmetanaminio	439	440	14
67	Trifluoroacetato de 7-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]metil)-2-fluorobenzoil]-3-(2-furil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io	448	449	14
68	Trifluoroacetato de 7-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]metil)-2-fluorobenzoil]-3-(pentafluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io	500	501	14
69	Trifluoroacetato de 7-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]metil)-2-fluorobenzoil]-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io	541	542	14

ES 2 702 781 T3

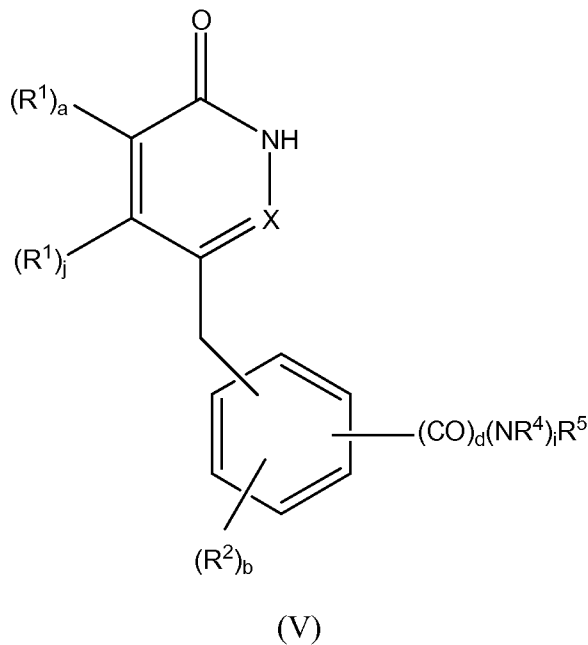
70	Cloruro de 2-[(4-{2-fluoro-5-[(6-hidroxi-4,5-dimetilpiridazin-3-il)metil]benzoi]piperazin-1-il)carbonil]-2-metilpirrolidinio	456	457	15
71	Trifluoroacetato de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io	458	459	14
72	Trifluoroacetato de 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io	502	503	14
73	Trifluoroacetato de 7-(5-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi)-3-(2-tienil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io	464	465	14
74	Trifluoroacetato de 3-ciclopropil-6-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi}-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>c</i>]piridin-2-io	421	422	14
75	Trifluoroacetato de 6-(5-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-2-io	449	450	14
76	Trifluoroacetato de 5-(5-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirazolo [4,3- <i>c</i>]piridin-2-io	449	450	14
77	Bis(trifluoroacetato) de 7-(5-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi)-3-piridinio-3-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-2-io	459	460	14
78	Trifluoroacetato de 7-(5-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi)-7-aza-1-azoniaspiro[3,5]nonano	384	385	10
79	Trifluoroacetato de 1-[(1-(3-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi) azetidil)-3-il]metil]pirrolidinio	398	399	14
80	Trifluoroacetato de 1-(1-(3-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi)piperidin-4-il)-3,3-difluoroazetidinio	434	435	14
81	Trifluoroacetato de 5-(5-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>c</i>]piridin-3-io	464	465	14
82	Trifluoroacetato de 1-[(4-(5-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi)piperazin-1-il)carbonil]- <i>n</i> -metilciclopentanaminio	469	470	18
83	Trifluoroacetato de 7-(5-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi)-1-metil-7-aza-1-azoniaspiro[3.5]nonano	398	399	11
84	Trifluoroacetato de 6-(4-metoxi-3-{[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-7(8 <i>H</i>)-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io	462	463	13
85	Trifluoroacetato de 8-(5-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi)-8-aza-2-azoniaspiro[4.5]decano	398	399	10
86	Trifluoroacetato de 2-[(4-(5-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi)piperazin-1-il)carbonil]-2-propilpirrolidinio	483	484	18
87	Trifluoroacetato de 8-(5-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi)-2-metil-8-aza-2-azoniaspiro[4.5]decano	412	413	11
88	Trifluoroacetato de 3-[(4-(5-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi)piperazin-1-il)carbonil]piperidinio	455	456	18
89	Trifluoroacetato de 3-[(4-(5-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi)piperazin-1-il)carbonil]-1-metilpiperidinio	469	470	18
90	Trifluoroacetato de 1-[(4-(5-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi)piperazin-1-il)carbonil]- <i>N,N</i> -dimetilciclopropanaminio	455	456	18
91	Trifluoroacetato de 3-(4-(5-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi)piperazin-1-il)- <i>N,N</i> -dimetil-3-oxopropan-1-aminio	443	444	18
92	Trifluoroacetato de 2-bencil-2-[(4-(5-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorobenzoi)piperazin-1-	531	532	18

ES 2 702 781 T3

	il}carbonil}pirrolidinio			
93	Trifluoroacetato de 4,5-dimetil-6-(3-{[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil}bencil}piridazin-3(2H)-ona	432	433	14
94	Trifluoroacetato de 6-[3-(1,8-diazaespiro[4.5]dec-8-ilcarbonil)-4-fluorobencil]-4-etil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io	398	399	10
95	Trifluoroacetato de 3-[(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi})piperazin-1-il]carbonil}pirrolidinio	441	442	18
96	Trifluoroacetato de 1-[(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi})piperazin-1-il]carbonil}-N-metilciclopropanaminio	441	442	18
97	Trifluoroacetato de 3-[(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi})piperazin-1-il]carbonil}-1-metilpirrolidinio	455	456	18
98	Trifluoroacetato de 3-(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi})piperazin-1-il)-1,1,1-trifluoro-N,N-dimetil-3-oxopropan-2-aminio	497	498	18
99	Trifluoroacetato de 2-[(4-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi})piperazin-1-il]carbonil}-2-metilpiperidinio	469	470	18
100	2-[(4-(5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi})piperazin-1-il]carbonil}-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo	603	604	18
101	4-Etil-6-(4-fluoro-3-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-il]carbonil}bencil}piridazin-3(2H)-ona	464	465	14
102	Trifluoroacetato de 4-etil-6-(4-fluoro-3-[(1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)carbonil}bencil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io	412	413	11
103	Trifluoroacetato de (2S)-2-[2-(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi})piperazin-1-il]-2-oxoetil}pirrolidinio	455	456	18
104	Trifluoroacetato de 8-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi)-1-etil-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decano	426	427	11
105	Trifluoroacetato de 1-(ciclopropilmetil)-8-(5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoi)-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decano	452	453	11
106	6-[3-({4-[(1-Aniliniciclopentil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil}-4-fluorobencil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona	531	532	5
107	6-[3-({4-[(1-Aminociclopentil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil}-4-fluorobencil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona	455	456	19
108	Trifluoroacetato de 6-[3-({4-[(1-(bencilamino)ciclopentil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil}-4-fluorobencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona	545	456	19
109	Trifluoroacetato de 6-(3-((4-((1-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopentil}carbonil}piperazin-1-il) carbonil)-4-fluorobencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona	509	510	19
110	Trifluoroacetato de 6-[4-fluoro-3-({4-[2-(4-fluorobencil}proil]piperazin-1-il}carbonil}bencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona	549	550	18
111	Trifluoroacetato de 6-[4-fluoro-3-({4-[2-(4-metilbencil}proil]piperazin-1-il}carbonil}bencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona	545	546	18
112	Trifluoroacetato de 6-[4-fluoro-3-({4-[2-(1-naftilmetil}proil]piperazin-1-il}carbonil}bencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona	581	582	18
113	Trifluoroacetato de 6-(3-[(4-(2-etilproil}piperazin-1-il)carbonil}-4-fluorobencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona	469	470	18

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula V:



5

en la que:

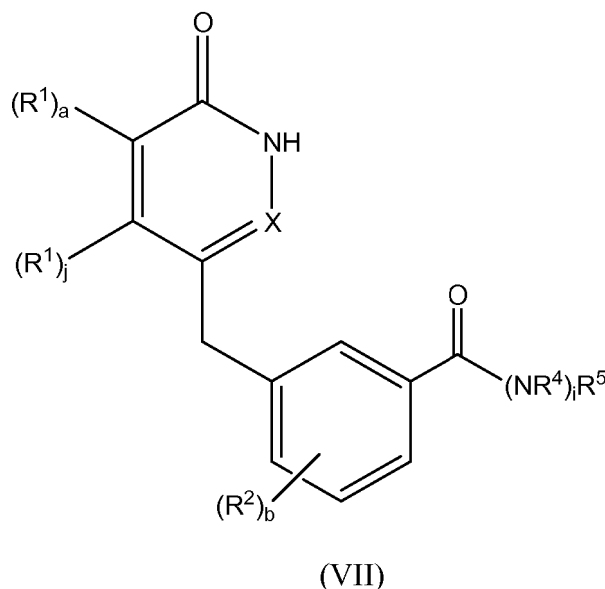
- la suma de a y j es 1 o 2;
 b es 0, 1, 2 o 3;
 d es 0 o 1;
 i es 0 o 1;
 X es N o CH;
 cada R¹ es independientemente alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno o ciano;
 cada R² es independientemente hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o NR^aR^b;
 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R⁵ es un anillo heterocíclico saturado de 4 elementos que contiene un átomo de N, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 elementos que contiene uno, dos o tres átomos de N y cero o un átomo de O; o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 7-15 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de A-(CR⁹R¹⁰)_qR⁶.
 cada A es independientemente un enlace directo, O, C=O, (C=O)NR⁷, NR⁷(C=O), (C=O)O, O(C=O), (C=S)NR⁷, NR⁷ o S(O)_r;
 cada q es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;
 r es 0, 1 o 2;
 cada R⁶ es independientemente hidroxilo, oxo, ciano, halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, NR^aR^b o un anillo que es: cicloalquilo C₃₋₁₀; arilo C₆₋₁₀; arilo C₆₋₁₀; un anillo heterocíclico saturado de 4 elementos que contiene un átomo de N; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5, 6 o 7 elementos que contiene uno, dos o tres átomos seleccionados independientemente de N, O y S; un anillo heteroaromático de 5 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, no siendo más de uno de los heteroátomos O o S; un anillo heteroaromático de 6 elementos que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; o un anillo heterocíclico insaturado o parcialmente saturado de 7-10 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R⁸;
 R⁷ es hidrógeno o R⁶;
 cada R⁸ es independientemente hidroxilo, oxo, ciano, halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, -O(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)O-alquilo C₁₋₆, NR^aR^b o un anillo que es: cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀-alcoxicarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroaromático de 5 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, no siendo más de uno de los heteroátomos O o S, o un anillo heteroaromático de 6 elementos que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆;

40

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o halo-alquilo C_{1-6} ; cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} o aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} ; o una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero del mismo.

5

2. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula VII:



10 en la que:

la suma de a y j es 1 o 2;

b es 0, 1, 2 o 3;

i es 0 o 1;

15 X es N o CH;

cada R^1 es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno o ciano;

cada R^2 es independientemente hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} o NR^aR^b ;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

20 R^5 es un anillo heterocíclico saturado de 4 elementos que contiene un átomo de N, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 elementos que contiene uno, dos o tres átomos de N y cero o un átomo de O; o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 7-15 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de $A-(CR^9R^{10})_qR^6$.

25 cada A es independientemente un enlace directo, O, C=O, (C=O)NR⁷, NR⁷(C=O), (C=O)O, O(C=O), (C=S)NR⁷, NR⁷ o S(O)_r;

cada q es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

r es 0, 1 o 2;

30 cada R^6 es independientemente hidroxilo, oxo, ciano, halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-10} , haloalquilo C_{1-6} , NR^aR^b o un anillo que es: cicloalquilo C_{3-10} ; arilo C_{6-10} ; arilo C_{6-10} ; un anillo heterocíclico saturado de 4 elementos que contiene un átomo de N; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5, 6 o 7 elementos que contiene uno, dos o tres átomos seleccionados independientemente de N, O y S; un anillo heteroaromático de 5 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, no siendo más de uno de los heteroátomos O o S; un anillo heteroaromático de 6 elementos que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; o un anillo heterocíclico insaturado o parcialmente saturado de 7-10 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^8 ;

R^7 es hidrógeno o R^6 ;

40 cada R^8 es independientemente hidroxilo, oxo, ciano, halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-10} , haloalquilo C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , $-O(C=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-(C=O)O$ -alquilo C_{1-6} , NR^aR^b o un anillo que es: cicloalquilo C_{3-10} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , aril C_{6-10} -alcoxicarbonilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , un anillo heteroaromático de 5 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, no siendo más de uno de los heteroátomos O o S, o un anillo heteroaromático de 6 elementos que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6} o halo-alquilo C_{1-6} ;

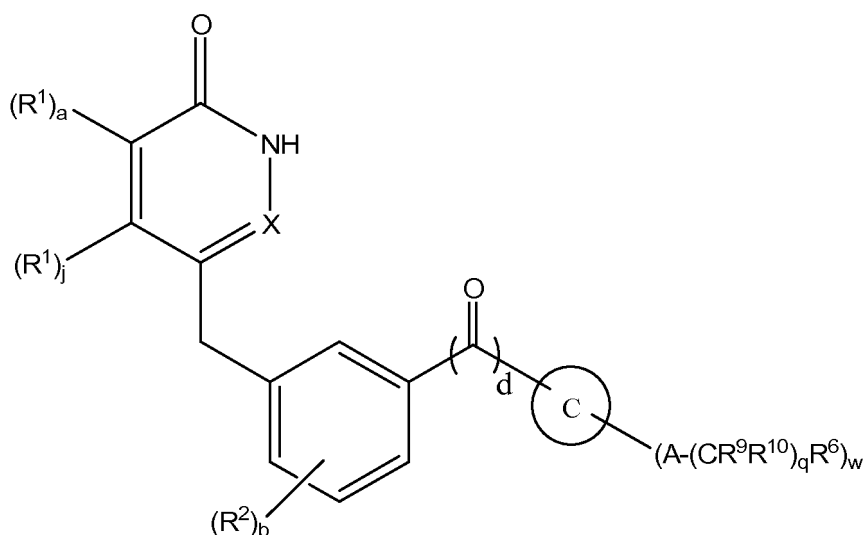
45

cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆; cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero del mismo.

5

3. Un compuesto de cualquier reivindicación anterior, en el que i es 0.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula IX:



(IX)

10

en la que:

C es un anillo heterocíclico saturado de 4 elementos que contiene un átomo de N, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 elementos que contiene uno, dos o tres átomos de N y cero o un átomo de O; o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 7-15 elementos que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; w es 0, 1, 2 o 3; o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo.

20

5. Un compuesto de cualquier reivindicación anterior, en el que X es N.

6. Un compuesto de cualquier reivindicación anterior, en el que R² es flúor.

25

7. Un compuesto seleccionado entre:

trifluoroacetato de 4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-io;
 trifluoroacetato de 4-{5-[(4-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-io;
 6-{3-[(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-4-fluorobencil}-4-etilpiridazin-3(2H)-ona;
 1-acetil-4-{5-[(6-cloro-4-etilpiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepano;
 4-etil-6-(4-fluoro-3-{3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il}carbonil)bencil}piridazin-3(2H)-ona;
 trifluoroacetato de 4-{5-[(5-etil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-io;
 trifluoroacetato de 4-{5-[(4-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-io;
 trifluoroacetato de 4-{5-[(5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]benzoil}-1,4-diazepan-1-io;
 trifluoroacetato de 4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-io;
 trifluoroacetato de 1-(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)-N,N-dimetil-1-oxopropan-2-aminio;
 trifluoroacetato de 8-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decano;
 bis(trifluoroacetato) de 8-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-2-io-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1-metil-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decano;
 trifluoroacetato de 4-{(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-N,N-dimetil-2-[[3-(trifluorometil)-5,6-

40

- dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il]carbonil]bencenaminió;
 trifluoroacetato de 6-(4-isopropoxi-3-[[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-*io*;
 6-(4-fluoro-3-[[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 6-(4-fluoro-3-1[4-(2-metilproil)piperazin-1-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 trifluoroacetato de 6-[4-fluoro-3-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)bencil]-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-*io*;
 trifluoroacetato de 6-(3-[[3-1-(dimetilamino)-1-metiletil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il]carbonil]-4-fluorobencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-*io*;
 trifluoroacetato de (2*R*)-2-[[4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il]carbonil]-2-metilazetidinio;
 trifluoroacetato de 6-{4-fluoro-3-[[4-[[1-(isobutilamino)ciclopentil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]bencil}-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 trifluoroacetato de 2-(4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-1-*io*;
 trifluoroacetato de 4-(1-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperidin-4-il)piridinio;
 trifluoroacetato de 2-[[1-[[5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil]piperidin-4-il]oxi]metil]piridinio;
 trifluoroacetato de 2-[[1-[[5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil]piperidin-3-il]oxi]metil]piridinio;
 trifluoroacetato de 2-(4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)-5-metoxipiridinio;
 trifluoroacetato de 2-(4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)-4-metoxipiridinio;
 trifluoroacetato de 4-(1-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}pirrolidin-3-il)piridinio;
 trifluoroacetato de 1-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperidin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanaminió;
 4-etil-6-[4-fluoro-3-(1'*H*-espiro[1-benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil]bencil]piridazin-3(2*H*)-ona;
 trifluoroacetato de 1-[2-(1-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperidin-4-il)etil]-1*H*-pirazol-2-*io*;
 trifluoroacetato de 5-cloro-2-(4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)piridinio;
 trifluoroacetato de 2-(4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)-6-metoxipiridinio;
 trifluoroacetato de 3-bencil-7-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-1-*io*;
 trifluoroacetato de 2-(4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)-3,6-dimetilpirazin-1-*io*;
 trifluoroacetato de 4-etil-6-{4-fluoro-3-[[3-fenil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il]carbonil]bencil}-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-*io*;
 trifluoroacetato de 4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1-(3-metoxibencil)piperazin-1-*io*;
 trifluoroacetato de 2-(1-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio;
 trifluoroacetato de 4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-*io*;
 trifluoroacetato de 4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-fenilpiperazin-1-*io*;
 trifluoroacetato de 3-bencil-4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-*io*;
 bis(trifluoroacetato) de 4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-2-(piridinio-3-ilmetil)piperazin-1-*io*;
 6-(3-[[4-(ciclopentilcarbonil)-1,4-diazepan-1-il]carbonil]-4-fluorobencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 6-(3-[[4-(ciclopentilcarbonil)-1,4-diazepan-1-il]carbonil]-4-fluorobencil)-4-etilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 trifluoroacetato de 4-{5-[(4,5-dietil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-*io*;
 trifluoroacetato de 4-{2-fluoro-5-[(5-isopropil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil] benzoil}-1,4-diazepan-1-*io*;
 trifluoroacetato de 4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-*io*;
 6-{4-fluoro-3-[[4-propionilpiperazin-1-il]carbonil]bencil}-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 6-(3-[[4-(difluoroacetil)piperazin-1-il]carbonil]-4-fluorobencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 6-(4-fluoro-3-[[4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 trifluoroacetato de 6-{4-fluoro-3-[[4-isobutilpiperazin-1-il]carbonil]bencil}-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-*io*;
 trifluoroacetato de 2-[[4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il]carbonil]piridinio;
 6-(4-fluoro-3-[[4-(tetrahidrofurano-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 trifluoroacetato de 1-(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)-*N,N*,2-trimetil-1-oxopropan-2-aminio;

- trifluoroacetato de 6-(4-fluoro-3-[[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanoil)piperazin-1-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io;
- trifluoroacetato de 6-(4-fluoro-3-[[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io;
- 5 trifluoroacetato de 6-(4-fluoro-3-[[4-(trifluoroacetil)piperazin-1-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io;
- trifluoroacetato de 1-(1-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperidin-4-il)piperidinio;
- 10 trifluoroacetato de 1-(1-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperidin-4-il)pirrolidinio;
- trifluoroacetato de 4-(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)quinazolin-1-io;
- trifluoroacetato de 2-(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)pirimidin-1-io;
- 15 bis(trifluoroacetato) de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-(3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-1,4-diio;
- trifluoroacetato de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-[4-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io;
- 20 trifluoroacetato de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-2-io;
- trifluoroacetato de 3-ciano-2-(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)piridinio;
- trifluoroacetato de 3-(3,5-difluorofenil)-7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io;
- 25 bis(trifluoroacetato) de 3-[(dimetilammonio)metil]-7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-2-io;
- trifluoroacetato de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanaminio;
- 30 trifluoroacetato de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-(2-furil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io;
- trifluoroacetato de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-(pentafluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io;
- trifluoroacetato de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io;
- 35 cloruro de 2-[(4-{2-fluoro-5-[(6-hidroxi-4,5-dimetilpiridazin-3-il)metil]benzoil}piperazin-1-il)carbonil]-2-metilpirrolidinio;
- trifluoroacetato de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io;
- 40 trifluoroacetato de 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io;
- trifluoroacetato de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-(2-tienil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-io;
- 45 trifluoroacetato de 3-ciclopropil-6-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-2-io;
- trifluoroacetato de 6-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-2-io;
- trifluoroacetato de 5-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-2-io;
- 50 bis(trifluoroacetato) de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-3-piridinio-3-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-2-io;
- trifluoroacetato de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-7-aza-1-azoniaspiro[3.5]nonano;
- trifluoroacetato de 1-[(1-{3-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}azetidid-3-il)metil]pirrolidinio;
- 55 trifluoroacetato de 1-(1-{3-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperidin-4-il)-3,3-difluoroazetidinio;
- trifluoroacetato de 5-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-3-io;
- 60 trifluoroacetato de 1-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-*n*-metilciclopentanaminio;
- trifluoroacetato de 7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1-metil-7-aza-1-azoniaspiro[3.5]nonano;
- trifluoroacetato de 6-(4-metoxi-3-[[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il]carbonil]bencil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io;
- 65 trifluoroacetato de 8-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-8-aza-2-azoniaspiro[4.5]decano;

- trifluoroacetato de 2-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-2-propilpirrolidinio;
- trifluoroacetato de 8-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-2-metil-8-aza-2-azoniaspiro[4.5]decano;
- 5 trifluoroacetato de 3-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)carbonil]piperidinio;
- trifluoroacetato de 3-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-1-metilpiperidinio;
- 10 trifluoroacetato de 1-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-*N,N*-dimetilciclopropanamino;
- trifluoroacetato de 3-(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)-*N,N*-dimetil-3-oxopropan-1-amino;
- trifluoroacetato de 2-bencil-2-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)carbonil]pirrolidinio;
- 15 trifluoroacetato de 4,5-dimetil-6-(3-[(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il]carbonil)bencil)piridazin-3(2*H*)-ona;
- trifluoroacetato de 6-[3-(1,8-diazaespiro[4.5]dec-8-ilcarbonil)-4-fluorobencil]-4-etil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io;
- trifluoroacetato de 3-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)carbonil]pirrolidinio;
- 20 trifluoroacetato de 1-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-*N*-metilciclopropanamino;
- trifluoroacetato de 3-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-1-metilpirrolidinio;
- 25 trifluoroacetato de 3-(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)-1,1,1-trifluoro-*N,N*-dimetil-3-oxopropan-2-amino;
- trifluoroacetato de 2-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-2-metilpiperidinio;
- 2-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo;
- 30 4-etil-6-(4-fluoro-3-[(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*]piridin-5-il)carbonil)bencil)piridazin-3(2*H*)-ona;
- trifluoroacetato de 4-etil-6-{4-fluoro-3-[(1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)carbonil]bencil}-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-io;
- trifluoroacetato de (2*S*)-2-[2-(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)-2-oxoetil]pirrolidinio;
- 35 trifluoroacetato de 8-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1-etil-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decano;
- trifluoroacetato de 1-(ciclopropilmetil)-8-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decano;
- 40 6-[3-[(4-[(1-anilnociclopentil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]-4-fluorobencil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
- 6-[3-[(4-[(1-aminociclopentil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]-4-fluorobencil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
- trifluoroacetato de 6-{3-[(4-[(1-(bencilamino)ciclopentil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]-4-fluorobencil}-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
- trifluoroacetato de 6-(3-[(4-[(1-[(ciclopropilmetil)amino]ciclopentil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]-4-fluorobencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
- 45 trifluoroacetato de 6-[4-fluoro-3-[(4-[2-(4-fluorobencil)proli]piperazin-1-il)carbonil]bencil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
- trifluoroacetato de 6-[4-fluoro-3-[(4-[2-(4-metilbencil)proli]piperazin-1-il)carbonil]bencil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
- 50 trifluoroacetato de 6-[4-fluoro-3-[(4-[2-(1-naftilmetil)proli]piperazin-1-il)carbonil]bencil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
- trifluoroacetato de 6-(3-[(4-(2-etilproli]piperazin-1-il)carbonil]-4-fluorobencil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables, bases libres y tautómeros de los mismos.

- 55
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier reivindicación anterior, o una sal o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo, y un agente antineoplásico para su uso en terapia, siendo el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y el agente antineoplásico administrados simultánea, separada o secuencialmente.
- 60
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en terapia.
- 65
11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal o un tautómero farmacéuticamente

- 5 aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento o en la prevención del cáncer, enfermedades inflamatorias, lesiones por reperfusión, afecciones isquémicas, ictus, insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares, enfermedades vasculares distintas de las enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, enfermedades neurodegenerativas, infecciones retrovíricas, daño retiniano, senescencia de la piel o daño cutáneo inducido por los rayos UV.
12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso como quimio- o radiosensibilizador para el tratamiento del cáncer.
- 10 13. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer, enfermedades inflamatorias, lesiones por reperfusión, afecciones isquémicas, ictus, insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares, enfermedades vasculares distintas de las enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, enfermedades neurodegenerativas, infecciones retrovíricas, daño retiniano, senescencia de la piel o daño
- 15 cutáneo inducido por los rayos UV.