

Q.E.



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

PCT

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE Nº 03-69211

24. TITULO Inhibidores de aldosa reductasa  
del grupo de las Piridazinas.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 405/12; A61K 31/50

71. SOLICITANTE Pfizer Products Inc.

DOMICILIO Eastern Point Road, Estado de  
Connecticut, Estados Unidos de América.

74. APODERADO Carlos R. Olarte.

22. BOGOTÁ, D. C. Agosto 12, 2003.

## PETITORIO

00001

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA



03 069211 00

Radicación: 03069211 00000000  
Fecha (MD): 2003-08-12 17:14:26  
Ej. Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 217 ón

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad  
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE  
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC.

Dirección: Eastern Point Road, Estado de Connecticut, Estados Unidos de America.

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: Connecticut; Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

## IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③ REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarteraisbeck.com

## IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

④ INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: BANAVARA LAKSHMAN MYLARI

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América:

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/00320

Fecha Enero 31, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/079198

Fecha Octubre 10, 2002

⑥ Título (54)

INHIBIDORES DE ALDOSA REDUCTASA DEL GRUPO DE LAS PIRIDAZINONAS

⑦ Clasificación Internacional (51)

C07D 406/12 ; A61K 31/501

⑧ Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 30, 2001

(31) Número de Solicitud

60/280.051

⑨ Comprobante de pago No. 55298

Fecha 08-08-03

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

00002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

**Tabla de  
Contenido**

6-003

|    |                                          |
|----|------------------------------------------|
| 1  | COMPROBANTE DE GASTO                     |
| 2  | PODER                                    |
| 3  | DOCUMENTO DE CESION                      |
| 4  | SOLICITUD INTERNACIONAL                  |
| 5  | TRADUCCION DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL |
| 6  | COPIA DEL EXAMEN PRELIMINAR              |
| 7  | BUSQUEDA INTERNACIONAL.                  |
| 8  |                                          |
| 9  |                                          |
| 10 |                                          |
| 11 |                                          |
| 12 |                                          |

**Guías  
clasificadoras  
a Color  
Mym**

00005 4 3

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO  
Radicacion : 03069211 00000000 Folios: 217  
Fecha (AMD): 2003-08-12 17:14:26  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 55,266  
FECHA : AGOSTO 8 DE 2003

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE      | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| FREDERICK TORRES | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 15117336 | 08/08/2003 | 3,400,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 400,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 400,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

000075

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE  
PFIZER PRODUCTS INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio  
de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

**CERTIFICACION NOTARIAL**

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth  
Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la  
Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham  
en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

**APOSTILLA**

**REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE**

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

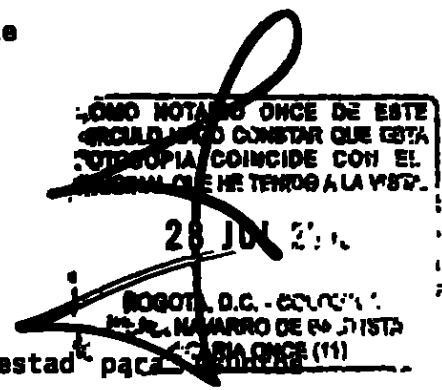
**CERTIFICADO**

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos  
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos  
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe  
presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia  
confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.

Archivo para  
Marlén Neira C.  
MARLEN NEIRA CASTRO  
Inductor e Intérprete Oficial  
Inglés - Español - Inglés  
Resolución No 2117 del 7 Oct 1987



# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.  
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C  
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10  
BOGOTA, COLOMBIA  
TELEPHONE: +57-1 638-6200  
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

00008

6

## Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

## Poder

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

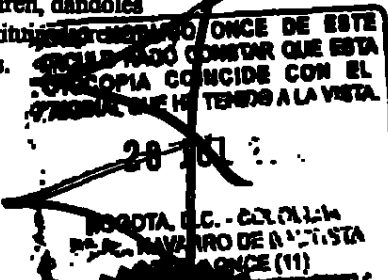
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir estos presentes y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



~~00009~~ 7

**www.clarabalsbeck.com**

## **Certificación Notarial**

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



COMO MOSTRA ONCE DE ESTE  
 TIPO, HAGO CONSTAR QUE ESTA  
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL  
 ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.  
 28 JUN 2017  
 BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA  
 F. N. NAVARRO DE BALTAISA  
 C. MARIA ONCE (11)

**EXECUTION**  
 Certified Verified and Authenticated  
 In The Town Of Egham In Surrey  
 This 14 Day Of July  
 2003  
 KENNETH GREENWOOD  
 NOTARY PUBLIC  
 HONNE ENCALL AND FREEMAN

00010

8-

**APOSTILLE**

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

**UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland  
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood  
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public  
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public  
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/Londres

6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /  
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210435**

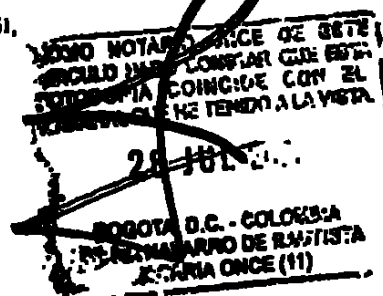
9. Stamp:  
timbre:

10. Signature: R. Bewden



*For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat*

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,  
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



**. Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia**

**CESSION A PEIZER PRODUCTS INC.**

PC11859ARTR  
CO-1

Por una contraprestación valiosa pagada a mi, por PFIZER PRODUCTS INC., una compañía organizada bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente yo vendo y cedo a la mencionada PFIZER PRODUCTS INC., todos mis derechos, título e interés en y referente a mi invención para una mejora nueva y útil en INHIBIDORES DE REDUCTASA ALDOSIS PIRIDAZINONA (Pyridazinone Aldose Reductase Inhibitors) en cuanto a la República de Colombia, tan totalmente como se describe en la especificación, y por el presente yo autorizo y solicito al Comisionado de patentes de Colombia que expida tal patente a la mencionada PFIZER PRODUCTS INC., de acuerdo con esta cesión.

**En testimonio de lo anterior, firmamos en estas fechas:**

**Firma**

### Lugar y fecha

**Banavara Lakshman MYLARI- Waterford, CT, Estados Unidos, el 12 de Dic. 2001**

**Sello notarial:**

certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14  
enero, 2002 por el Notario Kenneth Greenwood-

**Horne Engall & Freeman**

**Sello Notario Público en alto relieve rojo.**

## APOSTILLA

**(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)**

**REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE**

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte  
Este documento Público  
2. ha sido firmado por K. Greenwood

**MARLEN NEIRA CASTRO**  
Traductor e Intérprete Oficial  
Inglés - Español - Inglés  
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

000/3 2/2 10  
11

3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público
- CERTIFICADO
5. En Londres
6. El 16 de enero de 2002
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.
8. No. G979329
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de M. Monaghan - Por Secretario de Estado

---  
Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.

Marlen Neira C

*Marlen Neira C*  
MARLEN NEIRA CASTRO  
Traductor e Intérprete Oficial  
Inglés - Español - Inglés  
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

## ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **PYRIDAZINONE ALDOSE REDUCTASE INHIBITORS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Waterford, CT. USA Dec. 12, 2001 Banavara Lakshman Mylari  
Place, date and signature - Banavara Lakshman MYLARI

Certified Verified and Authenticated  
In The Town Of Egham In Surrey

This

14<sup>th</sup> Day Of Jan 2002

KENNETH GREENWOOD  
NOTARY PUBLIC  
HORNE ENGALL AND FREEMAN



# APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland  
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood  
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public  
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public  
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 16 January 2002
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /  
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G979329

9. Stamp:  
timbre:



10. Signature: M. Monaghan

*(Handwritten signature of M. Monaghan)*

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
10 October 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/079198 A1

(51) International Patent Classification: C07D 405/12,  
403/12, 409/12, 401/12, 471/04, 495/04, 491/04

(21) International Application Number: PCT/IB02/00320

(22) International Filing Date: 31 January 2002 (31.01.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/280,051 30 March 2001 (30.03.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER  
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,  
CT 06340 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): MYLARI, Banavara,  
Lakshman [US/US]; Pfizer Global Research and Develop-  
ment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agent: LUMB, J., Trevor; Pfizer Inc., 201 Tabor Road,  
Morris Plains, NJ 07950 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

**Published:**

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRIDAZINONE ALDOSE REDUCTASE INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention relates to novel pyridazinone compounds, pharmaceutical compositions comprising those com-  
pounds and to methods of using such compounds and compositions to inhibit aldose reductase, lower sorbitol levels and, thus, lower  
fructose levels, and/or treat or prevent diabetic complications such as diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, diabetic nephropa-  
thy, diabetic cardiomyopathy, diabetic microangiopathy and diabetic macroangiopathy in mammals. This invention also relates to  
methods of affording cardioprotection to subjects not suffering from diabetes. This invention also relates to pharmaceutical com-  
positions and kits comprising a combination of an aldose reductase inhibitor (ARI) of this invention and a sorbitol dehydrogenase  
inhibitor and to methods of using such compositions or kits to treat or prevent the above diabetic complications in mammals. This  
invention also relates to other combinations with the ARIs of this invention, including combinations with adenosine agonists; NHE-1  
inhibitors; glycogen phosphorylase inhibitors; selective serotonin reuptake inhibitors; GABA agonists; antihypertensive agents;  
3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase-inhibitors; phosphodiesterase-5 inhibitors; and to glucose lowering agents.

**PYRIDAZINONE ALDOSE REDUCTASE  
INHIBITORS**

**FIELD OF THE INVENTION**

The present invention relates to novel sulfonyl pyridazinone compounds,  
5 pharmaceutical compositions comprising those compounds and to methods of using  
such compounds and compositions to inhibit aldose reductase, lower sorbitol levels  
and, thus, lower fructose levels, and/or treat or prevent diabetic complications such  
as diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, diabetic  
cardiomyopathy, diabetic microangiopathy and diabetic macroangiopathy in  
10 mammals. This invention also relates to pharmaceutical compositions and kits  
comprising a combination of an aldose reductase inhibitor (ARI) of Formula I herein  
and a sorbitol dehydrogenase inhibitor and to methods of using such compositions or  
kits to treat or prevent the above diabetic complications in mammals. This invention  
also relates to other combinations with the ARIs of Formula I, including combinations  
15 with NHE-1 inhibitors; adenosine agonists; glycogen phosphorylase inhibitors (GPIs);  
selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs);  $\gamma$ -amino-butyric acid (GABA)  
agonists; antihypertensive agents; 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase  
inhibitors (vastatins); phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitors; and to glucose lowering  
compounds. This invention also relates to pharmaceutical compositions and kits  
20 comprising such combinations and to methods of using such compositions and kits to  
treat or prevent the aforesaid diabetic complications. This invention also relates to  
novel compounds that are useful as intermediates for preparing the sulfonyl  
pyridazinone compounds of this invention.

**BACKGROUND OF THE INVENTION**

25 The enzyme aldose reductase is involved in regulating the reduction of  
aldoses, such as glucose and galactose, to their corresponding polyols, such as  
sorbitol and galactitol. Sulfonyl pyridazinone compounds of Formula I of this  
invention, prodrugs of such compounds and pharmaceutically acceptable salts of  
such compounds and prodrugs, are useful as aldose reductase inhibitors in the  
30 treatment and prevention of diabetic complications of humans and other mammals  
associated with increased polyol levels in certain tissues (e.g., nerve, kidney, lens  
and retina tissue) of affected humans and other mammals.

15  
00018

French Patent Publication No. 2647676 discloses pyridazinone derivatives having substituted benzyl side chains and benzothiazole side chains described as being inhibitors of aldose reductase.

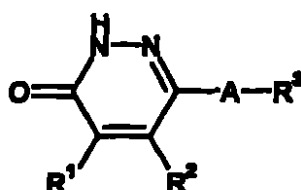
U.S. Patent No. 4,251,528 discloses various aromatic carbocyclic  
5 oxophthalazinyl acetic acid compounds, which are described as possessing aldose reductase inhibitory properties.

Commonly assigned U.S. Patent No. 4,939,140 discloses heterocyclic oxophthalazinyl acetic acid compounds useful as aldose reductase inhibitors.

Commonly assigned U.S. Patent No. 4,996,204 discloses pyridopyridazinone  
10 acetic acid compounds useful as aldose reductase inhibitors.

### SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to compounds of Formula I,



15 prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs, wherein:

A is S, SO or SO<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each independently hydrogen or methyl;

R<sup>3</sup> is Het<sup>1</sup>, -CHR<sup>4</sup>Het<sup>1</sup> or NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

20 R<sup>4</sup> is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

R<sup>6</sup> is (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl or Het<sup>2</sup>;

R<sup>7</sup> is Het<sup>2</sup>;

Het<sup>1</sup> is pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolyl, quinoxalyl, phthalazinyl, cinnolinyl, naphthyridinyl, pteridinyl,  
25 pyrazinopyrazinyl, pyrazinopyridazinyl, pyrimidopyridazinyl, pyrimidopyrimidyl, pyridopyrimidyl, pyridopyrazinyl, pyridopyridazinyl, pyrrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzisoxazolyl,  
30 benzisothiazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl, thienopyridyl, imidazolopyridyl,

1600018

- oxazolopyridyl, thiazolopyridyl, pyrazolopyridyl, isoxazolopyridyl, isothiazolopyridyl, pyrrolopyrimidyl, furopyrimidyl, thienopyrimidyl, imidazolopyrimidyl, oxazolopyrimidyl, thiazolopyrimidyl, pyrazolopyrimidyl, isoxazolopyrimidyl, isothiazolopyrimidyl, pyrrolopyrazinyl, furopyrazinyl, thienopyrazinyl,
- 5 imidazolopyrazinyl, oxazolopyrazinyl, thiazolopyrazinyl, pyrazolopyrazinyl, isoxazolopyrazinyl, isothiazolopyrazinyl, pyrrolopyridazinyl, furopyridazinyl, thienopyridazinyl, imidazolopyridazinyl, oxazolopyridazinyl, thiazolopyridazinyl, pyrazolopyridazinyl, isoxazolopyridazinyl or isothiazolopyridazinyl; Het<sup>1</sup> is optionally substituted with up to a total of four substituents each independently selected from
- 10 halo, formyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylenyloxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, C(OH)R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonylamido, (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylcarbonylamido, phenylcarbonylamido, benzyl, phenyl, naphthyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl,
- 15 pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfonyl, furanyl, phenoxy, thiophenoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl optionally substituted with up to three fluoro, or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said benzyl, phenyl, naphthyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl,
- 20 thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfonyl, furanyl, phenoxy, thiophenoxy, in the definition of substituents for Het<sup>1</sup> are optionally substituted with up to three substituents independently selected from hydroxy, halo, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl,
- 25 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl and pyrazolyl in the definition of substituents for Het<sup>1</sup> are optionally substituted with up to two substituents independently selected from hydroxy, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl-phenyl optionally
- 30 substituted in the phenyl portion with one Cl, Br, OMe, Me or SO<sub>2</sub>-phenyl wherein said SO<sub>2</sub>-phenyl is optionally substituted in the phenyl portion with one Cl, Br, OMe, Me, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl optionally substituted with up to five fluoro, or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy optionally substituted with up to three fluoro;
- R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup> are each independently hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl;

Het<sup>2</sup> and Het<sup>3</sup> are each independently imidazolyl, pyridyl, triazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfonyl, furanyl, phenoxy, thiophenoxy; Het<sup>2</sup> and

5 Het<sup>3</sup> are each independently optionally substituted with up to a total of four substituents each independently selected from halo, formyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylenyloxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, C(OH)R<sup>16</sup>R<sup>18</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonylamido, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylcarbonylamido, phenylcarbonylamido, phenyl, naphthyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfonyl, furanyl, phenoxy, thiophenoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl optionally substituted with up to three fluoro or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said phenyl, naphthyl,

10 imidazolyl, pyridyl, triazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfonyl, furanyl, phenoxy, thiophenoxy, In the definition of substituents for Het<sup>2</sup> and Het<sup>3</sup> are optionally substituted with up to three substituents independently selected from

15 hydroxy, halo, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl and pyrazolyl in the definition of substituents for Het<sup>2</sup> and Het<sup>3</sup> are optionally substituted with up to two substituents independently selected from hydroxy, halo, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy optionally substituted with up to three fluoro; and

20 R<sup>16</sup> and R<sup>18</sup> are each independently hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, provided that when R<sup>3</sup> is NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, then A is SO<sub>2</sub>.

A preferred group of compounds, designated Group A, are those

30 compounds of Formula I, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs, wherein A is SO<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each hydrogen; R<sup>3</sup> is Het<sup>1</sup> optionally substituted with up to a total of four substituents.

A preferred group of compounds within Group A, designated Group B, are those compounds, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said

compounds and said prodrugs, wherein Het<sup>1</sup> is 5H-furo-[3,2c]pyridin-4-one-2-yl, furano[2,3b]pyridin-2-yl, thieno[2,3b]pyridin-2-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, benzofuran-2-yl, benzothien-2-yl, imidazo[1,2a]pyridin-3-yl, pyrrol-1-yl, imidazol-1-yl, indazol-1-yl, tetrahydroquinol-1-yl or tetrahydroindol-1-yl, wherein said Het<sup>1</sup> is optionally

5 independently substituted with up to a total of two substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, benzyl or phenyl; said benzyl and phenyl are each optionally independently substituted with up to three halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfenyl, trifluoromethyl or hydroxy.

10 A preferred group of compounds within Group B, designated Group C, are those compounds, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs, wherein Het<sup>1</sup> is indol-2-yl, benzofuran-2-yl, benzothiophen-2-yl, furano[2,3b]pyridin-2-yl, thieno[2,3b]pyridin-2-yl or imidazo[1,2a]pyridin-4-yl, wherein said Het<sup>1</sup> is optionally independently substituted  
15 with up to a total of two substituents independently selected from fluoro, chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl and phenyl; said phenyl being optionally substituted with up to two substituents independently selected from fluoro, chloro and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl.

A preferred group of compounds within Group C, designated Group D, are  
20 those compounds, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs, wherein Het<sup>1</sup> is indol-2-yl or indol-3-yl, said indol-2-yl or indol-3-yl being optionally independently substituted with up to two substituents each independently selected from fluoro, chloro and methyl.

A preferred compound within Group D is the compound wherein Het<sup>1</sup> is 5-  
25 chloro-indol-2-yl, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug.

Another preferred compound within Group D is the compound wherein Het<sup>1</sup> is 5-fluoro-indol-2-yl, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug.

30 Another preferred compound within Group D is the compound wherein Het<sup>1</sup> is unsubstituted indol-2-yl, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug.

Another preferred compound within Group D is the compound wherein wherein Het<sup>1</sup> is unsubstituted indol-3-yl, a prodrug thereof or a pharmaceutically

19  
0002/

acceptable salt of said compound or prodrug.

Another group of preferred compounds within Group C, designated Group E, are those compounds, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs, wherein Het<sup>1</sup> is benzofuran-2-yl optionally substituted with up to two substituents each independently selected from methyl, methoxy, chloro, fluoro, ethyl, 4-fluorophenyl, trifluoromethyl, isopropyl, phenyl and hydroxy.

A group of preferred compounds within Group E are those compounds, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs, wherein Het<sup>1</sup> is 5-chloro-benzofuran-2-yl, 5,7-dichloro-benzofuran-2-yl, benzofuran-2-yl, 5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-yl, 5-fluoro-3-methyl-benzofuran-2-yl, 3-methyl-5-trifluoromethyl-benzofuran-2-yl, 5-chloro-3-phenyl-benzofuran-2-yl, 3-phenyl-benzofuran-2-yl, 3-(4-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-yl, 5-chloro-benzofuran-2-yl and 3-ethyl-5-methyl-benzofuran-2-yl or 3-methyl-benzofuran-2-yl.

Another group of preferred compounds within Group E, designated Group F, are those compounds, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs wherein Het<sup>1</sup> is 3-methylbenzofuran-2-yl, optionally substituted with up to one additional substituent each independently selected from methyl, methoxy, chloro, fluoro, ethyl, 4-fluorophenyl, trifluoromethyl, isopropyl, phenyl and hydroxy.

A preferred compound within Group F is the compound wherein said additional substituent is 5-chloro, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug. The potassium salt of this compound is particularly preferred.

Another preferred compound within Group F is the compound wherein said additional substituent is 5-fluoro, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug.

Another preferred compound within Group F is the compound wherein said additional substituent is 5-trifluoromethyl, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug.

Another group of preferred compounds within Group C, designated Group G, are those compounds, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs, wherein Het<sup>1</sup> is benzothien-2-yl optionally

substituted with up to two substituents each independently selected from methyl and chloro.

A preferred compound within Group G is the compound wherein Het<sup>1</sup> is benzothien-2-yl, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said  
5 compound or prodrug.

Another preferred compound within Group G is the compound wherein Het<sup>1</sup> is 5-chloro-3-methylbenzothien-2-yl, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug.

Another preferred group of compounds of Formula I are those compounds,  
10 prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs wherein A is SO<sub>2</sub> and R<sup>3</sup> is CHR<sup>4</sup>Het<sup>1</sup>, said Het<sup>1</sup> being optionally substituted with up to a total of four substituents each independently selected from halo, formyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylenyloxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, C(OH)R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonylamido, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylcarbonylamido,  
15 phenylcarbonylamido, benzyl, phenyl, naphthyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfonyl, furanyl, phenoxy, thlophenoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl optionally substituted with up to three fluoro, or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said benzyl, phenyl, naphthyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfonyl, furanyl, phenoxy, thlophenoxy, in the  
20 definition of substituents for Het<sup>1</sup> are optionally substituted with up to three substituents independently selected from hydroxy, halo, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl and pyrazolyl in the definition of substituents for Het<sup>1</sup> are optionally substituted with up  
25 to two substituents independently selected from hydroxy, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl-phenyl optionally substituted in the phenyl portion with one Cl, Br, OMe, Me or SO<sub>2</sub>-phenyl wherein said SO<sub>2</sub>-phenyl is optionally substituted in the phenyl portion with one Cl, Br, OMe,

12  
00024

Me, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl optionally substituted with up to five fluoro, or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy optionally substituted with up to three fluoro;

R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup> are each independently hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl.

This invention is also directed to compounds of Formula I, prodrugs thereof  
5 and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs, wherein:

A is SO<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each independently selected from hydrogen and methyl;

R<sup>3</sup> is Het<sup>1</sup>;

10 Het<sup>1</sup> is indol-2-yl, indol-3-yl, benzofuran-2-yl, benzofuran-3-yl, benzothien-2-yl, benzothien-3-yl, imidazo[1,2a]pyridinyl, pyrrolyl, imidazolyl, indazolyl, tetrahydroquinolyl or tetrahydroindolyl, wherein said Het<sup>1</sup> is optionally independently substituted with up to a total of two substituents each independently selected from  
15 chloro, methyl, benzyl, methoxy, fluoro, 4-fluorophenyl, isopropyl, phenyl, trifluoromethyl, ethyl and hydroxy.

This invention is also directed to compounds of Formula I, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs, wherein:

A is SO<sub>2</sub>;

20 R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each independently selected from hydrogen and methyl;  
R<sup>3</sup> is Het<sup>1</sup>;

Het<sup>1</sup> is indol-2-yl or indol-3-yl, said indol-2-yl or indol-3-yl being optionally independently substituted with up to two substituents each independently selected from methyl, methoxy and chloro.

25 This invention is also directed to compounds of Formula I, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs, wherein:

A is SO<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each independently selected from hydrogen and methyl;

30 R<sup>3</sup> is Het<sup>1</sup>;

Het<sup>1</sup> is benzofuran-2-yl, said benzofuran-2-yl being optionally independently substituted with up to two substituents each independently selected from methyl, methoxy, chloro, fluoro, ethyl, 4-fluorophenyl, trifluoromethyl, isopropyl, phenyl and hydroxy.

This invention is also directed to compounds selected from 6-(indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-methoxy-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3,5-dimethyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5,7-dichloro-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-trifluoromethyl-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-isopropyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-fluoro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(6-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-hydroxy-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-hydroxy-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-methyl-benzothiofene-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-methyl-benzothiofene-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-benzothiofene-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-phenyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-[4-fluorophenyl]-benzofuran-2-methylsulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(thieno[2,3-b]pyridine-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 2-(6-oxo-1,6-dihydro-pyridazine-3-sulfonyl)-5H-furo[3,2-c]pyridin-4-one; 6-(5-chloro-3-ethyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(6-chloro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-methoxy-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(6-fluoro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5,6-methylenedioxy-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(7-chloro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-phenyl-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-chloro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(N-benzylindole-5-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-methylsulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(indole-3-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(N-methylindole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(pyrrole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(imidazole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(indole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-chloro-indole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-chloro-indazole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-methyl-indole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(tetrahydroquinoline-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-[4-fluorophenyl]-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(imidazo[1,2-a]pyridine-4-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one and 6-(2,3-tetrahydro-indole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one.

00026  
23

A preferred group of compounds of the preceding paragraph are 6-(indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5,7-dichloro-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 5 6-(5-trifluoromethyl-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-fluoro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-hydroxy-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-methyl-benzothio-  
10 phene-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-[4-fluorophenyl]-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(thieno[2,3-b]pyridine-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-ethyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-phenyl-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-methylsulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(indole-3-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(furan[2,3b]pyridine-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-  
15 (5-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; and 6-(imidazo[1,2a]pyridine-4-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one.

A preferred group of compounds of the preceding paragraph are 6-(benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5,7-dichloro-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-trifluoromethyl-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-fluoro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-methyl-benzothio-  
20 phene-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-benzothio-  
25 phene-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-[4-fluorophenyl]-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-ethyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-phenyl-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; and 6-(5-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one.

A preferred group of compounds of the preceding paragraph are 6-(5-trifluoromethyl-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one and 6-(5-fluoro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one.  
30

Another preferred group of compounds of Formula I includes 6-(indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one, 6-(5-chloro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one, 6-(indole-3-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one, 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-

2H-pyridazin-3-one, 6-(5-fluoro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one, 6-(5-trifluoromethyl-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one, 6-(5-chloro-3-methyl-benzothioophene-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one and 6-(benzothioophene-3-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one.

5           This invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug. It is preferred that said pharmaceutical compositions additionally comprise a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent.

10           This invention is also directed to methods for treating cardiac tissue ischemia in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof. This invention is also directed to methods for treating cardiac tissue ischemia in a mammal comprising administering to said mammal a  
15           pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent. In these methods, said mammal may be suffering from cardiac tissue ischemia or may be at risk of suffering from cardiac tissue ischemia. For example, a mammal at risk may be awaiting or undergoing cardiac, cardiovascular or other major surgery.

20           This invention is also directed to methods of inhibiting aldose reductase in a mammal in need of inhibition of aldose reductase comprising administering an aldose reductase inhibiting amount of a compound of Formula I. This invention is also directed to methods of inhibiting aldose reductase in a mammal in need of inhibition of aldose reductase comprising administering a pharmaceutical  
25           composition comprising a compound of Formula I and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent.

          This invention is also directed to methods of treating one or more diabetic complications in a mammal suffering from one or more diabetic complications comprising administering to said mammal an effective amount of a compound of  
30           Formula I, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug. Diabetic complications which may be treated by the methods of this invention include, but are not limited to, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic cardiomyopathy, diabetic retinopathy, cataracts, foot ulcers, diabetic macroangiopathy and diabetic microangiopathy. This invention is also directed to

15  
00028

methods of treating one or more diabetic complications in a mammal suffering from one or more diabetic complications comprising administering to said mammal an effective amount of a pharmaceutical composition as set forth herein.

This invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising a combination of a first compound and a second compound; wherein said first compound is a compound of Formula I, a prodrug of said first compound or a pharmaceutically acceptable salt of said first compound or of said prodrug of said first compound and said second compound is a NHE-1 inhibitor, an adenosine agonist, a sorbitol dehydrogenase inhibitor (SDI), a glycogen phosphorylase inhibitor (GPI), a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor (a statin), a thiazolidinedione antidiabetic agent (a glitazone), a  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) agonist, an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, an angiotensin-II (A-II) receptor antagonist or a phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitor, a prodrug of said second compound or a pharmaceutically acceptable salt of said second compound or of said prodrug of said second compound. Particularly preferred second compounds for use in this invention include, but are not limited to, atorvastatin, sildenafil, sertraline, pregabalin, gabapentin, fluoxetine, cerivastatin, pravastatin, mevastatin, lovastatin, simvastatin, pioglitazone, rosiglitazone, benazepril and captopril, and pharmaceutically acceptable salts of said second compounds. This invention is also directed to methods of treating one or more diabetic complications in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment a pharmaceutical composition as set forth in this paragraph.

This invention is also directed to a method of treating one or more diabetic complications in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment a combination of a first compound and a second compound; wherein said first compound is a compound of claim 1, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof or of said prodrug, and said second compound is a NHE-1 inhibitor, an adenosine agonist, a sorbitol dehydrogenase inhibitor (SDI), a glycogen phosphorylase inhibitor (GPI), a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor (a statin), a thiazolidinedione antidiabetic agent (a glitazone), a  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) agonist, an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, an angiotensin-II (A-II) receptor antagonist or a phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitor, a prodrug of

00049

said second compound or a pharmaceutically acceptable salt of said second compound or of said prodrug.

5 This invention is also directed to kits comprising:

a) a first unit dosage form comprising a compound of Formula I, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound of Formula I or said prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent;

10 b) a second unit dosage form comprising:

a NHE-1 inhibitor;

an adenosine agonist;

a sorbitol dehydrogenase inhibitor;

a selective serotonin reuptake inhibitor;

a statin;

15 an angiotensin converting enzyme inhibitor;

a thiazolidinedione antidiabetic agent;

a glycogen phosphorylase inhibitor;

an angiotensin II receptor antagonist;

a  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) agonist; and

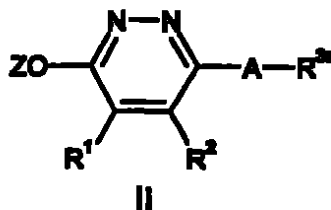
20 a phosphodiesterase type 5 inhibitor;

a prodrug of said sorbitol dehydrogenase inhibitor, selective serotonin reuptake inhibitor, statin, angiotensin converting enzyme inhibitor, thiazolidinedione antidiabetic agent, glycogen phosphorylase inhibitor, angiotensin II reuptake inhibitor,  $\gamma$ -aminobutyric acid agonist or phosphodiesterase type 5 inhibitor, or a

25 pharmaceutically acceptable salt thereof or of said prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent; and

c) a container.

This invention is also directed to intermediate compounds of Formula II,



30 wherein:

127  
00030

A is S, SO or SO<sub>2</sub>;

Z is (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, phenyl or benzyl, said benzyl or phenyl being optionally substituted with one or two substituents each independently selected from chloro and methyl;

5 R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each independently hydrogen or methyl;

R<sup>3a</sup> is Het<sup>1</sup>, -CHR<sup>4</sup>Het<sup>1</sup>;

R<sup>4</sup> is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

Het<sup>1</sup> is pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolyl, quinoxalyl, phthalazinyl, cinnolinyl, naphthyridinyl, pteridinyl, pyrazinopyrazinyl, pyrazinopyridazinyl, pyrimidopyridazinyl, pyrimidopyrimidyl, pyridopyrimidyl, pyridopyrazinyl, pyridopyridazinyl, pyrrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl, thienopyridyl, imidazolopyridyl, oxazolopyridyl, thiazolopyridyl, pyrazolopyridyl, isoxazolopyridyl, isothiazolopyridyl, pyrrolopyrimidyl, furopyrimidyl, thienopyrimidyl, imidazolopyrimidyl, oxazolopyrimidyl, thiazolopyrimidyl, pyrazolopyrimidyl, isoxazolopyrimidyl, isothiazolopyrimidyl, pyrrolopyrazinyl, furopyrazinyl, thienopyrazinyl, imidazolopyrazinyl, oxazolopyrazinyl, thiazolopyrazinyl, pyrazolopyrazinyl, isoxazolopyrazinyl, isothiazolopyrazinyl, pyrrolopyridazinyl, fuopyridazinyl, thienopyridazinyl, imidazolopyridazinyl, oxazolopyridazinyl, thiazolopyridazinyl, pyrazolopyridazinyl, isoxazolopyridazinyl or isothiazolopyridazinyl; Het<sup>1</sup> is independently optionally substituted with up to a total of four substituents each independently selected from halo, formyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylenyloxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, C(OH)R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonylamido, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylcarbonylamido, phenylcarbonylamido, phenyl, naphthyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfonyl, furanyl, phenoxy, thiophenoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl optionally substituted with up to three fluoro and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said phenyl, naphthyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl,

10

15

20

25

30

0003/02

- oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfonyl, furanyl, phenoxy, thiophenoxy, in the definition of the substituents of Het<sup>1</sup> are optionally substituted with up to three substituents each independently selected from hydroxy,
- 5 halo, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl and pyrazolyl in the definition of the substituents of Het<sup>1</sup> are optionally substituted with up to two substituents each independently selected from hydroxy, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, hydroxy-
- 10 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl and C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-phenyl optionally substituted in the phenyl portion with one Cl, Br, OMe, Me or SO<sub>2</sub>-phenyl wherein said SO<sub>2</sub>-phenyl is optionally substituted in the phenyl portion with one Cl, Br, OMe, Me, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl optionally substituted with up to five fluoro, or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy optionally substituted with up to three fluoro;
- 15 R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup> are each independently hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl.

A preferred group of compounds of Formula II, designated Group AA, are those compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein A is S, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each H, R<sup>3a</sup> is Het<sup>1</sup> and Z is methyl.

- A preferred group of compounds of Group AA, designated Group BB, are
- 20 those compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein Het<sup>1</sup> is 5H-furo-[3,2c]pyridin-4-one-2-yl, furano[2,3b]pyridin-2-yl, thieno[2,3b]pyridin-2-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, benzofuran-2-yl, benzothien-2-yl, imidazo[1,2a]pyridin-3-yl, pyrrol-1-yl, imidazol-1-yl, indazol-1-yl, tetrahydroquinol-1-yl or tetrahydroindol-1-yl, wherein said Het<sup>1</sup> is optionally independently substituted with up to a total of two
- 25 substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, benzyl and phenyl; said benzyl and phenyl are each optionally independently substituted with up to three halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfenyl, trifluoromethyl or hydroxy.

- 30 A preferred group of compounds of Group BB, designated Group CC, are those compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein Het<sup>1</sup> is indol-2-yl, benzofuran-2-yl or benzothien-2-yl, wherein said Het<sup>1</sup> is optionally independently substituted with up to a total of two substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl,

21  
00032

hydroxy, benzyl and phenyl; said benzyl and phenyl are each optionally independently substituted with up to three halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfenyl, trifluoromethyl or hydroxy.

A preferred compound of Group CC is the compound wherein Het<sup>1</sup> is 5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-yl and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Another preferred group of compounds of Formula II, designated Group DD, are those compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein A is SO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each H, R<sup>3a</sup> is Het<sup>1</sup> and Z is methyl.

A preferred group of compounds of Group DD, designated Group EE, are those compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein Het<sup>1</sup> is 5H-furo-[3,2c]pyridin-4-one-2-yl, furano[2,3b]pyridin-2-yl, thieno[2,3b]pyridin-2-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, benzofuran-2-yl, benzothien-2-yl, imidazo[1,2a]pyridin-3-yl, pyrrol-1-yl, imidazol-1-yl, indazol-1-yl, tetrahydroquinol-1-yl or tetrahydroindol-1-yl, wherein said Het<sup>1</sup> is optionally independently substituted with up to a total of two substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, benzyl and phenyl; said benzyl and phenyl are each optionally independently substituted with up to three halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfenyl, trifluoromethyl or hydroxy.

A preferred group of compounds of Group EE, designated Group FF, are those compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein Het<sup>1</sup> is indol-2-yl, benzofuran-2-yl or benzothien-2-yl, wherein said Het<sup>1</sup> is optionally independently substituted with up to a total of two substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, benzyl and phenyl; said benzyl and phenyl are each optionally independently substituted with up to three halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfenyl, trifluoromethyl or hydroxy.

A preferred compound of Group FF is the compound wherein Het<sup>1</sup> is 5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-yl and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Another preferred group of compounds of Formula II, designated Group GG, are those compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein A is SO, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each H, R<sup>3a</sup> is Het<sup>1</sup> and Z is methyl.

A preferred group of compounds within Group GG, designated Group HH, are those compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein Het<sup>1</sup>

30  
000/33

is 5H-furo-[3,2c]pyridin-4-one-2-yl, furano[2,3b]pyridin-2-yl, thieno[2,3b]pyridin-2-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, benzofuran-2-yl, benzothien-2-yl, imidazo[1,2a]pyridin-3-yl, pyrrol-1-yl, imidazol-1-yl, indazol-1-yl, tetrahydroquinol-1-yl or tetrahydroindol-1-yl, wherein said Het<sup>1</sup> is optionally independently substituted with up to a total of two substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, benzyl and phenyl; said benzyl and phenyl are each optionally independently substituted with up to three halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfenyl, trifluoromethyl or hydroxy.

- 10 A preferred group of compounds within Group HH, designated Group II, are those compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein Het<sup>1</sup> is indol-2-yl, benzofuran-2-yl or benzothien-2-yl, wherein said Het<sup>1</sup> is optionally independently substituted with up to a total of two substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, benzyl and phenyl; said benzyl and phenyl are each optionally independently substituted with up to three halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfenyl, trifluoromethyl or hydroxy.

A preferred compound within Group II is the compound wherein Het<sup>1</sup> is 5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-yl and pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 20 Another preferred group of compounds of Formula I, designated Group JJ, are those compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein A is S or SO; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each H; and R<sup>3</sup> is Het<sup>1</sup>.

- A preferred group of compounds of Group JJ, designated Group KK, are those compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein A is S and Het<sup>1</sup> is 5H-furo-[3,2c]pyridin-4-one-2-yl, furano[2,3b]pyridin-2-yl, thieno[2,3b]pyridin-2-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, benzofuran-2-yl, benzothien-2-yl, imidazo[1,2a]pyridin-3-yl, pyrrol-1-yl, imidazol-1-yl, indazol-1-yl, tetrahydroquinol-1-yl or tetrahydroindol-1-yl, wherein said Het<sup>1</sup> is optionally independently substituted with up to a total of two substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, benzyl or phenyl; said benzyl and phenyl are each optionally independently substituted with up to three halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfenyl, trifluoromethyl or hydroxy.

A preferred group of compounds of Group KK, designated Group LL, are

31  
00034

those compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein Het<sup>1</sup> is indol-2-yl, benzofuran-2-yl or benzothien-2-yl, wherein said Het<sup>1</sup> is optionally independently substituted with up to a total of two substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, benzyl and phenyl; said benzyl and phenyl are each optionally independently substituted with up to three halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfenyl, trifluoromethyl or hydroxy.

A preferred compound of Group LL is the compound wherein Het<sup>1</sup> is 5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-yl and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Another group of preferred compounds within Group JJ, designated Group MM, are those compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein A is SO and Het<sup>1</sup> is 5H-furo-[3,2c]pyridin-4-one-2-yl, furano[2,3b]pyridin-2-yl, thieno[2,3b]pyridin-2-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, benzofuran-2-yl, benzothien-2-yl, imidazo[1,2a]pyridin-3-yl, pyrrol-1-yl, imidazol-1-yl, indazol-1-yl, tetrahydroquinol-1-yl or tetrahydroindol-1-yl, wherein said Het<sup>1</sup> is optionally independently substituted with up to a total of two substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, benzyl and phenyl; said benzyl and phenyl are each optionally independently substituted with up to three halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfenyl, trifluoromethyl or hydroxy.

A group of preferred compounds within Group MM, designated Group NN, are those compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein Het<sup>1</sup> is indol-2-yl, benzofuran-2-yl or benzothien-2-yl, wherein said Het<sup>1</sup> is optionally independently substituted with up to a total of two substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, benzyl and phenyl; said benzyl and phenyl are each optionally independently substituted with up to three halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfenyl, trifluoromethyl or hydroxy.

A preferred compound within Group NN is the compound wherein Het<sup>1</sup> is 5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-yl and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Particularly preferred intermediates for use in the synthesis of certain of the compounds of Formula I of this invention include, but are not limited to 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 3-methoxy-6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine; 3-methoxy-6-(5-chloro-3-methyl-

32  
00035

benzofuran-2-sulfinyl)-pyridazine; 3-methoxy-6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfinyl)-pyridazine; and 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfinyl)-2H-pyridazin-3-one.

*Another preferred intermediate is 5-chloro-2-mercapto-3-methylbenzofuran.*

5       The subject invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in Formula I and Formula II, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of

10   hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, sulfur, fluorine and chlorine, such as  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{32}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  and  $^{36}\text{Cl}$ , respectively. Compounds of Formula I and Formula II of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which

15   contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as  $^3\text{H}$  or  $^{14}\text{C}$  are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e.,  $^3\text{H}$ , and carbon-14, i.e.,  $^{14}\text{C}$ , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as

20   deuterium, i.e.,  $^2\text{H}$ , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of Formula I and Formula II of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes

25   and /or in the Examples and Preparations below, by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

The term "reduction" is intended to include partial prevention or prevention which, although greater than that which would result from taking no compound or from taking a placebo, is less than 100% in addition to substantially total prevention.

30       The term "treating", "treat" or "treatment" as used herein includes preventative (e.g., prophylactic) and palliative treatment.

By "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, diluent, excipients, and/or salt must be compatible with the other ingredients of the formulation, and not deleterious to the recipient thereof.

33  
0003/6

The expression "prodrug" refers to a compound that is a drug precursor which, following administration, releases the drug *in vivo* via some chemical or physiological process (e.g., a prodrug on being brought to the physiological pH or through enzyme action is converted to the desired drug form).

5 By "alkylene" is meant saturated hydrocarbon (straight or branched chain) wherein a hydrogen atom is removed from each of the terminal carbons. Exemplary of such groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methylene, ethylene, propylene, butylene, pentylene, hexylene, heptylene.

10 By "sulfonyl" is meant S, by "sulfinyl" is meant SO and by "sulfonyl" is meant SO<sub>2</sub>.

By "halo" is meant chloro, bromo, iodo, or fluoro.

15 By "alkyl" is meant straight or branched chain saturated hydrocarbon or branched saturated hydrocarbon. Exemplary of such alkyl groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tertiary butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, tertiary pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, hexyl, isohexyl, heptyl and octyl.

20 By "alkoxy" is meant straight chain saturated alkyl or branched saturated alkyl bonded through an oxygen. Exemplary of such alkoxy groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertiary butoxy, pentoxy, isopentoxy, neopentoxy, tertiary pentoxy, hexoxy, isohexoxy, heptoxy and octoxy.

By "aryl" is meant a carbon-containing aromatic ring. Examples of such aryl groups include phenyl and naphthyl.

25 It is to be understood that if a carbocyclic or heterocyclic moiety may be bonded or otherwise attached to a designated substrate through differing ring atoms without denoting a specific point of attachment, then all possible points are intended, whether through a carbon atom or, for example, a trivalent nitrogen atom. For example, the term "pyridyl" means 2-, 3-, or 4-pyridyl, the term "thienyl" means 2-, or 30 3-thienyl, and so forth.

The expression "pharmaceutically acceptable salts" includes both pharmaceutically acceptable acid addition salts and pharmaceutically acceptable cationic salts, where appropriate. The expression "pharmaceutically-acceptable cationic salts" is intended to include, but is not limited to, such salts as the alkali metal

34  
00037

salts, (e.g., sodium and potassium), alkaline earth metal salts (e.g., calcium and magnesium), aluminum salts, ammonium salts, and salts with organic amines such as benzathine (N,N'-dibenzylethylenediamine), choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine), benethamine (N-  
5 benzylphenethylamine), diethylamine, piperazine, tromethamine (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol) and procaine. The expression "pharmaceutically-acceptable acid addition salts" is intended to include, but is not limited to, such salts as the hydrochloride, hydrobromide, sulfate, hydrogen sulfate, phosphate, hydrogen phosphate, dihydrogenphosphate, acetate, succinate, citrate, methanesulfonate  
10 (mesylate) and p-toluenesulfonate (tosylate) salts. A particularly preferred salt is the sodium salt.

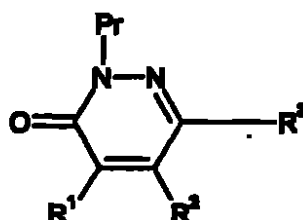
Pharmaceutically acceptable cationic salts of the compounds of this invention may be readily prepared by reacting the free acid form of said compounds with an appropriate base, usually one equivalent, in a co-solvent. Typical bases are sodium  
15 hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium hydride, potassium methoxide, potassium carbonate, sodium carbonate, magnesium hydroxide, calcium hydroxide, benzathine, choline, diethanolamine, piperazine and tromethamine. The salt is isolated by concentration to dryness or by addition of a non-solvent. In many cases, salts are preferably prepared by mixing a solution of the acid with a solution of  
20 a different salt of the cation (sodium or potassium ethylhexanoate, magnesium oleate), and employing a solvent (e.g., ethyl acetate) from which the desired cationic salt precipitates, or can be otherwise isolated by concentration and/or addition of a non-solvent. They can be further purified by crystallization from (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoholic solvents such as methanol, ethanol or isopropanol or from ketonic solvents such as  
25 acetone, methyl ethyl ketone or methyl isobutyl ketone.

The acid addition salts of the compounds of this invention may be readily prepared by reacting the free base form of said compounds with the appropriate acid. When the salt is of a monobasic acid (e.g., the hydrochloride, the hydrobromide, the p-toluenesulfonate, the acetate), the hydrogen form of a dibasic acid (e.g., the  
30 hydrogen sulfate, the succinate) or the dihydrogen form of a tribasic acid (e.g., the dihydrogen phosphate, the citrate), at least one molar equivalent and usually a molar excess of the acid is employed. However when such salts as the sulfate, the hemisuccinate, the hydrogen phosphate or the phosphate are desired, the appropriate and exact chemical equivalents of acid will generally be used. The free

35  
000/8

base and the acid are usually combined in a co-solvent from which the desired salt precipitates, or can be otherwise isolated by concentration and/or addition of a non-solvent. They can be further purified by crystallization from (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoholic solvents such as methanol, ethanol or isopropanol or from ketonic solvents such as acetone, methyl ethyl ketone or methyl isobutyl ketone.

Prodrugs of this invention may be formed by substituting a compound of Formula I at the 2-nitrogen position of the pyridazin-3-one ring as shown below:



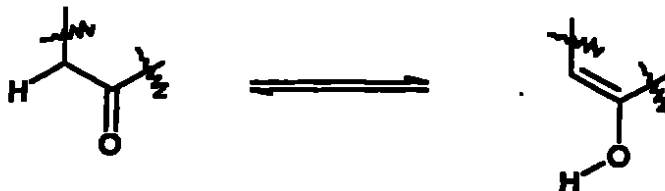
wherein Pr is (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl or benzyl. These prodrugs may be prepared by reacting a compound of Formula I with a compound of the formula Pr-X, wherein Pr is as defined above and X is bromo, chloro or iodo in the presence of a base such as, for example, sodium hydride or n-butyl lithium in a reaction inert solvent, such as, for example, dimethylformamide, tetrahydrofuran or ether. The reaction is generally carried out at temperatures ranging from about 0°C to about room temperature when using sodium hydride as the base. When using n-butyl lithium or a similar base, the reaction is generally carried out at temperatures ranging from about -60°C to about 0°C. Other processes for preparing such prodrugs will be readily apparent to the skilled person.

As used herein, the expressions "reaction inert solvent" and "inert solvent" refer to a solvent or mixture of solvents which does not interact with starting materials, reagents, intermediates or products in a manner which adversely affects the yield of the desired product.

The chemist of ordinary skill will recognize that certain compounds of Formula I of this invention will contain one or more atoms which may be in a particular stereochemical or geometric configuration, giving rise to stereoisomers and configurational isomers. All such isomers and mixtures thereof are included in this invention. Compounds of Formula I may be chiral. In such cases, the isomer wherein R<sup>1</sup> has the R configuration is preferred. Hydrates and solvates of the compounds of Formula I of this invention are also included.

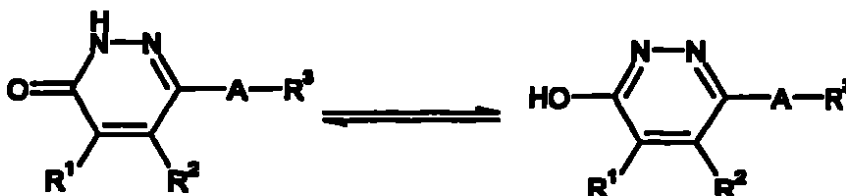
00039

The chemist of ordinary skill in the art will also recognize that certain compounds of Formula I of this invention can exist in tautomeric form, i.e., that an equilibrium exists between two isomers which are in rapid equilibrium with each other. A common example of tautomerism is keto-enol tautomerism, i.e.,



5

Examples of compounds which can exist as tautomers include hydroxypyridines, hydroxypyrimidines and hydroxyquinolines. In particular, a person skilled in the art will recognize that the pyridazinones of the instant invention can exist as two separate tautomers, e.g.,



10

Other examples will be recognized by those skilled in the art. All such tautomers and mixtures thereof are included in this invention.

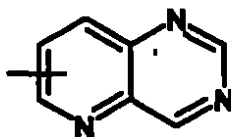
DMF means N,N-dimethylformamide. DMSO means dimethyl sulfoxide. THF means tetrahydrofuran.

15

Whenever the structure of a cyclic radical is shown with a bond drawn from outside the ring to inside the ring, it will be understood by those of ordinary skill in the art to mean that the bond may be attached to any atom on the ring with an available site for bonding. If the cyclic radical is a bicyclic or tricyclic radical, then the bond may be attached to any atom on any of the rings with an available site for bonding. For

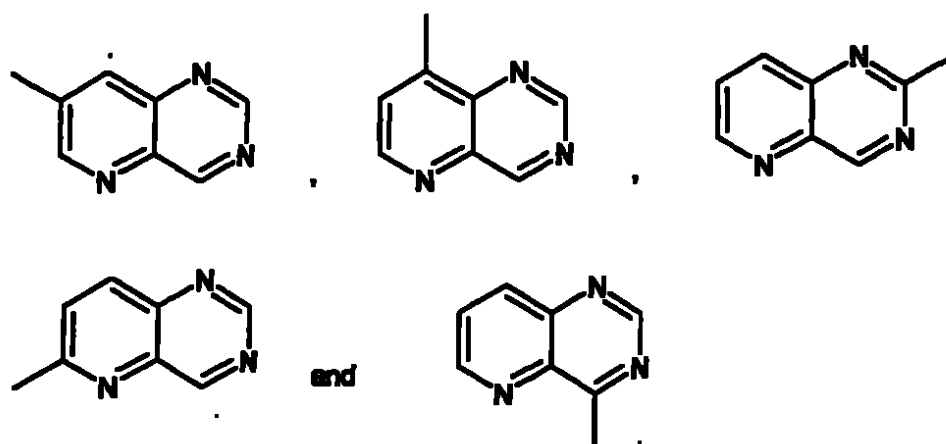
20

example,



represents any or all of the following radicals:

37  
0004p

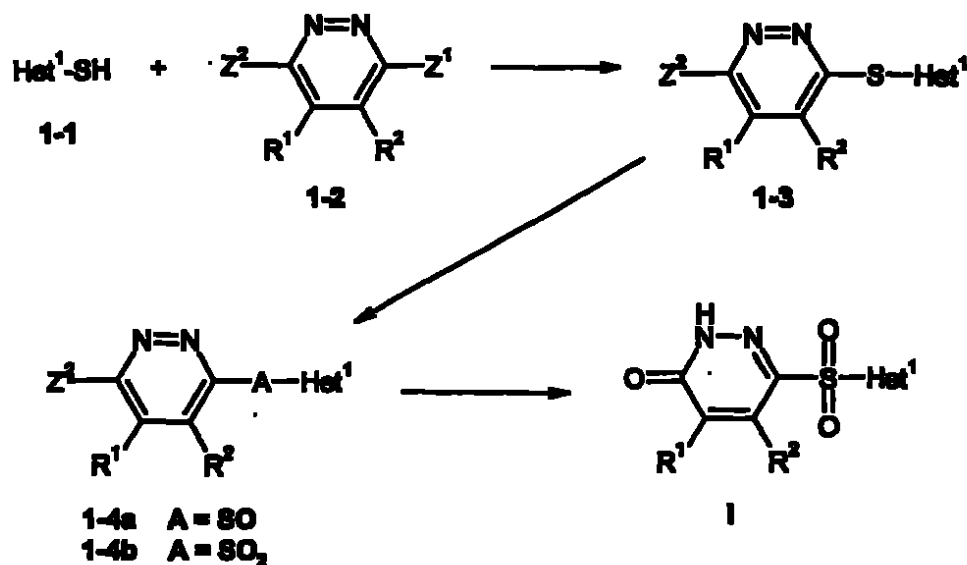


Other features and advantages will be apparent from the specification and claims which describe the invention.

### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- 5 In general the compounds of Formula I of this invention can be made by processes which include processes analogous to those known in the chemical arts, particularly in light of the description contained herein. Certain processes for the manufacture of the compounds of Formula I of this invention are provided as further features of the invention and are illustrated by the following reaction schemes. Other
- 10 processes are described in the experimental section.

Scheme 1



- According to Scheme 1, compounds of Formula I, wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are as defined above and R<sup>3</sup> is Het<sup>1</sup>, can be prepared from the corresponding pyridazine of
- 15 formula 1-2 and a heterocyclic thiol of formula 1-1. A thiol 1-1, in which R<sup>3</sup> of the

30  
00041

compounds of Formula I is Het<sup>1</sup>, is reacted with a base such as an alkali metal (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxide in a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcohol, to obtain the alkali metal salt of said thiol. Preferred alkali metal (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxides include, but are not limited to, sodium methoxide, sodium ethoxide and potassium t-butoxide. After evaporating the excess solvent, the

5 resulting alkali metal salt of said thiol is refluxed with a compound of formula 1-2 wherein Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> are each independently selected from chloro, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, phenyloxy or benzyloxy, said benzyloxy or phenyloxy being optionally substituted with one or two chloro or methyl groups in an aromatic hydrocarbon solvent or solvent system, for example, toluene, benzene or xylene. The reaction is allowed to stir

10 overnight to obtain a compound of formula 1-3. The reaction is usually conducted at ambient pressure and at the refluxing temperature of the solvent used. Compounds of formula 1-3 can also be prepared by reacting compounds 1-2, wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> are as defined above with a compound of formula 1-1 in a reaction inert solvent such as a polar non-aqueous solvent containing an alkali or alkali earth metal

15 hydride or an alkali or alkali earth (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxide. Preferred such solvents include, but are not limited to, acetonitrile and ether solvents such as diglyme, tetrahydrofuran (THF) and dimethylformamide (DMF). Preferred such alkali or alkali earth metal hydrides include, but are not limited to, sodium hydride. Preferred alkali or alkali earth metal (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxides include, but are not limited to, potassium t-butoxide. The

20 preferred metal hydride is sodium hydride. A particularly preferred solvent is DMF. Compounds of formula 1-3 can also be prepared by reacting a compound of formula 1-1 with a compound of formula 1-2, wherein the variables are as defined above, in a reaction inert solvent such as DMF, THF, diglyme or dioxane containing sodium carbonate, potassium carbonate, sodium bicarbonate or potassium bicarbonate. This

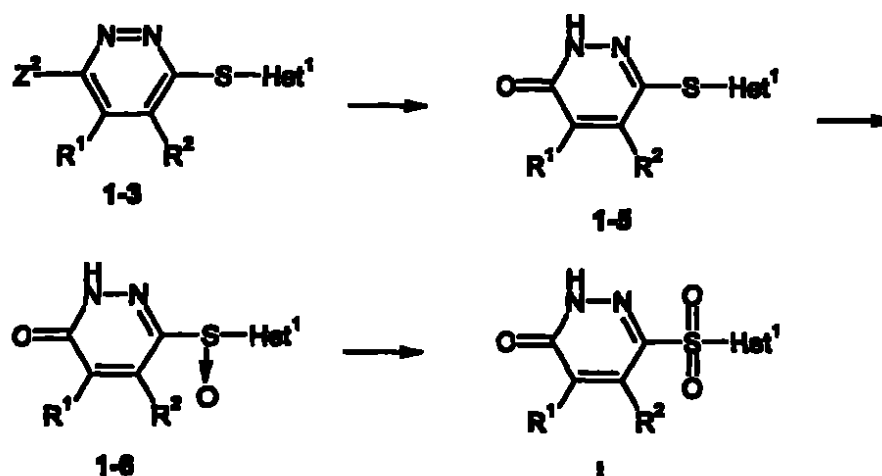
25 reaction is usually conducted at ambient pressure and at temperatures between about 60°C and about 120°C. A compound of formula 1-3 can be oxidized to afford a sulfoxide or a sulfonyl compound of formula 1-4a and/or 1-4b, respectively. A preferred procedure is oxidation of a compound of formula 1-3 with 30% hydrogen peroxide in the presence or absence of an organic acid such as formic acid or acetic

30 acid. Another preferred oxidation procedure involves the use of peracid in the corresponding organic acid as solvent. Yet another preferred procedure is oxidation of a compound of formula 1-3 with a peracid, for example meta-chloroperbenzoic acid (MCPBA), in a halocarbon solvent, for example, methylene chloride, chloroform

39  
000/2

or ethylene chloride. In any case, the reaction is conducted at ambient pressure and at temperatures between about 20°C and about -40°C with careful reaction monitoring to avoid formation of N-oxides by over-oxidation at the nitrogen atom. The oxidation reaction is usually complete within three to six hours and proceeds through sulfoxide 1-4a, but occasionally may be complete prior to the passage of three hours, as determined by a person skilled in the art. If the reaction is conducted at between about 20°C and about 30°C, and is stopped at between one to three hours, sulfoxide 1-4a can be isolated using separation procedures well known to a person skilled in the art. The resulting sulfone of formula 1-4b can then be hydrolyzed with a mineral acid such as, but not limited to, concentrated hydrochloric acid with no solvent or in a reaction inert solvent such as an ether solvent, for example, dioxane, tetrahydrofuran or diethyl ether, to obtain a compound of Formula I. The hydrolysis reaction is generally conducted at ambient pressure and at the refluxing temperature of the solvent used.

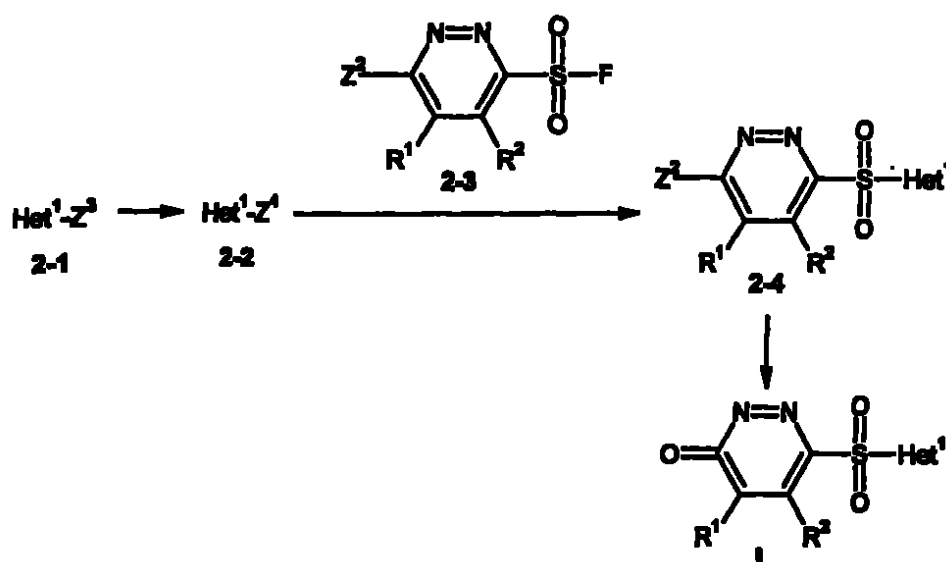
Scheme 1A



According to Scheme 1A, compounds of Formula I can also be prepared by reversing the order of the last two steps of Scheme I, i.e., by formation of the oxo compound of Formula I prior to oxidation of the sulfide of formula 1-5 to the sulfone of Formula I via the sulfoxide of Formula 1-6. Thus, a compound of formula 1-3 is hydrolyzed in the manner described above to afford a pyridazinone compound of formula 1-5, which is then oxidized in the manner described above to afford a compound of Formula I. Compounds of formula 1-6 can also be prepared by hydrolyzing compounds of formula 1-4a as described for Scheme 1.

40  
000/43

Scheme 2



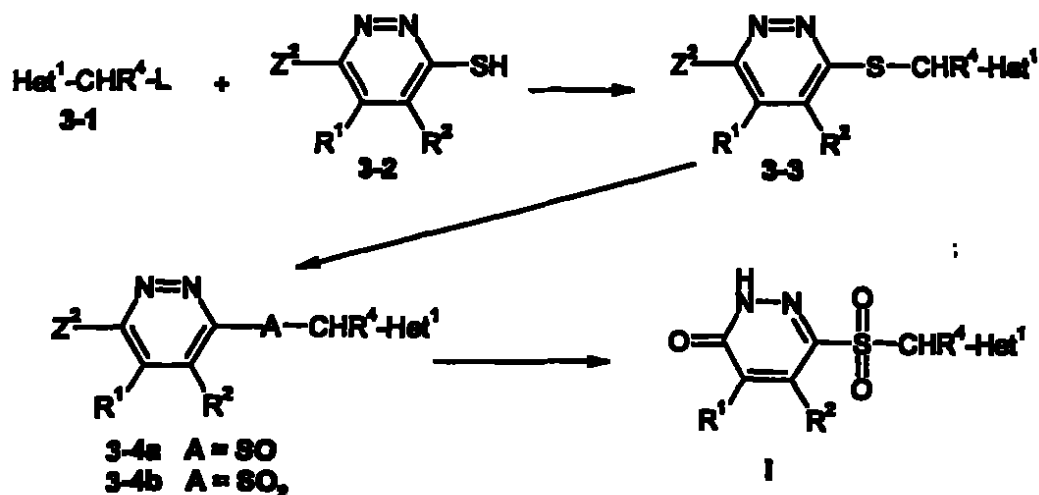
According to Scheme 2, compounds of Formula I can be prepared by reacting compounds of the formula  $\text{Het}^1\text{-Z}^3$  where  $\text{Z}^3$  is bromide, iodide or an acidic hydrogen with a suitable organometallic base to form compounds of the formula  $\text{Het}^1\text{-Z}^4$  wherein  $\text{Z}^4$  is the cation corresponding to the organometallic base.  $\text{Het}^1\text{-Z}^4$  may in turn may be reacted with a fluorosulfonyl pyridazine compound of the formula 2-3 to form a sulfonyl pyridazine of the formula 2-4 which may be hydrolyzed to form a compound of Formula I. In the case where  $\text{Z}^3$  is an acidic hydrogen, the hydrogen will be acidic enough such that said hydrogen is removable by reaction with a base such as, but not limited to,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyllithium}$ , lithium diisopropylamide (LDA) or phenyl lithium. Thus, a compound of formula 2-1 in which  $\text{Z}^3$  is bromide, iodide or a hydrogen of sufficient acidity, is reacted with a base such as, but not limited to,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyllithium}$ , lithium diisopropylamide (LDA) or phenyl lithium to prepare a compound of formula 2-2, wherein  $\text{Z}^4$  is lithium. A hydrogen of sufficient acidity is a hydrogen that can be removed from  $\text{Het}^1\text{-Z}^3$  by the bases mentioned in the preceding sentence. The reaction is conducted in a reaction inert solvent such as an ether or a hydrocarbon solvent or a mixture of such solvents. Preferred solvents include, but are not limited to, diethyl ether, tetrahydrofuran, diglyme, benzene and toluene or mixtures thereof. The reaction is conducted at temperatures from about  $-78^\circ\text{C}$  to about  $0^\circ\text{C}$  and at ambient pressure. A compound of formula 2-2 is reacted with a compound of formula 2-3 wherein  $\text{Z}^2$  is chloro,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ , phenyloxy or benzyloxy, said phenyloxy or benzyloxy being optionally substituted with one or two chloro or

methyl groups to form compounds of formula 2-4 wherein  $Z^2$  is as defined above. The reaction is conducted in a reaction inert solvent such as an ether or a hydrocarbon solvent or a mixture of such solvents. Preferred solvents include, but are not limited to, diethyl ether, tetrahydrofuran, diglyme, benzene and toluene or mixtures thereof.

- 5 The reaction is conducted at temperatures ranging from about  $-78^{\circ}\text{C}$  to about  $0^{\circ}\text{C}$  and at ambient pressure. Compounds 2-4 are hydrolyzed to form compounds of Formula I as described above.

- Also according to Scheme 2, compounds of formula 2-4 may be prepared by reacting a compound of formula 2-2 wherein  $Z^1$  is  $\text{MgBr}$  or  $\text{MgI}$  using standard  
 10 Grignard reaction conditions, e.g., by reacting a compound of formula 2-1 wherein  $Z^2$  is bromide or iodide with magnesium to form the compound of formula 2-2 which is reacted, preferably *in situ*, with a compound of formula 2-3 wherein  $Z^2$  is as defined above. The reaction is generally conducted in a reaction inert solvent such as an ether or a hydrocarbon solvent or a mixture of such solvents. Preferred solvents  
 15 include, but are not limited to, diethyl ether, tetrahydrofuran, diglyme, benzene and toluene or mixtures thereof. The reaction temperature ranges from about  $-10^{\circ}\text{C}$  to about  $40^{\circ}\text{C}$ . Formation of the Grignard reagent of formula 2-2 may be readily accomplished according to methods well known to those skilled in the art.

Scheme 3



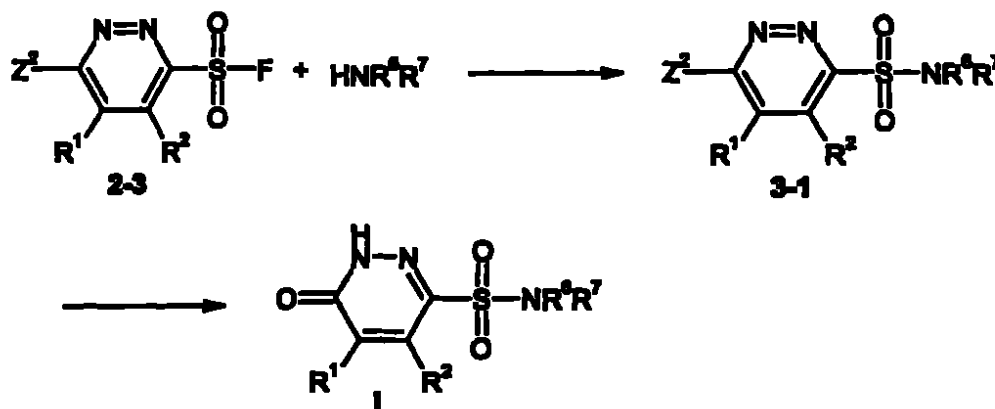
20

According to Scheme 3, compounds of Formula I wherein  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{Z}^2$  and  $\text{Het}^1$  are defined as described above and  $\text{R}^3$  is  $\text{CHR}^4\text{-Het}^1$  may be prepared by reacting a compound of the formula 3-1 with a compound of the formula 3-2 followed by further modification. Thus, a compound of the formula 3-1 wherein L is a leaving group such

42  
00045

as chloro, bromo, iodo, methanesulfonyloxy, phenylsulfonyloxy wherein said phenyl of said phenylsulfonyloxy may be optionally substituted by one nitro, chloro, bromo or methyl is reacted with a compound of the formula 3-2, wherein  $Z^2$  is as described above, to form a compound of the formula 3-3. The reaction is conducted in a reaction inert solvent such as methylene chloride, chloroform, diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, acetonitrile or dimethylformamide at a temperature ranging from about room temperature to about 90°C. The reaction is conducted at ambient pressure. A compound of the formula 3-3 is then oxidized to form a sulfoxide or sulfonyl compound of the formula 3-4a and/or 3-4b, respectively, by reacting said compound of formula 3-3 with an oxidizing agent such as metachloroperoxybenzoic acid (MCPBA) in a reaction inert solvent or hydrogen peroxide in acetic acid. The sulfoxide of formula 3-4a may be isolated by halting the oxidation reaction as described in Scheme 1 above. When MCPBA is used, preferred reaction inert solvents include such solvents as methylene chloride and chloroform. The reaction is ordinarily performed at room temperature. When hydrogen peroxide is used as the oxidizing agent, the reaction is carried out as described above. Compounds of formula 3-4b thus prepared may be hydrolyzed to form compounds of Formula I according to conditions described in Scheme 1 above.

Scheme 4



20

According to Scheme 4, compounds of Formula I wherein  $R^1$ ,  $R^2$  and  $Z$  are defined as set forth above and  $R^3$  is  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  may be prepared from compounds of formula 2-3. Thus, a compound of formula 2-3 is reacted with an amine of the formula  $\text{HNR}^6\text{R}^7$ , wherein  $R^6$  and  $R^7$  are defined as set forth above, in the presence of excess  $\text{HNR}^6\text{R}^7$  or a tertiary amine such as, but not limited to, triethyl amine or diisopropyl ethyl amine in a reaction inert solvent to form a compound of the formula

25

43  
00046

3-1. Preferred reaction inert solvents for this reaction include, but are not limited to, methylene chloride, chloroform, diethyl ether, tetrahydrofuran and dioxane. The reaction is preferably conducted at a temperature ranging from about 0°C to about 100°C. Compounds of formula 3-1 thus prepared may be hydrolyzed to form  
5 compounds of Formula I as described above.

The starting materials and reagents for the above described compounds are also readily available or can be easily synthesized by those skilled in the art using conventional methods of organic synthesis. For example, many of the compounds used herein are related to, or are derived from, compounds found in nature, in which  
10 there is a large scientific interest and commercial need, and accordingly many such compounds are commercially available or are reported in the literature or are easily prepared from other commonly available substances by methods which are reported in the literature.

The compounds of Formula I of the present invention inhibit the  
15 bloconversion of glucose to sorbitol catalyzed by the enzyme aldose reductase and as such have utility in the treatment of diabetic complications including but not limited to such complications as diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, diabetic cardiomyopathy, diabetic cataracts, tissue ischemia, diabetic microangiopathy and diabetic macroangiopathy. Such aldose reductase inhibition is  
20 readily determined by those skilled in the art according to standard assays known to those skilled in the art (e.g., B. L. Mylari et al., J. Med. Chem., 1991, 34, 108 - 122) and according to the protocol described in Example 51.

Cardioprotection, as indicated by a reduction in infarcted myocardium, can be induced pharmacologically using adenosine receptor agonists in isolated,  
25 retrogradely perfused rabbit hearts as an in vitro model of myocardial ischemic preconditioning (Liu et al., Cardiovasc. Res., 28:1057-1061, 1994). The *in vitro* test described following demonstrates that a test compound (i.e., a compound as claimed herein) can also pharmacologically induce cardioprotection, i.e., reduced myocardial infarct size, when administered to a rabbit isolated heart. The effects of  
30 the test compound are compared to ischemic preconditioning and the A1/A3 adenosine agonist, APNEA 2-(4-aminophenyl)ethyl adenosine, that has been shown to pharmacologically induce cardioprotection in the rabbit isolated heart (Liu et al., Cardiovasc. Res., 28:1057-1061, 1994). The exact methodology is described below.

44  
000/2

The protocol used for these experiments closely follows that described by Liu et al., Cardiovasc. Res., 28:1057-1061, 1994. Male New Zealand White rabbits (3-4 kg) are anesthetized with sodium pentobarbital (30 mg/kg, i.v.). After deep anesthesia is achieved (determined by the absence of an ocular blink reflex) the animal is intubated and ventilated with 100% O<sub>2</sub> using a positive pressure ventilator. A left thoracotomy is performed, the heart exposed, and a snare (2-0 silk) is placed loosely around a branch of the left anterior descending coronary artery, approximately 2/3 of the distance towards the apex of the heart. The heart is removed from the chest and rapidly (<30 cc) mounted on a Langendorff apparatus. The heart is retrogradely used via the aorta in a non-recirculating manner with a modified Krebs solution (NaCl 118.5 mM, KCl 4.7 mM, MgSO<sub>4</sub> 1.2 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2 mM, NaHCO<sub>3</sub> 24.8 mM, CaCl<sub>2</sub> 2.5 mM, and glucose 10 mM), at a constant pressure of 80 mmHg and a temperature of 37°C. Perfusate pH is maintained at 7.4-7.5 by bubbling with 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>. Heart temperature is tightly controlled by using heated reservoirs for the physiological solution and water jacketing around both the perfusion tubing and the isolated heart. Heart rate and left ventricular pressures are determined via a latex balloon which is inserted in the left ventricle and connected by stainless steel tubing to a pressure transducer. The intraventricular balloon is inflated to provide a systolic pressure of 80-100 mmHg, and a diastolic pressure ≤ 10 mmHg. Total coronary flow is also continuously monitored using an in-line flow probe and normalized for heart weight.

The heart is allowed to equilibrate for 30 min, over which time the heart must show stable left ventricular pressures within the parameters outlined above. If the heart rate falls below 180 bpm at any time prior to the 30 min period of regional ischemia, the heart is paced at about 200 bpm for the remainder of the experiment. Ischemic preconditioning is induced by total cessation of cardiac perfusion (global ischemia) for 5 min, followed by reperfusion for 10 min. The global ischemia/reperfusion is repeated one additional time, followed by a 30 min regional ischemia. The regional ischemia is provided by tightening the snare around the coronary artery branch. Following the 30 min regional ischemia, the snare is released and the heart reperfused for an additional 120 min.

Pharmacological cardioprotection is induced by infusing the test compound at predetermined concentrations, starting 30 min prior to the 30 min regional ischemia, and continuing until the end of the 120 min reperfusion period. Hearts, which receive

45  
00048

test compounds, do not undergo the two periods of ischemic preconditioning. The reference compound, APNEA (500 nM) is perfused through hearts (which do not receive the test compound) for a 5 min period which ends 10 min before the 30min regional ischemia.

5       At the end of the 120 min reperfusion period, the coronary artery snare is tightened, and a 0.5% suspension of fluorescent zinc cadmium sulfate particles (1-10  $\mu$ M) is perfused through the heart; this stains all of the myocardium, except that area at risk for infarct development (area-at-risk). The heart is removed from the Langendorff apparatus, blotted dry, weighed, wrapped in aluminum foil and stored  
10       overnight at -20°C. The next day, the heart is sliced into 2 mm transverse sections from the apex to just above the coronary artery snare. The slices are stained with 1% triphenyl tetrazolium chloride (TTC) in phosphate-buffered saline for 20 min at 37°C. Since TTC reacts with living tissue (containing NAD-dependent dehydrogenases), this stain differentiates between living (red stained) tissue, and dead tissue (unstained  
15       infarcted tissue). The infarcted area (no stain) and the area-at-risk (no fluorescent particles) are calculated for each slice of left ventricle using a precalibrated image analyzer. To normalize the ischemic injury for difference in the area-at-risk between hearts, the data is expressed as the ratio of infarct area vs. area-at-risk (%IA/AAR).

20       The activity and thus utility of the compounds of the present invention as medical agents in providing protection from ischemic damage to tissue in a mammal can be further demonstrated by the activity of the compounds in the in vitro assay described herein below. The assay also provides a means whereby the activities of the compounds of this invention can be compared with the activities of other known compounds. The results of these comparisons are useful for determining dosage  
25       levels in mammals, including humans, for inducing protection from ischemia.

30       The activity of an aldose reductase inhibitor in a tissue can be determined by testing the amount of aldose reductase inhibitor that is required to inhibit tissue sorbitol or lower tissue fructose (by inhibiting its production from sorbitol consequent to blocking aldose reductase). While not wishing to be bound by any particular theory or mechanism, it is believed that an aldose reductase inhibitor, by inhibiting aldose reductase, prevents or reduces ischemic damage as described hereinafter in the following paragraph and scheme.

When the supply of oxygenated blood to a tissue is interrupted or slowed down (ischemia) the cells in the oxygen-deficient tissue derive their energy (ATP)

46  
00069

from glucose via glycolysis (which does not require the presence of oxygen).

Glycolysis also requires a supply of  $\text{NAD}^+$  and in an ischemic tissue the length of time glycolysis can be maintained becomes sensitive to the supply of  $\text{NAD}^+$ . Thus, it follows that sparing  $\text{NAD}^+$  use by ARIs will enhance or prolong the ability of ischemic tissue to carry out glycolysis, i.e., to produce energy in the absence of oxygen and in turn enhance and prolong the survival of the cells in the tissue. Since, inhibition of AR will retard depletion of the tissue's  $\text{NAD}^+$ , an aldose reductase inhibitor is an effective anti-ischemic agent.

This invention also relates to therapeutic methods of treating or preventing diabetic complications in which a compound of Formula I of this invention is administered as part of an appropriate dosage regimen designed to obtain the benefits of the therapy. The appropriate dosage regimen, the amount of each dose administered and the intervals between doses of the compound will depend upon the compound of Formula I of this invention being used, the type of pharmaceutical formulation being used, the characteristics of the subject being treated and the severity of the conditions. Generally, in carrying out the methods of this invention, an effective dosage for the compounds of Formula I of this invention is in the range of about 0.01 mg/kg/day to about 500 mg/kg/day in single or divided doses. A preferred dosage range for the compounds of Formula I of this invention is about 0.1 mg/kg/day to about 100 mg/kg/day in single or divided doses. However, some variation in dosage will necessarily occur depending on the condition of the subject being treated. The individual responsible for dosing will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject.

The standard assays used to determine aldose reductase inhibiting activity, as referenced above, may be used to determine dosage levels in humans and other mammals of the compounds of Formula I of this invention. Such assays provide a means to compare the activities of the compounds of Formula I of this invention and other known compounds that are aldose reductase inhibitors. The results of these comparisons are useful for determining such dosage levels.

The term "Second Agents" hereinafter refers collectively to pharmaceutical compounds or agents that are NHE-1 inhibitors, adenosine agonists, sorbitol dehydrogenase inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, angiotensin converting enzyme inhibitors, thiazolidinedione antidiabetic agents, glycogen phosphorylase inhibitors,

47  
009/0

angiotensin II receptor antagonists,  $\gamma$ -aminobutyric acid agonist, phosphodiesterase type 5 inhibitors, prodrugs of said compounds or agents, and pharmaceutically acceptable salts of such compounds, agents and prodrugs. Use of the term in singular form, as in "a Second Agent" hereinafter refers to a pharmaceutical agent selected from said Second Agents. A Second Agent may be a pharmaceutical agent that shares more than one of the foregoing characteristics.

5 An additional aspect of this invention relates to pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I of this invention, and a Second Agent. Such compositions are hereinafter referred to collectively as the "combination compositions".

10 This invention also relates to therapeutic methods for treating or preventing diabetic complications in a mammal wherein a compound of Formula I of this invention and a Second Agent are administered together as part of the same pharmaceutical composition or separately. Such methods are hereinafter referred to collectively as the "combination therapies" of this invention. Combination therapies include therapeutic methods wherein a compound of Formula I of this invention and a Second Agent are administered together as part of the same pharmaceutical composition and to methods wherein these two agents are administered separately, either simultaneously or sequentially in any order.

20 This invention further provides pharmaceutical kits comprising a compound of Formula I of this invention and a Second Agent. Such kits may hereinafter be referred to as the "kits" of this invention.

25 Any selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) may be used as the Second Agent in the combination compositions, combination therapies and kits of this invention. The term selective serotonin reuptake inhibitor refers to an agent which inhibits the reuptake of serotonin by afferent neurons. Such inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays such as those disclosed in U.S. 4,536,518 and other U.S. patents recited in the next paragraph.

30 Preferred SSRIs which may be used in accordance with this invention include fenoxetine, which may be prepared as described in United States Patent No. 3,912,743; fluoxetine, which may be prepared as described in United States Patent No. 4,314,081; fluvoxamine, which may be prepared as described in United States Patent No. 4,085,225; indalpine, which may be prepared as described in United States Patent No. 4,064,255; indeloxazine, which may be prepared as described in

40

000/51

United States Patent No. 4,109,088; mifnacipran, which may be prepared as described in United States Patent No. 4,478,836; paroxetine, which may be prepared as described in United States Patent No. 3,912,743 or United States Patent No. 4,007,196; sertraline, which may be prepared as described in United States Patent  
5 No. 4,536,518; sibutramine, which may be prepared as described in United States Patent No. 4,929,629; and zimeldine, which may be prepared as described in United States Patent No. 3,928,389. Fluoxetine is also known as Prozac<sup>®</sup>. Sertraline hydrochloride, also known as Zoloft<sup>®</sup>, may be prepared as set forth in U.S. 4,536,518. Sibutramine is also known as Meridia<sup>®</sup>.

10 SSRIs are preferably administered in amounts ranging from about 0.01 mg/kg/day to about 500 mg/kg/day in single or divided doses, preferably about 10 mg to about 300 mg per day for an average subject, depending upon the SSRI and the route of administration. However, some variation in dosage will necessarily occur depending on the condition of the subject being treated. The individual responsible  
15 for dosing will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject.

Any 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor (vastatin) may be used as the Second Agent in the combination compositions, combination therapies and kits of this invention. The term 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor refers to a pharmaceutical agent which  
20 inhibits the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase. This enzyme is involved in the conversion of HMG-CoA to mevalonate, which is one of the steps in cholesterol biosynthesis. Such inhibition is readily determined according to standard assays well known to those skilled in the art.

Preferred vastatins which may be used in accordance with this invention  
25 include atorvastatin, disclosed in U.S. Patent No. 4,681,893, atorvastatin calcium, disclosed in U.S. Patent No. 5,273,985, cerivastatin, disclosed in U.S. 5,502,199, dalvastatin, disclosed in European Patent Application Publication No. 738,510 A2, fluvastatin, disclosed in European Patent Application Publication No. 363,934 A1, fluvastatin, disclosed in U.S. 4,739,073, lovastatin, disclosed in U.S. 4,231,838,  
30 mevastatin, disclosed in U.S. 3,983,140, pravastatin, disclosed in U.S. 4,346,227, simvastatin, disclosed in U.S. 4,444,784 and velostatin, disclosed in U.S. 4,448,784 and U.S. 4,450,171. Especially preferred 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors include atorvastatin, atorvastatin calcium, also known as Liptor<sup>®</sup>, lovastatin, also known as Mevacor<sup>®</sup>, pravastatin, also known as Pravachol<sup>®</sup>, and

49  
00052

simvastatin, also known as Zocor®.

Vastatins are preferably administered in amounts ranging from about 0.1 mg/kg to about 1000 mg/kg/day in single or divided doses, preferably about 1 mg/kg/day to about 200 mg/kg/day for an average subject, depending upon the  
5 vastatin and the route of administration. However, some variation in dosage will necessarily occur depending on the condition of the subject being treated. The individual responsible for dosing will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject.

Any thiazolidinedione antidiabetic agent may be used in the combination  
10 compositions, combination therapies and kits of this invention. The term thiazolidinedione antidiabetic agent refers to a pharmaceutical agent that increases insulin sensitivity in tissues important for insulin action such as adipose tissue, skeletal muscle, and liver.

The following patents exemplify thiazolidinedione antidiabetic agents which  
15 can be used in the combination compositions, methods and kits of this invention: U.S. Patent No. 4,340,605; U.S. Patent No. 4,342,771; U.S. Patent No. 4,367,234; U.S. Patent No. 4,617,312; U.S. Patent No. 4,687,777 and U.S. Patent No. 4,703,052. Preferred thiazolidinedione antidiabetic agents include darglitazone, ciglitazone, pioglitazone, also known as Actos®, and rosiglitazone, also known as Avandia®.

20 Thiazolidinedione antidiabetic agents are preferably administered in amounts ranging from about 0.1 mg/day to about 100 mg/day in single or divided doses, preferably about 0.1 mg/day to about 50 mg/day for an average subject, depending upon the thiazolidinedione antidiabetic agent and the route of administration. However, some variation in dosage will necessarily occur depending on the condition  
25 of the subject being treated. The individual responsible for dosing will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject.

Any angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor may be used as the  
Second Agent in the combination compositions, combination therapies and kits of this invention. The term angiotensin converting enzyme inhibitor refers to a  
30 pharmaceutical agent which inhibits angiotensin converting enzyme activity. ACE is involved in the conversion of angiotensin I to the vasoconstrictor, angiotensin II. The activity of ACE inhibitors may readily be determined by methods known to those skilled in the art, including any of the standard assays described in the patents listed below.

50  
000/53

Preferred ACE inhibitors include: alacepril, disclosed in U.S. Patent No. 4,248,883; benazepril, disclosed in U.S. Patent No. 4,410,520; captopril, disclosed in U.S. Patent Nos. 4,046,889 and 4,105,776; ceronapril, disclosed in U.S. Patent No. 4,452,790; delapril, disclosed in U.S. Patent No. 4,385,051; enalapril, disclosed in  
5 U.S. Patent No. 4,374,829; fosinopril, disclosed in U.S. Patent No. 4,337,201; imadapril, disclosed in U.S. Patent No. 4,508,727; lisinopril, disclosed in U.S. Patent No. 4,555,502; moexipril, disclosed in U.S. Patent No. 4,344,949; movaltopril, disclosed in Belgian Patent No. 893,553; perindopril, disclosed in U.S. Patent No. 4,508,729; quinapril, disclosed in U.S. Patent No. 4,344,949; ramipril, disclosed in  
10 U.S. Patent No. 4,587,258; spirapril, disclosed in U.S. Patent No. 4,470,972; temocapril, disclosed in U.S. Patent No. 4,699,905; andtrandolapril, disclosed in U.S. Patent No. 4,933,361.

ACE inhibitors are preferably administered in amounts ranging from about 0.01 mg/kg/day to about 500 mg/kg/day in single or divided doses, preferably about  
15 10 mg to about 300 mg per day for an average subject, depending upon the ACE inhibitor and the route of administration. However, some variation in dosage will necessarily occur depending on the condition of the subject being treated. The individual responsible for dosing will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject.

20 Any angiotensin-II receptor (A-II) antagonist may be used as the Second Agent in the combination compositions, combination therapies and kits of this invention. The term angiotensin-II receptor antagonist refers to a pharmaceutical agent that blocks the vasoconstrictor effects of angiotensin II by blocking the binding of angiotensin II to the AT<sub>1</sub> receptor found in many tissues, (e.g., vascular smooth  
25 muscle, adrenal gland). The activity of an A-II antagonist may readily be determined by methods known to those skilled in the art, including any of the standard assays described in the patents listed below.

Preferred A-II antagonists include: candesartan, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 5,196,444; eprosartan, which may be prepared as  
30 disclosed in U.S. Patent No. 5,185,351; irbesartan, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 5,270,317; losartan, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 5,138,069; and valsartan, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 5,399,578. More preferred angiotensin-II receptor antagonists are losartan, irbesartan and valsartan.

51  
00054

A-II antagonists are preferably administered in amounts ranging from about 0.01 mg/kg/day to about 500 mg/kg/day in single or divided doses, preferably about 10 mg to about 300 mg per day for an average subject, depending upon the A-II antagonist and the route of administration. However, some variation in dosage will necessarily occur depending on the condition of the subject being treated. The individual responsible for dosing will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject.

Any  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) agonist may be used as the Second Agent in the combination compositions, combination therapies and kits of this invention. The term  $\gamma$ -aminobutyric acid agonist refers to a pharmaceutical agent that binds to GABA receptors in the mammalian central nervous system. GABA is the major inhibitory neurotransmitter in the mammalian central nervous system. The activity of a GABA agonist may readily be determined by methods known to those skilled in the art, including the procedures disclosed in Janseens de Verebeke, P. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 31, 2257-2261 (1982), Loscher, W., *Biochem. Pharmacol.*, 31, 837-842, (1982) and/or Phillips, N. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 31, 2257-2261.

Preferred GABA agonists include: muscimol, which may be prepared as disclosed in U.S. 3,242,190; progabide, which may be prepared as disclosed in U.S. 4,084,982; riluzole, which may be prepared as disclosed in U.S. 4,370,338; baclofen, which may be prepared as disclosed in U.S. 3,471,548; gabapentin (Neurontin<sup>®</sup>), which may be prepared as disclosed in U.S. 4,024,175; vigabatrin, which may be prepared as disclosed in U.S. 3,980,927; valproic acid, which may be prepared as disclosed in Carraz et al., *Theraple*, 1985, 20, 419; tiagabine (Gabitril<sup>®</sup>), which may be prepared as disclosed in U.S. 5,010,090; lamotrigine (Lamictal<sup>®</sup>), which may be prepared as disclosed in U.S. 4,802,017; pregabalin, which may be prepared as disclosed in U.S. 6,028,214; phenytoin (Dilantin<sup>®</sup>), which may be prepared as disclosed in U.S. 2,409,754; carbamazepine (Tegretol<sup>®</sup>), which may be prepared as disclosed in U.S. 2,948,718; and topiramate (Topamax<sup>®</sup>) which may be prepared as disclosed in U.S. 4,513,006; and analogs, derivatives, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts of those GABA agonists.

In general, in accordance with this invention, the GABA agonist used in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention will be administered in a dosage of about 4 mg/kg body weight of the subject to be treated

6)  
00035

per day to about 60 mg/kg body weight of the subject to be treated per day, in single or divided doses. However, some variation in dosage will necessarily occur depending upon the condition of the subject being treated. The person responsible for administration will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject. In particular, when used as the GABA agonist in this invention, pregabalin will be dosed at about 300 mg to about 1200 mg per day; gabapentin will be dosed at about 600 mg to about 3600 mg per day.

Any glycogen phosphorylase inhibitor (GPI) may be used as the Second Agent in the combination compositions, combination therapies and kits of this invention. The term glycogen phosphorylase inhibitor refers to any substance or agent or any combination of substances and/or agents which reduces, retards, or eliminates the enzymatic action of glycogen phosphorylase. Such actions are readily determined by those skilled in the art according to standard assays as described in U.S. Patent 5,988,463.

U.S. Patent 5,988,463, PCT application publication WO 96/39384 and PCT application publication WO96/39385 exemplify GPIs which can be used in the combination compositions, methods and kits of this invention, and refer to methods of preparing those GPIs.

GPIs are preferably administered in amounts ranging from about 0.005 mg/kg/day to about 50 mg/kg/day in single or divided doses, preferably about 0.1 mg/kg to about 15 mg/kg per day for an average subject, depending upon the GPI and the route of administration. However, some variation in dosage will necessarily occur depending on the condition of the subject being treated. The individual responsible for dosing will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject.

Any sorbitol dehydrogenase inhibitor (SDI) may be used as the Second Agent in the combination compositions, combination therapies and kits of this invention. The term sorbitol dehydrogenase inhibitor refers to any substance or agent or any combination of substances and/or agents which reduces, retards, or eliminates the enzymatic action of sorbitol dehydrogenase. Sorbitol dehydrogenase catalyzes the oxidation of sorbitol to fructose.

SDIs are disclosed in commonly assigned U.S. Patent No. 5,728,704, U.S. Patent No. 5,866,578 and PCT application publication WO 00/59510.

53  
000/6

The activity of SDIs may be evaluated using the assays and methods disclosed in commonly assigned PCT application publication WO 00/59510 and other assays and methods known by those skilled in the art.

SDIs are preferably administered in amounts ranging from about 0.001  
5 mg/kg/day to about 100 mg/kg/day in single or divided doses, preferably about 0.01 mg/kg to about 10 mg/kg per day for an average subject, depending upon the SDI and the route of administration. However, some variation in dosage will necessarily occur depending on the condition of the subject being treated. The person responsible for administration will, in any event, determine the appropriate dose for  
10 the individual subject.

Any phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitor may be used as the Second Agent in the combination compositions, combination therapies and kits of this invention. The term phosphodiesterase type 5 inhibitor refers to any substance or agent or any combination of substances and/or agents which reduces, retards, or  
15 eliminates the enzymatic action of cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-specific PDE-5. Such actions are readily determined by those skilled in the art according to assays as described in PCT application publication WO 00/24745.

The following patent publications exemplify phosphodiesterase type 5 inhibitors which can be used in the combination compositions, methods and kits of  
20 this invention, and refer to methods of preparing those phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors: PCT application publication WO 00/24745; PCT application publication WO 94/28902; European Patent application publication 0463756A1; European Patent application publication 0526004A1 and European Patent application publication 0201188A2. A preferred phosphodiesterase type 5 inhibitor is sildenafil,  
25 which may be prepared as set forth in U.S. Patent No. 5,250,534. The citrate salt of sildenafil, also known as Viagra®, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 5,955,611, is even more preferred.

PDE-5 inhibitors are preferably administered in amounts ranging from about 5  
30 mg/day to about 500 mg/day in single or divided doses, preferably about 10 mg/day to about 250 mg/day, for an average subject depending upon the PDE-5 inhibitor and the route of administration. However, some variation in dosage will necessarily occur depending on the condition of the subject being treated. The individual responsible for dosing will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject.

54  
000/7

Any adenosine agonist may be used as the Second Agent in the combination compositions, combination therapies and kits of this invention. The term adenosine agonist refers to any substances and/or agents which pharmacologically affect the cardioprotective effects of ischemic preconditioning by activating adenosine A-3  
5 receptors.

The utility of the adenosine agonists as medical agents in the treatment of cardiac tissue ischemia is demonstrated by the activity of said agonists in conventional preclinical cardioprotection assays [see the *in vivo* assay in Klein, H. et al., *Circulation* 92:912-917 (1995); the isolated heart assay in Tracey, W. R. et al.,  
10 *Cardiovascular Research* 33:410-415 (1997); the antiarrhythmic assay in Yasutake M. et al., *Am. J. Physiol.*, 36:H2430-H2440 (1994); the NMR assay in Koike et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 112: 765-775 (1996)] and the additional *in vitro* and *in vivo* assays described below. Such assays also provide a means whereby the activities of adenosine agonists can be compared with the activities of other known compounds.  
15 The results of these comparisons are useful for determining dosage levels in mammals, including humans, for the treatment of such diseases.

#### Human Adenosine A1 and A3 Receptor Assays

##### Materials

20 Full-length human adenosine A<sub>1</sub> and A<sub>3</sub> receptor cDNA's subcloned into the eukaryotic expression vector pRcCMV (Invitrogen) were purchased from The Garvan Institute, Sydney, Australia. Chinese hamster ovary (CHO-K1) cells were obtained from the American Type Tissue Culture Collection (Rockville, MD, USA). DMEM and DMEM/F12 culture media and foetal calf serum were obtained from Gibco-BRL  
25 (Grand Island, NY, USA). The A<sub>1</sub>/A<sub>3</sub> adenosine receptor agonist N<sup>6</sup>-(4-amino-3-[<sup>125</sup>I]iodobenzyloxy)adenosine (<sup>125</sup>I-ABA) was prepared by New England Nuclear (Boston, MA, USA). Adenosine deaminase (ADA) was obtained from Boehringer Mannheim (Indianapolis, IN, USA). The phosphodiesterase inhibitor RO-20-1724 was obtained from Research Biochemicals International (Natick, MA, USA).

30

##### Expression of Human Adenosine A1 and A3 Receptors

For stable expression studies, adenosine receptor A<sub>1</sub> and A<sub>3</sub> expression plasmids (20 µg) are transfected into CHO-K1 cells, or HEK 293s cells, respectively, grown in DMEM/F12 (CHO) or DMEM (HEK 293s), with 10% foetal calf serum media,

55  
000/58

using a calcium phosphate mammalian cell transfection kit (5 Prime-3 Prime). Stable transfectants are obtained by selection in complete media containing 500 µg/ml (CHO) or 700 µg/ml (HEK 293s) active neomycin (G418) and screened for expression by [<sup>125</sup>I]-ABA binding.

5

#### Receptor Membrane Preparation

Cells stably expressing either human A<sub>1</sub> or human A<sub>3</sub> receptors are collected by centrifugation at 300 x g for 5 minutes, the supernatant is discarded and the cell pellet is resuspended in cell buffer consisting of (mmoles/L): HEPES (10), MgCl<sub>2</sub> (5), PMSF (0.1), bacitracin (100 µg/ml), leupeptin (10 µg/ml), DNase I (100 µg/ml), ADA (2 U/ml), pH 7.4. Crude cell membranes are prepared by repeated aspiration through a 21 gauge needle, collected by centrifugation at 60,000 x g for 10 minutes and stored in cell buffer at -80°C.

15

#### Estimation of Compound Binding Affinity Constants (K<sub>i</sub>)

Receptor membranes are resuspended in incubation buffer consisting of (mmoles/L): HEPES (10), EDTA (1), MgCl<sub>2</sub> (5), pH 7.4. Binding reactions (10-20 µg membrane protein) are carried out for one hour at room temperature in 250 µl incubation buffer containing 0.1 nM of <sup>125</sup>I-ABA (2200 Ci/mmol) and increasing concentrations of compound (0.1 nM - 30 µM). The reaction is stopped by rapid filtration with ice-cold PBS, through glass fibre filters (presoaked in 0.6% polyethylenimine) using a Tomtec 96-well harvester (Orange, CT, USA). Filters are counted in a Wallac Microbeta liquid scintillation counter (Gaithersburg, MD, USA). Nonspecific binding is determined in the presence of 5 µM I-ABA. Compound inhibitory constants (K<sub>i</sub>) are calculated by fitting binding data via nonlinear least squares regression analysis to the equation: % Inhibition = 100/[1 + (10<sup>C</sup>/10<sup>X</sup>)<sup>D</sup>], where X = log [compound concentration], C (IC<sub>50</sub>) = log [compound concentration at 50% inhibition], and D = the Hill slope. At the concentration of radioligand used in the present study (10 fold < K<sub>D</sub>), IC<sub>50</sub> = K<sub>i</sub>.

30

56  
00059

### Assessment of Human Adenosine A3 Receptor Agonist Activity

Adenosine A3 agonist activity is assessed by compound inhibition of isoproterenol-stimulated cAMP levels. HEK293s cells stably transfected with human A3 receptors (as described above) are washed with Phosphate Buffered Saline (PBS) (Ca/Mg-free) and detached with 1.0 mM EDTA/PBS. Cells are collected by centrifugation at 300 x g for 5 minutes and the supernatant discarded. The cell pellet is dispersed and resuspended in cell buffer (DMEM/F12 containing 10 mM HEPES, 20  $\mu$ M RO-20-1724 and 1 U/ml ADA). Following preincubation of cells (100,000/well) for 10 min at 37°C, 1  $\mu$ M isoproterenol, with or without increasing concentrations (0.1 nM – 300 nM) test compound, and the incubation is continued for 10 min. Reactions are terminated by the addition of 1.0 N HCl followed by centrifugation at 2000 x g for 10 minutes. Sample supernatants (10  $\mu$ l) are removed and cAMP levels determined by radioimmunoassay (New England Nuclear, Boston, MA, USA). The basal and control isoproterenol-stimulated cAMP accumulation (pmol/ml/100,000 cells) are routinely 3 and 80, respectively. Smooth curves are fitted to the data via nonlinear least squares regression analysis to the equation: % isoproterenol-stimulated cAMP =  $100/[1 + (10^X/10^C)^D]$ , where X = log [compound concentration], C (IC<sub>50</sub>) = log [compound concentration at 50% inhibition], and D = the Hill slope.

The therapeutic effects of the compounds of this invention in preventing heart tissue damage resulting from an ischemic insult can be demonstrated *in vitro* along lines presented in Tracey et al. (Cardiovasc. Res., 33:410-415, 1997).

The following patent publications exemplify adenosine agonists which can be used in the combination compositions, methods and kits of this invention, and refer to methods of preparing those adenosine agonists: U.S. Patent No. 5,604,210; U.S. Patent No. 5,688,774; U.S. Patent No. 5,773,423; J. Med. Chem. 1994, 37, 636-646; J. Med. Chem. 1995, 38, 1174-1188; J. Med. Chem. 1995, 38, 1720-1735.

U.S. Patent No. 5,817,760 discloses recombinant human adenosine receptors A1, A2a, A2b, and A3 which were prepared by cDNA cloning and polymerase chain reaction techniques. The recombinant adenosine receptors can be utilized in an assay to identify and evaluate entities that bind to or enhance binding to adenosine receptors.

Adenosine agonists are preferably administered in amounts ranging from about 0.001 mg/kg/day to about 100 mg/kg/day, for an average subject depending

57  
0006/0

upon the adenosine agonist and the route of administration. An especially preferred dosage is about 0.01 mg/kg/day to about 50 mg/kg/day of an adenosine agonists. However, some variation in dosage will necessarily occur depending upon the condition of the subject being treated. The individual responsible for dosing will, in  
5 any event, determine the appropriate dose for the individual subject.

Any NHE-1 inhibitor may be used as the Second Agent in the combination compositions, combination therapies and kits of this invention. The term NHE-1 inhibitor refers to compounds which inhibit the sodium/proton ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ) exchange transport system and hence are useful as a therapeutic or prophylactic agent for  
10 diseases caused or aggravated by the acceleration of the sodium/proton ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ) exchange transport system, for example, cardiovascular diseases [e.g., arteriosclerosis, hypertension, arrhythmia (e.g. ischemic arrhythmia, arrhythmia due to myocardial infarction, myocardial stunning, myocardial dysfunction, arrhythmia after PTCA or after thrombolysis, etc.), angina pectoris, cardiac hypertrophy,  
15 myocardial infarction, heart failure (e.g. congestive heart failure, acute heart failure, cardiac hypertrophy, etc.), restenosis after PTCA, PTCL, shock (e.g. hemorrhagic shock, endotoxin shock, etc.)], renal diseases (e.g. diabetes mellitus, diabetic nephropathy, ischemic acute renal failure, etc.) organ disorders associated with ischemia or ischemic reperfusion [e.g. heart muscle ischemic reperfusion associated  
20 disorders, acute renal failure, or disorders induced by surgical treatment such as coronary artery bypass grafting (CABG) surgeries, vascular surgeries, organ transplantation, non-cardiac surgeries or percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA)], cerebrovascular diseases (e.g. ischemic stroke, hemorrhagic stroke, etc.), cerebro ischemic disorders (e.g. disorders associated with cerebral  
25 infarction, disorders caused after cerebral apoplexy as sequelae, or cerebral edema. NHE-1 inhibitors can also be used as an agent for myocardial protection during coronary artery bypass grafting (CABG) surgeries, vascular surgeries, percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), PTCL, organ transplantation, or non-cardiac surgeries.

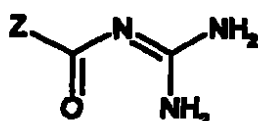
30 The utility of the combination of compounds of the present invention with NHE-1 inhibitors as medical agents in the treatment of diseases, such as are detailed herein in mammals (e.g. humans) for example, myocardial protection during surgery or myocardial protection in patients presenting with ongoing cardiac or cerebral ischemic events or chronic cardioprotection in patients with diagnosed coronary heart

00067

disease, or at risk for coronary heart disease, cardiac dysfunction or myocardial stunning is demonstrated by the activity of said combination in conventional preclinical cardioprotection assays [see the *in vivo* assay in Klein, H. et al., *Circulation* 92:912-917 (1995); the isolated heart assay in Scholz, W. et al., *Cardiovascular Research* 29:260-268 (1995); the antiarrhythmic assay in Yasutake M. et al., *Am. J. Physiol.*, 36:H2430-H2440 (1994); the NMR assay in Kolke et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 112: 765-775 (1996)] and the additional *in vitro* and *in vivo* assays described below. Such assays also provide a means whereby the activities of the compounds of formula I of this invention can be compared with the activities of other known compounds. The results of these comparisons are useful for determining dosage levels in mammals, including humans, for the treatment of such diseases.

The following patent publications exemplify NHE-1 inhibitors which can be used in the combination compositions, methods and kits of this invention, and refer to methods of preparing those NHE-1 inhibitors: U.S. Pat. No. 5,698,581, European Patent Application Publication No. EP 803 501 A1, International Patent Application Publication Nos. WO 94/26709 and PCT/JP97/04850.

Preferred NHE-1 inhibitors include compounds of the formula NHE,



NHE

a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug, wherein

Z in the compound of formula NHE is carbon connected and is a five-membered, diaza, diunsaturated ring having two contiguous nitrogens, said ring optionally mono-, di-, or tri-substituted with up to three substituents independently selected from  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$ ;

or

Z in the compound of formula NHE carbon connected and is a five-membered, triaza, diunsaturated ring, said ring optionally mono- or di-substituted with up to two substituents independently selected from  $R^4$  and  $R^5$ ;

wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  and  $R^5$  in the compound of formula NHE are each independently hydrogen, hydroxy-( $C_1$ - $C_4$ )alkyl, ( $C_1$ - $C_4$ )alkyl, ( $C_1$ -

59

000/62

- $C_4$ )alkylthio,  $(C_2-C_4)$ cycloalkyl,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl $(C_1-C_4)$ alkyl,  $(C_1-C_4)$ alkoxy,  $(C_1-C_4)$ alkoxy $(C_1-C_4)$ alkyl, mono-N- or di-N,N- $(C_1-C_4)$ alkylcarbamoyl, M or M $(C_1-C_4)$ alkyl, any of said previous  $(C_1-C_4)$ alkyl moieties optionally having from one to nine fluorines; said  $(C_1-C_4)$ alkyl or  $(C_2-C_4)$ cycloalkyl optionally
- 5 mono- or di-substituted independently with hydroxy,  $(C_1-C_4)$ alkoxy,  $(C_1-C_4)$ alkylthio,  $(C_1-C_4)$ alkylsulfinyl,  $(C_1-C_4)$ alkylsulfonyl,  $(C_1-C_4)$ alkyl, mono-N- or di-N,N- $(C_1-C_4)$ alkylcarbamoyl or mono-N- or di-N,N- $(C_1-C_4)$ alkylaminosulfonyl; and said  $(C_2-C_4)$ cycloalkyl optionally having from one to seven fluorines;
- wherein M in the compound of formula NHE is a partially saturated,
- 10 fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected
- 15 independently from nitrogen, sulfur and oxygen;
- said M in the compound of formula NHE is optionally substituted, on one ring if the moiety is monocyclic, or one or both rings if the moiety is bicyclic, on carbon or nitrogen with up to three substituents independently selected from  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$ , wherein one of  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  is optionally a
- 20 partially saturated, fully saturated, or fully unsaturated three to seven membered ring optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen optionally substituted with  $(C_1-C_4)$ alkyl and additionally  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  are optionally hydroxy, nitro, halo,  $(C_1-C_4)$ alkoxy,  $(C_1-C_4)$ alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_4)$ alkyl, formyl,  $(C_1-C_4)$ alkanoyl,  $(C_1-C_4)$ alkanoyloxy,  $(C_1-C_4)$ alkanoylamino,  $(C_1-C_4)$ alkoxycarbonylamino,
- 25 sulfonamido,  $(C_1-C_4)$ alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N- $(C_1-C_4)$ alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N- $(C_1-C_4)$ alkylcarbamoyl, cyano, thiol,  $(C_1-C_4)$ alkylthio,  $(C_1-C_4)$ alkylsulfinyl,  $(C_1-C_4)$ alkylsulfonyl, mono-N- or di-N,N- $(C_1-C_4)$ alkylaminosulfonyl,  $(C_2-C_4)$ alkenyl,  $(C_2-C_4)$ alkynyl or  $(C_6-C_7)$ cycloalkenyl,
- 30 wherein said  $(C_1-C_4)$ alkoxy,  $(C_1-C_4)$ alkyl,  $(C_1-C_7)$ alkanoyl,  $(C_1-C_4)$ alkylthio, mono-N- or di-N,N- $(C_1-C_4)$ alkylamino or  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  substituents are optionally mono-substituted independently with hydroxy,  $(C_1-C_4)$ alkoxycarbonyl,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl,  $(C_1-C_4)$ alkanoyl,  $(C_1-C_4)$ alkanoylamino,  $(C_1-C_4)$ alkanoyloxy,  $(C_1-$

60  
0006/3

C<sub>4</sub>)alkoxycarbonylamino, sulfonamido, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylaminosulfonyl or optionally substituted with one to nine fluorines.

Especially preferred NHE-1 inhibitors include [1-(8-bromoquinolin-5-yl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(8-chloroquinolin-5-yl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(indazol-7-yl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(benzimidazol-5-yl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(1-isoquinolyl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [5-cyclopropyl-1-(4-quinolnlyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [5-cyclopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [5-cyclopropyl-1-(quinolin-8-yl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(indazol-6-yl)-5-ethyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(indazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(benzimidazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(1-methylbenzimidazol-6-yl)-5-ethyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; 1-(5-quinolnlyl)-5-n-propyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(5-quinolnlyl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [5-ethyl-1-(6-quinolnlyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(2-methylbenzimidazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5-ethyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(benzotriazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(3-chloroindazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(5-quinolnlyl)-5-butyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [5-propyl-1-(6-quinolnlyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [5-isopropyl-1-(6-quinolnlyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(2-chloro-4-methylsulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(2-chlorophenyl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(2-trifluoromethyl-4-fluorophenyl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(2-bromophenyl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(2-fluorophenyl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(2-chloro-5-methoxyphenyl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(2-chloro-4-methylaminosulfonylphenyl)-5-

004/

cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(2,5-dichlorophenyl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(2,3-dichlorophenyl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(2-chloro-5-aminocarbonylphenyl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(2-chloro-5-amino-sulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(2-fluoro-6-trifluoromethylphenyl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(2-chloro-5-methylsulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(2-chloro-5-dimethylaminosulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(2-trifluoromethyl-4-chlorophenyl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [1-(2-chlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [5-methyl-1-(2-trifluoromethylphenyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [5-ethyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [5-cyclopropyl-1-(2-trifluoromethylphenyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [5-cyclopropyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; [5-cyclopropyl-1-(2,6-dichlorophenyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine or or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The preferred and especially preferred NHE-1 inhibitors disclosed in the above two paragraphs can be prepared according to methods set forth in International Patent Application No. PCT/IB99/00208.

NHE-1 inhibitors are preferably administered in amounts ranging from about 0.001 mg/day to about 100 mg/day, for an average subject depending upon the NHE-1 inhibitor and the route of administration. However, some variation in dosage will necessarily occur depending upon the condition of the subject being treated. An especially preferred dosage contains about 0.01 to 50 mg/day of said NHE-1 inhibitor. The individual responsible for dosing will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject.

As used herein, the term "effective amount" refers to an amount of compound or compounds of the present invention which is capable of inhibiting or preventing diabetic complications and/or cardiac tissue ischemia, herein described. The terms "inhibit" or "inhibiting" refers to prohibiting, treating, alleviating, ameliorating, halting, restraining, slowing or reversing the progression, or reducing the severity of a complication resulting from diabetes in patients who are at risk for such complications. As such, these methods include both medical therapeutic (acute)

and/or prophylactic (prevention) administration as appropriate. The amount and timing of compounds administered will, of course, be dependent on the subject being treated, on the severity of the affliction, on the manner of administration and on the judgement of the prescribing physician. Thus, because of patient to patient variability, the dosages given above are a guideline and the physician may titrate doses of the drug to achieve the treatment that the physician considers appropriate for the patient. In considering the degree of treatment desired, the physician must balance a variety of factors such as age of the patient, presence of preexisting disease, as well as presence of other diseases.

In the aspects of this invention related to therapeutic methods of treating or preventing diabetic complications wherein a compound of Formula I of this invention and a Second Agent are administered together as part of the same pharmaceutical composition and to methods wherein these two agents are administered separately, the appropriate dosage regimen, the amount of each dose administered and the intervals between doses of the active agents will again depend upon the compound of Formula I of this invention and the Second Agent being used, the type of pharmaceutical compositions being used, the characteristics of the subject being treated and the severity of the condition or conditions.

Administration of the compounds and pharmaceutical compositions of this invention may be performed via any method which delivers a compound or composition of this invention preferentially to the desired tissue (e.g., nerve, kidney, lens, retina and/or cardiac tissues). These methods include oral routes, parenteral, intraduodenal routes, etc, and may be administered in single (e.g., once daily) or multiple doses or via constant infusion.

The pharmaceutical compositions of this invention may be administered to a subject in need of treatment by a variety of conventional routes of administration, including orally, topically, parenterally, e.g., intravenously, rectally, subcutaneously or intramedullary. Further, the pharmaceutical compositions of this invention may be administered intranasally, as a suppository or using a "flash" formulation, i.e., allowing the medication to dissolve in the mouth without the need to use water.

The compounds of this invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers, vehicles or diluents, in either single or multiple doses. Suitable pharmaceutical carriers, vehicles and diluents include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solutions and various organic solvents. The

62

0008/6

pharmaceutical compositions formed by combining the compounds of this invention and the pharmaceutically acceptable carriers, vehicles or diluents are then readily administered in a variety of dosage forms such as tablets, powders, lozenges, syrups, injectable solutions and the like. These pharmaceutical compositions can, if desired, contain additional ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like. Thus, for purposes of oral administration, tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and/or calcium phosphate may be employed along with various disintegrants such as starch, alginic acid and/or certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and/or acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard filled gelatin capsules. Preferred materials for this include lactose or milk sugar and high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions or elixirs are desired for oral administration, the active pharmaceutical agent therein may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes and, if desired, emulsifying or suspending agents, together with diluents such as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and/or combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of the compounds of this invention in sesame or peanut oil, aqueous propylene glycol, or in sterile aqueous solutions may be employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These particular aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. In this connection, the sterile aqueous media employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

Generally, a composition of this invention is administered orally, or parenterally (e.g., intravenous, intramuscular, subcutaneous or intramedullary). Topical administration may also be indicated, for example, where the patient is suffering from gastrointestinal disorders or whenever the medication is best applied to the surface of a tissue or organ as determined by the attending physician.

Buccal administration of a composition of this invention may take the form of tablets or lozenges formulated in a conventional manner.

64  
00967

For intranasal administration or administration by inhalation, the compounds of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of a compound of this invention. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound or compounds of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

For purposes of transdermal (e.g., topical) administration, dilute sterile, aqueous or partially aqueous solutions (usually in about 0.1% to 5% concentration), otherwise similar to the above parenteral solutions, are prepared.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples of methods of preparing pharmaceutical compositions, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995).

In the aspects of this invention related to the combination compositions, wherein the compositions contain an amount of both a compound of Formula I of this invention and a Second Agent, the amount of each such ingredient may independently be 0.0001%-95% of the total amount of the composition, provided, of course, that the total amount does not exceed 100%. In any event, the composition or formulation to be administered will contain a quantity of each of the components of the composition according to the invention in an amount effective to treat the disease/complications of the subject being treated.

Since the present invention has an aspect that relates to the treatment of the disease/complications described herein with a combination of active ingredients which may be administered separately, the invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. The kit comprises two separate pharmaceutical compositions: a compound of Formula I a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of such compound or prodrug and a Second Agent

65  
000/68

as described above. The kit comprises a container for containing the separate compositions such as a divided bottle or a divided foil packet. Typically the kit comprises directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably  
5 administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of  
10 pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like). Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of the tablets or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and  
15 the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are sealed in the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses  
20 whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via said opening.

It may be desirable to provide a memory aid on the kit, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the tablets or capsules so specified should be ingested.  
25 Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card, e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday, ...etc.... Second Week, Monday, Tuesday,..." etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several pills or capsules to be taken on a given day. Also, a daily dose of a compound of Formula I of this invention can consist of one  
30 tablet or capsule while a daily dose of the Second Agent can consist of several tablets or capsules and vice versa. The memory aid should reflect this.

In another specific embodiment of the invention, a dispenser designed to dispense the daily doses one at a time in the order of their intended use is provided. Preferably, the dispenser is equipped with a memory-aid, so as to further facilitate

66  
00069

compliance with the regimen. An example of such a memory-aid is a mechanical counter which indicates the number of daily doses that has been dispensed. Another example of such a memory-aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds one when the next dose is to be taken.

5

The journal articles and scientific references, patents and patent application publications cited above are wholly incorporated herein by reference.

67  
000/0

## GENERAL EXPERIMENTAL PROCEDURES

Melting points were determined on a Thomas-Hoover capillary melting point apparatus, and are uncorrected. Low-resolution mass spectra were obtained under

- 5 Spectrometer (Micromass Inc., Beverly, Massachusetts), under chemical-ionization (CI) conditions on a Hewlett Packard 5989A Particle Beam Mass Spectrometer (Hewlett Packard Co., Palo Alto, California), or under atmospheric pressure chemical ionization (APCI) on a Fisons (now Micromass) Platform II Spectrometer.

Example 110 6-(Indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

- Step A: 3-Methoxy-6-(Indole-2-sulfonyl)-pyridazine. To a solution of 2-mercaptoindole (8.7 mmol, 1.0 g) in acetone (20 mL) was added 2-chloro-6-methoxy-pyridazine (144 mmol, 1.52 g) and potassium carbonate (70 mmol, 0.98 g) and the reaction mixture was refluxed for 2 hours. Excess acetone was removed  
15 and the residue was partitioned between  $\text{CHCl}_3$  (20 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). The  $\text{CHCl}_3$  layer was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to a residue, which was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes:EtOAc:4:1) to obtain 3-methoxy-6-(Indole-2-sulfonyl)-pyridazine (31%, 534 mg).

- 20 Step B: 3-Methoxy-6-(Indole-2-sulfonyl)-pyridazine. To a solution of 3-methoxy-6-(Indole-2-sulfonyl)-pyridazine (1.9 mmol, 488 mg) in  $\text{CHCl}_3$  (20 mL) was added meta-chloroperoxybenzoic acid (MCPBA, 4.1 mmol, 1.0 g) and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was filtered and the filtrate was washed with saturated sodium bicarbonate solution (20 mL) and  
25  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). The chloroform layer was collected, filtered, dried and the filtrate was evaporated to a residue, which was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes:EtOAc:3:1) to obtain the desired product, 3-methoxy-6-(Indole-2-sulfonyl)-pyridazine (33%, 180 mg).

- Step C: 6-(Indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one. A mixture of 3-methoxy-6-(Indole-2-sulfonyl)-pyridazine (0.58 mmol, 290 mg), conc. HCl (0.5 mL), and dioxane (3 mL)  
30 was heated at 100°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. Water (10 mL) was added to the residue, and the resulting solid, 6-(Indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one was collected and dried (83%, 133 mg); mp 248°C - 249°C.

000/1

**Example 2****6-(5-Chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

**Step A: 5-Chloro-2-mercapto-3-methyl benzofuran.** n-Butyl lithium (2.5 M in hexane, 0.09 mol, 33 mL) was added dropwise over 15 minutes to a solution of 5-chloro-3-methylbenzofuran (which was prepared as described in J. Chem. Soc., 1965, 744-777, 0.09 mol, 369 mg) in tetrahydrofuran (THF, 160 mL) cooled to -78°C. To this was added sulfur powder (0.09 mol, 2.7 g) and the reaction mixture was stirred for 10 minutes. The reaction mixture was allowed to come to room temperature and was then quenched with ether (200 mL) and H<sub>2</sub>O (500 mL). Sufficient 10% HCl was added to adjust the pH to 7. The ether layer was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to dryness to obtain a pale yellow solid, 5-chloro-2-mercapto-3-methyl benzofuran (90%, 15.1 g).

**Step B: 6-(5-Chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine.** To a solution containing 5-chloro-2-mercapto-3-methyl benzofuran (10 mmol, 1.98 g and 3-chloro-6-methoxy pyridazine (10 mmol, 1.44 g) in dimethylformamide (DMF, 10 mL) was added potassium carbonate (20 mmol, 2.76 g) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was quenched with H<sub>2</sub>O (200 mL), the precipitated yellow solid was collected and the solid was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes:EtOAc::9:1) to obtain 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine (93%, 2.87 g); mp 131°C - 134°C.

**Step C: 6-(5-Chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2-H-pyridazin-3-one.** A mixture of 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine (1.6 mmol, 500 mg), conc. HCl (1 mL), and dioxane (5 mL) was heated at 100°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. Water (10 mL) was added to the residue, and the resulting white precipitate was collected and crystallized from ethanol to obtain the desired product, 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2-H-pyridazin-3-one (73%, 113 mg); mp > 240°C.

**Step D: 6-(5-Chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2-H-pyridazin-3-one.** To a mixture of 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2-H-pyridazin-3-one, and acetic acid (30 mL) was added peracetic acid (33 mmol, 7.8 mL). The reaction mixture was allowed to stir overnight and the precipitated solid was collected and washed with H<sub>2</sub>O. The solid was air dried and crystallized from methanol to give 6-

69  
00072

(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one, (37%, 1.81 g). mp 247°C - 248°C.

### Example 3

#### 6-(5-Chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

5 **Step A:** 3-Methoxy-6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine. n-Butyl lithium (2.5 M in hexane, 1.2 mmol, 0.48 mL) was added dropwise over 15 minutes to a solution of 5-chloro-2-methyl benzofuran (which was prepared as described in J. Chem. Soc., 1965, 744-777, 1.92 mmol, 369 mg) in THF (6 mL) cooled to -78°C. To this was added 2-fluorosulfonyl-4-methoxy-pyridazine (1.92 mmol, 320 mg) and was  
10 stirred for 30 minutes. The reaction mixture was allowed to come to room temperature overnight and then quenched with EtOAc (20 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL). The organic portion was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to dryness to obtain a crude product, which was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes:EtOAc::3:2) to obtain the desired product: 3-methoxy-6-(5-chloro-3-  
15 methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine (22%, 166 mg).

**Step B:** 6-(3-Methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one. A mixture of 3-methoxy-6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine (0.5 mmol, 162 mg), conc. HCl (1 mL), and dioxane (3 mL) was heated at 100°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. Water (10 mL) was added  
20 to the residue. The resulting yellow precipitate was collected and crystallized from ethanol to obtain the desired product: 6-(3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one (73%, 113 mg); mp 247°C - 248°C.

### Example 4

#### 6-(5-Chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

25 **Step A:** 3-Methoxy-6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine. n-Butyl lithium (2.5 M in hexane, 33 mmol, 13.2 mL) was added dropwise over 15 minutes to a solution of 5-chloro-2-methyl benzofuran (which was prepared as described in J. Chem. Soc., 1965, 744-777, 1.92 mmol, 369 mg) in THF (30 mL) cooled to from between -50°C to -35°C. This was transferred into a cold-jacketed addition funnel and  
30 added drop-wise to a solution of 3-fluorosulfonyl-6-methoxypyridazine (30mmol, 5.76 g) in THF (30 mL) over 10 minutes. The reaction mixture was allowed to come to room temperature, excess solvents were removed, and the residue was quenched

with H<sub>2</sub>O (500 mL). The granulated solid was filtered and air dried to obtain 3-methoxy-6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine (75%, 7.62 g).

Step B: 6-(5-Chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-2H-pyridazin-3-one. A mixture of 3-methoxy-6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine (22.2 mmol, 7.5 g), conc. HCl (5 mL), and dioxane (50 mL) was heated at 100°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. Water (20 mL) was added to the residue. The resulting precipitate was collected and crystallized from ethanol to obtain the desired product: 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-2H-pyridazin-3-one (89%, 6.42 g).

10

Example 56-(Benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

The title compound of Example 5 was prepared from benzofuran in a manner analogous to the method of Example 3. (10%); mp 210°C-211°C.

Example 6

15

6-(5-Methoxy-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

The title compound of Example 6 was prepared from 5-methoxybenzofuran in a manner analogous to the method of Example 3. (28%); mp 222°C-223°C.

Example 76-(3,5-Dimethyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

20

The title compound of Example 7 was prepared from 3,5-dimethylbenzofuran in a manner analogous to the method of Example 3. (68%); mp 246°C-247°C.

Example 86-(5,7-Dichloro-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

25

The title compound of Example 8 was prepared from 5,7-dichloro-benzofuran in a manner analogous to the method of Example 3. mp 240°C-245°C.

Example 96-(5-Chloro-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

The title compound of Example 9 was prepared from 5-chlorobenzofuran in a manner analogous to the method of Example 5. (68%); mp 246-247°C.

**Example 10****6-(4-Chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

The title compound of Example 10 was prepared from 4-chloro-3-methyl benzofuran in a manner analogous to the method of Example 5. (25%, mp 232°C-  
5 233°C).

**Example 11****6-(3-Methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

Step A: 3-Methoxy-6-(3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine. A solution of 2-bromo-3-methyl benzofuran (Helv. Chim. Acta, 1948, 31, 78) (1.34 mmol, 283 mg) in  
10 THF (5 mL) was cooled to -78°C and n-butyl lithium (2.5 M in hexane, 1.47 mmol, 0.6 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 minutes and 2-fluorosulfonyl-4-methoxy-pyridazine (1.34 mmol, 257 mg) was added. The reaction mixture was allowed to come to room temperature overnight and was diluted with EtOAc (20 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL). The organic portion was collected, dried, filtered  
15 and the filtrate was evaporated to dryness to obtain a brown oil, 3-methoxy-6-(3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine (52%, 212 mg).

Step B: 6-(3-Methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one. A mixture of the above product (0.73 mmol, 212 mg), conc. HCl (2 mL), and dioxane (3 mL) was heated at 100°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and evaporated to  
20 dryness to obtain a crude product, which was purified by silica gel chromatography (eluent: EtOAc:hexanes::1:1), to obtain 6-(3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one (31%, 65 mg); mp 182°C - 183°C.

**Example 12****6-(5-Trifluoromethyl-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

25 Step A:  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluoro-o-iodo-p-cresol. A mixture of iodine (91.6 mmol, 23.2 g) and sodium bicarbonate (91.6 mmol, 7.7 g) was added to a solution of  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-p-cresol (83.3 mmol, 13.5 g) in THF (90 mL) and H<sub>2</sub>O (90 mL) and the reaction mixture was allowed to stand at room temperature overnight. Sufficient thiourea (5% solution) was added to remove the excess iodine as indicated by the color  
30 change of the reaction from deep violet to brown. The reaction mixture was extracted with ether (3X100 mL), the extract was dried, filtered and the filtrate was concentrated to obtain a brown oil. This oil was distilled (bp 105°C at 44 mm Hg) to

72

00075

obtain  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-o-iodo-p-cresol (4.1 g, 75 % pure, admixed with the starting  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-p-cresol).

5 **Step B:** To a mixture of the above 75 % pure  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-o-iodo-p-cresol (4.1 g, 17 mmol), potassium carbonate (7.7 g), and DMF (120 mL) was added allyl bromide (6.8 g). After 3 hours the reaction mixture was poured into H<sub>2</sub>O (100 mL) and extracted with ether (2X100 mL). The ether layer was collected, dried, filtered and the filtrate was concentrated to obtain a brown oil. This oil was distilled (bp, 95-100°C at 20 mm Hg) to obtain a mixture (3:1) of allyl compounds.

10 **Step C: 3-Methyl-5-trifluoromethyl benzofuran.** To a mixture of the above allyl compounds (3.9 g, 8.83 mmol of the desired isomer), sodium carbonate (22.1 mmol, 2.3 g), sodium formate (8.83 mmol, 0.81 g), n-butyl ammonium chloride (9.72 mmol, 2.7 g) and DMF (15 mL) was added palladium di-acetate (0.44 mmol, 0.1 g). The reaction mixture was heated to 80°C and maintained at that temperature overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, 15 filtered and the filtrate was dried and evaporated to give a crude product, which was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes) to obtain 3-methyl-5-trifluoromethyl benzofuran as a clear oil (44%, 780 mg).

**Step D: 3-Methoxy-6-(5-trifluoromethyl-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine.** n-Butyl lithium (2.5 M in hexane, 4.2 mmol, 1.7 mL) was added dropwise over 15 20 minutes to a solution of 3-methyl-5-trifluoromethyl benzofuran (3.82 mmol, 765 mg) in THF (10 mL) cooled to -78°C. To this was added 2-fluorosulfonyl-4-methoxy-pyridazine (3.82 mmol, 734 mg) and stirred for 30 minutes. The reaction mixture was allowed to come to room temperature overnight and then quenched with EtOAc (20 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL). The organic portion was collected, dried, filtered and the 25 filtrate was evaporated to dryness to obtain a crude product, which was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes:EtOAc::3:1) to obtain the desired product, 3-methoxy-6-(5-trifluoromethyl-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine (35%, 501 mg).

**Step E: 6-(5-Trifluoromethyl-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one.** A 30 mixture of 3-methoxy-6-(5-trifluoromethyl-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine (1.34 mmol, 500 mg), conc. HCl (2 mL), and dioxane (4 mL) was heated at 100°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. Water (10 mL) was added to the residue. The resulting white solid was collected

and air dried to obtain the desired product: 6-(5-trifluoromethyl-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one (58%, 270 mg); mp 244°C-245°C.

#### Example 13

##### 6-(5-Chloro-3-isopropyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

- 5 **Step A: 3-Methoxy-6-(5-chloro-3-isopropyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine.** n-Butyl lithium (2.5 M in hexane, 4.04 mmol, 1.62 mL) was added dropwise over 15 minutes to a solution of 5-chloro-3-isopropyl benzofuran (which was prepared as described in J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 5308, 3.67 mmol, 715 mg) in THF (10 mL) cooled to -78°C. To this was added 2-fluorosulfonyl-4-methoxy-pyridazine (3.67
- 10 mmol, 706 mg) and the reaction mixture was stirred for 30 minutes. The reaction mixture was allowed to come to room temperature overnight and then quenched with EtOAc (20 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL). The organic portion was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to dryness to obtain a crude product, which was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes:EtOAc:4:1) to obtain
- 15 the desired product: 3-methoxy-6-(5-chloro-3-isopropyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine (21%, 283 mg).

- Step B: 6-(5-Chloro-3-isopropyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one.** A mixture of the above product (0.77 mmol, 283 mg), conc. HCl (1.5 mL), and dioxane (3 mL) was heated at 100°C for 2 hours. The reaction was cooled and
- 20 evaporated to dryness. The dried residue was triturated with water (10 mL), and filtered to obtain the desired product, 6-(5-chloro-3-isopropyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one. (79%, 215 mg); mp 211°C-212°C.

#### Example 14

##### 6-(5-Fluoro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

- 25 **Step A: (2-Acetyl-4-fluoro-phenoxy)-acetic acid.** Chloroacetic acid (99.3 mmol, 9.4 g) was added to a suspension of 5-fluoro-2-hydroxy acetophenone (33.1 mmol, 5.1 g) in water (60 mL) containing sodium hydroxide (165.4 mmol, 6.6 g) and the reaction mixture was refluxed for 3.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, poured into a separatory funnel and the oily liquid at the bottom of the
- 30 funnel was discarded. The aqueous top layer was collected, cooled to 0°C and acidified with conc. HCl. The white precipitate was collected, and air dried. The dry solid was crystallized from toluene to obtain (2-acetyl-4-fluoro-phenoxy)-acetic acid, (57%, 4.3 g).

74  
000/77

- Step B: 5-Fluoro-3-methyl benzofuran. Anhydrous sodium acetate (139.3 mmol, 11.4 g) was added to a solution of the title compound of Example 14, Step A (3.24 mmol, 1.6 g) in acetic anhydride (70 mL) and heated for 3 hours at 110°C. After cooling, the reaction mixture was poured into water (100 mL) and stirred for 1 hour. The aqueous solution was extracted with ether (2X100 mL), washed with 3% aqueous KOH (2 x 20 mL) and water (2 x 20 mL). The washed ether layer was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to a brown residue, which was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes) to obtain the desired product, 5-fluoro-3-methyl benzofuran (59%, 1.77 mg).
- Step C: 3-Methoxy-6-(5-fluoro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine. n-Butyl lithium (2.5 M in hexane, 11 mmol, 4.83 mL) was added dropwise over 15 minutes to a solution of 5-fluoro-3-methyl benzofuran (11 mmol, 1.65 mg) in THF (20 mL) cooled to -78°C. To this was added 3-fluorosulfonyl-6-methoxy-pyridazine (11 mmol, 2.11 g) and stirred for 30 minutes. The reaction mixture was allowed to come to room temperature overnight and was then quenched with EtOAc (40 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL). The organic portion was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to dryness to obtain a crude product, which was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes:EtOAc:4:1) to obtain the desired product: 3-methoxy-6-(5-fluoro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine (22%, 781 mg).
- Step D: 6-(5-Fluoro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one. A mixture of 3-methoxy-6-(5-fluoro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine (2.4 mmol, 775 mg), conc. HCl (1.5 mL), and dioxane (3 mL) was heated at 100°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. The dried residue was triturated with water (10 mL), and filtered to obtain the desired product, 6-(5-fluoro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one (84%, 620 mg); mp 232°C-233°C.

#### Example 15

##### 6-(6-Chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

- The title compound of Example 15 was prepared from 4-chloro-2-hydroxy acetophenone in a manner analogous to the method of Example 14. mp >240°C.

75

000/8

**Example 16****6-(3-Hydroxy-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

**Step A: 3-Methoxy-6-(3-hydroxy-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine.** n-Butyl lithium (12 mmol, 4.7 mL) was added dropwise to a solution of diisopropyl amine (12 mmol, 1.7 mL) in THF (5 mL) at -78°C. After 10 minutes, a solution of 3-coumaranone (10 mmol, 1.92 g) in THF (10 mL) was added. The temperature was maintained at -78°C and stirred for 10 minutes. To this was added a solution of 3-fluorosulfonyl-6-methoxy-pyridazine. The reaction mixture was brought to room temperature over one hour and quenched with ammonium chloride (1 g) and extracted with EtOAc (2 x 25 mL). The EtOAc extract was washed with H<sub>2</sub>O, the organic layer was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to a residue. This residue was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes:EtOAc::9:1) to yield 3-methoxy-6-(3-hydroxy-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine (17%, 622 mg).

**Step B: 6-(3-Hydroxy-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one.** A mixture of 3-methoxy-6-(3-hydroxy-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine (2.7 mmol, 820 mg), conc. HCl (2 mL), and dioxane (10 mL) was heated at 100°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. The dried residue was extracted with EtOAc (2X20 mL). The extract was dried, filtered, and the filtrate was evaporated to a residue, which was purified by silica gel chromatography (eluent: EtOAc:n-hexanes::3:1), triturated with water (10 mL), and filtered to obtain the desired product: 6-(3-hydroxy-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one (35%, 284 mg); mp 186°C-189°C.

**Example 17****6-(5-Chloro-3-hydroxy-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

The title compound of Example 17 was prepared from 5-chloro-3-coumaranone in place of 3-coumaranone in a manner analogous to the method of Example 16. (22%); mp > 240°C.

**Example 18****6-(5-Chloro-3-methyl-benzothiophene-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

**Step A: 3-Methoxy-6-(5-chloro-3-methyl-benzothiophene-2-sulfonyl)-pyridazine.** n-Butyl lithium (2.5 M in hexane, 2.1 mmol, 0.84 mL) was added dropwise over 15 minutes to a solution of 5-chloro-3-methyl benzothiophene (1.91 mmol, 348 mg, which was prepared as described in J. Chem. Soc., 1965, 774-777), in THF (6 mL)

76

00q79

cooled to -78°C. To this was added 2-fluorosulfonyl-4-methoxy-pyridazine (1.91 mmol, 366 mg) and stirred for 30 minutes. The reaction mixture was allowed to come to room temperature overnight and then quenched with EtOAc (20 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL). The organic portion was collected, dried, filtered and the filtrate was  
5 evaporated to dryness to obtain a crude product, which was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes:EtOAc::4:1) to obtain the desired product, 3-methoxy-6-(5-chloro-3-methyl-benzothiophene-2-sulfonyl)-pyridazine (29%, 197 mg).

Step B: 6-(5-Chloro-3-methyl-benzothiophene-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one. A  
10 mixture of 3-methoxy-6-(5-chloro-3-methyl-benzothiophene-2-sulfonyl)-pyridazine, (0.55 mmol, 197 mg), conc. HCl (1 mL), and dioxane (3 mL) was heated at 100°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. Water (10 mL) was added to the residue and the resulting yellow precipitate, 6-(5-chloro-3-methyl-benzothiophene-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one, was collected (29%, 55  
15 mg); mp 258°C-259°C.

#### Example 19

##### 6-(5-Methyl-benzothiophene-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

The title compound of Example 19 was prepared from 5-methyl-benzothiophene in a manner analogous to the method of Example 18 (mp 240°C-242°C).

20

#### Example 20

##### 6-(Benzothiophene-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

The title compound of Example 20 was prepared from benzothiophene in a manner analogous to the method of Example 18. mp 209°C-210°C.

#### Example 21

25

##### 6-(3-Phenyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

The title compound of Example 21 was prepared from 3-phenyl-benzofuran in a manner analogous to the method of Example 3. (65%); mp >220°C.

#### Example 22

##### 6-(3-[4-Fluorophenyl]-benzofuran-2-methylsulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

30

The title compound of Example 22 was prepared from 4-fluorophenyl-benzofuran in a manner analogous to the method of Example 3. mp >240°C.

**Example 23****6-(Thieno[2,3b]pyridine-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

**Step A: 3-Methoxy-6-(thieno[2,3b]pyridine-2-sulfonyl)-pyridazine.** n-Butyl lithium (2.5 M in hexane, 2.44 mmol, 0.97 mL) was added dropwise over 15 minutes to a solution of thieno[2,3b]pyridine (2.22 mmol, 300 mg, which was prepared according to International Patent Application Publication Number WO 005910), in THF (6 mL) cooled to -78°C. To this was added 2-fluorosulfonyl-4-methoxy-pyridazine (2.22 mmol, 426 mg) and stirred for 30 minutes. The reaction mixture was allowed to come to room temperature overnight and then quenched with EtOAc (20 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL). The organic portion was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to dryness to obtain a crude product, which was purified by silica gel chromatography (eluent, EtOAc) to obtain the desired product, 3-methoxy-6-(thieno[2,3b]pyridine-2-sulfonyl)-pyridazine (24%, 166 mg).

**Step B: 6-(Thieno[2,3b]pyridine-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one.** A mixture of 3-methoxy-6-(thieno[2,3b]pyridine-2-sulfonyl)-pyridazine, without further purification, (0.54 mmol, 166 mg), conc. HCl (1 mL), and dioxane (3 mL) was heated at 100°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. Water (10 mL) was added to the residue, and sufficient solid NaHCO<sub>3</sub> was added to adjust the pH to 6. It was then extracted with CHCl<sub>3</sub> (2X20 mL), and the CHCl<sub>3</sub> layer was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to a residue, which was purified by silica gel chromatography (eluent: EtOAc:MeOH::9:1) to yield 6-(thieno[2,3b]pyridine-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one: (29%, 30 mg); mp 225°C-230°C.

**Example 23a****6-(Furano[2,3b]pyridine-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

The title compound of Example 23a was prepared from furano[2,3b]pyridine in a manner analogous to the method of Example 23.

**Example 24****2-(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazine-3-sulfonyl)-5H-furo[3,2-c]pyridin-4-one**

**Step A: 3-Methoxy-6-(thieno[2,3b]pyridine-4-chloro-2-sulfonyl)-pyridazine.** The title compound of Example 24, Step A was prepared from 4-chloro-thieno[2,3b]pyridine (which was prepared according to the method described in International Patent

78  
000/1

Application Publication Number WO00/59510) in a manner analogous to the method of Example 23.

Step B: 2-(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazine-3-sulfonyl)-5H-furo[3,2-c]pyridin-4-one. A mixture of 3-methoxy-6-(thieno[2,3b]pyridine-4-chloro-2-sulfonyl)-pyridazine (0.51 mmol, 157 mg), concentrated HCl (5 mL) and dioxane (3mL) was heated at 100°C overnight. The reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. Water (10 mL) was added to the residue and the precipitated solid was collected to yield 53 mg of the title compound of Example 24. (35%); mp >275°C.

#### Example 25

10 6-(5-Chloro-3-ethyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

Step A: 4-Chloro-2-iodo phenol. To a solution of 4-chlorophenol in THF (75 mL), and H<sub>2</sub>O (75 mL) was added a mixture of crushed iodine (78.7 mmol, 20 g) and sodium bicarbonate (78.7 mmol, 6.6 g). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, then quenched with sufficient 5% sodium thiosulfate solution to turn the color of the reaction mixture from deep violet to light yellow and extracted with ether (2X200 mL). The ether layer was collected, washed with H<sub>2</sub>O, and the washed ether layer was dried, filtered and the filtrate was evaporated to a crude product, which was purified by distillation to obtain 4-chloro-2-iodo phenol (7%, 1.3 g); mp 79°C-82°C.

20 Step B: 4-Chloro-2-iodo O-crotyl phenol. To a mixture of 4-chloro-2-iodo phenol (5.11 mmol, 1.3 g) in DMF (40 mL) and potassium carbonate (10 mmol, 1.4 g) was added crotyl bromide (10.2 mmol, 1.6 g) and the reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O (100 mL) and extracted with EtOAc (2X50 mL). The EtOAc layer was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to obtain 4-chloro-2-iodo O-crotyl phenol (94%, 1.5 g).

25 Step C: 5-Chloro-3-ethyl-benzofuran. To a mixture of 4-chloro-2-iodo O-crotyl phenol (1.5 g, 4.86 mmol), sodium carbonate (12.2 mmol, 1.3 g), sodium formate (4.86 mmol, 330 mg), n-butyl ammonium chloride (5.34 mmol, 1.5 g) and DMF (10 mL) was added palladium di-acetate (0.24 mmol, 55 mg). The reaction was heated at 80°C and maintained at that temperature overnight. After bringing the reaction to room temperature, the mixture was filtered. The filtrate was dried and evaporated to give a crude product, which was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes) to obtain 5-chloro-3-ethyl-benzofuran as a clear oil (60%, 530 mg).

79  
00082

Step D: 3-Methoxy-6-(5-chloro-3-ethyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine. n-Butyl lithium (2.5 M in hexane, 3.2 mmol, 1.3 mL) was added dropwise over 15 minutes to a solution of 5-chloro-3-ethyl-benzofuran (2.88 mmol, 520 mg) in THF (8 mL) cooled to -78°C. To this was added 2-fluorosulfonyl-4-methoxy-pyridazine (2.88 mmol, 553 mg) and the reaction mixture was stirred for 30 minutes. The reaction mixture was allowed to come to room temperature overnight and then quenched with EtOAc (20 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL). The organic portion was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to dryness to obtain a crude product, which was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes:EtOAc::4:1) to obtain the desired product: 3-methoxy-6-(5-chloro-3-ethyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine (35%, 352 mg).

Step E: 6-(5-Chloro-3-ethyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one. A mixture of 3-methoxy-6-(5-chloro-3-ethyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine, without further purification, (1.04 mmol, 352 mg), conc. HCl (1.5 mL), and dioxane (3 mL) was heated at 100°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. Water (10 mL) was added to the residue and the resulting solid, 6-(5-chloro-3-ethyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one, was collected. (46%, 155 mg); mp 209°C-210°C.

#### Example 26

##### 20 6-(Imidazo[1,2a]pyridine-3-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

Step A: 6-(Imidazo[1,2a]pyridine-3-sulfonyl)-3-methoxy-pyridazine. n-Butyl lithium (2.5 M in hexane, 5 mmol, 2 mL) was added dropwise over 15 minutes to a solution of [1,2a]imidazopyridine (5 mmol, 590 mg) in THF (10 mL) cooled to -78°C. To this was added 3-fluorosulfonyl-6-methoxy-pyridazine (5 mmol, 960 mg) and the reaction mixture was stirred for 30 minutes. The reaction mixture was allowed to come to room temperature overnight and then quenched with EtOAc (20 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL). The organic portion was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to dryness to obtain a crude product, which was purified by silica gel chromatography (eluent: EtOAc) to obtain the desired product: 6-(imidazo[1,2a]pyridine-3-sulfonyl)-3-methoxy-pyridazine (8%, 121 mg).

Step B: 6-(Imidazo[1,2a]pyridine-3-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one. A mixture of 6-(imidazo[1,2a]pyridine-3-sulfonyl)-3-methoxy-pyridazine (0.341 mmol, 100 mg), conc. HCl (0.5 mL) and dioxane (5 mL) was heated at 100°C for two hours. The

80  
00083

reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. Water (10 mL) was added to the residue, the pH adjusted to 7 and the resulting solid, 6-(imidazo[1,2a]pyridine-3-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one, was collected (72%, 67 mg); mp >240°C.

5

**Example 27****6-(Indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

**Step A: 3-Methoxy-6(N-phenylsulfonylindole-2-sulfonyl)-pyridazine.** t-Butyl lithium (2.5M in hexane, 6.5 mmol, 4.3 mL) was added dropwise over 15 minutes to a solution of N-sulfonylphenyl indole (2.88 mmol, 520 mg) in tetrahydrofuran (8 mL) cooled to -78°C. To this was added 2-fluorosulfonyl-4-methoxypyridazine (5.2 mmol, 1.0 g) and stirred for 30 minutes. The reaction mixture was allowed to come to room temperature overnight and then quenched with EtOAc (20 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL). The organic portion was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to dryness to obtain a crude product, which was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes:EtOAc::7:1) to obtain the desired product: 3-methoxy-6(N-phenylsulfonylindole-2-sulfonyl)-pyridazine (39%, 867 mg).

**Step B: 2-Methoxy-6(Indole-2-sulfonyl)-pyridazine.** To a solution of sodium metal (18.8 mmol, 428 mg) dissolved in methanol (8 mL) was added a solution of 3-methoxy-6-(N-phenylsulfonylindole-2-sulfonyl)-pyridazine (1.88 mmol, 850 mg) and the reaction was stirred for 10 minutes. The reaction mixture was quenched with H<sub>2</sub>O (10 mL) and CHCl<sub>3</sub> (25 mL). The CHCl<sub>3</sub> layer was collected, dried, filtered, and the filtrate was evaporated to obtain 2-methoxy-6-(Indole-2-sulfonyl)-pyridazine (82%, 440 mg).

**Step C: 6-(Indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one.** A mixture of 2-methoxy-6-(Indole-2-sulfonyl)-pyridazine (1.03 mmol, 300 mg), conc. HCl (1 mL), and dioxane (8 mL) was heated at 100°C for two hours. The reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. Water (10 mL) was added to the residue and the resulting solid was triturated with methanol (2 mL) to yield 6-(Indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one (37%, 108 mg); mp 248°C-249°C.

30

**Example 28****6-(6-Chloro-Indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

The title compound of Example 28 was prepared from 6-chloro-N-p-tolylsulfonyl indole in a manner analogous to the method of Example 27. (85%); mp > 250°C.

81

000/84

**Example 29****6-(5-Methoxy-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

The title compound of Example 29 was prepared from 5-methoxy-N-p-tolylsulfonyl indole in a manner analogous to the method of Example 27. (63%); mp > 250°C.

5

**Example 30****6-(5-Chloro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

The title compound of Example 30 was prepared from 5-chloro-N-p-tolylsulfonyl indole in a manner analogous to the method of Example 27. (64%); mp > 250°C.

**Example 31**

10

**6-(6-Fluoro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

The title compound of Example 31 was prepared from 6-fluoro-N-p-tolylsulfonyl indole in a manner analogous to the method of Example 27. (90%); mp > 250°C.

**Example 32****6-(5,6-Methylenedioxy-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

15 The title compound of Example 32 was prepared from 5,6-methylenedioxy-N-p-tolylsulfonyl indole in a manner analogous to the method of Example 27. (87%).

**Example 33****6-(5,7-Dichloro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

20 The title compound of Example 33 was prepared from 5,7-dichloro-N-p-tolylsulfonyl indole in a manner analogous to the method of Example 27. (80%); mp > 250°C.

**Example 34****6-(7-Chloro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

The title compound of Example 34 was prepared from 7-chloro-N-p-tolylsulfonyl indole in a manner analogous to the method of Example 27. (76%); mp 248-250°C.

25

**Example 35****6-(5-Chloro-3-phenyl-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

The title compound of Example 35 was prepared from 5-chloro-3-phenyl-benzofuran in a manner analogous to the method of Example 27. mp > 240°C.

**Example 36**

30

**6-(3-Chloro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

Step A: 3-Methoxy-6-(3-chloro-indole-2-sulfonyl)-pyridazine. A mixture of 3-methoxy-6-(indole-2-sulfonyl)-pyridazine (2.92 mmol, 750 mg), N-chloro-succinimide (2.92 mmol, 390 mg) and methanol (15 mL) was stirred overnight at

00085  
i

room temperature. Excess methanol was removed and the residue was extracted with EtOAc (3X10 mL). The EtOAc extract was collected, dried, filtered and evaporated to dryness to obtain a residue, which was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes:EtOAc::19:5) to yield 3-methoxy-6-(3-chloro-indole-2-sulfonyl)-pyridazine (40%, 338 mg).

5 Step B: 3-Methoxy-6-(3-chloro-indole-2-sulfonyl)-pyridazine. A mixture of 3-methoxy-6-(3-chloro-indole-2-sulfonyl)-pyridazine (0.72 mmol, 210 mg), MCPBA (1.58 mmol, 385 mg) and  $\text{CHCl}_3$  (20 mL) was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was diluted with  $\text{CHCl}_3$  (20 mL), the  $\text{CHCl}_3$  layer was collected and washed with 2N NaOH (2X5 mL). The washed  $\text{CHCl}_3$  layer was collected, dried, filtered, and evaporated to dryness and the residue was purified by silica gel chromatography (eluent,  $\text{CHCl}_3$ ) to yield 3-methoxy-6-(3-chloro-indole-2-sulfonyl)-pyridazine.

10 Step C: 6-(3-Chloro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one. A mixture of 3-methoxy-6-(3-chloro-indole-2-sulfonyl)-pyridazine (0.34 mmol, 110 mg), conc. HCl (1 mL), and dioxane (3 mL) was heated at 100°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. The dried residue was triturated with water (10 mL), and filtered to obtain 6-(3-chloro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one (99%, 108 mg); mp 250°C.

20

#### Example 37

##### 6-(N-Benzylindole-5-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

Step A: 3-Methoxy-6-(N-benzylindole-5-sulfonyl)-2H-pyridazine. sec-Butyl lithium (1.3 M in hexane, 5.25 mmol, 4 mL) was added dropwise to a solution of N-benzyl-5-bromo indole (3.5 mmol, 1.0 g) in THF (5 mL) at -78°C. After 15 minutes, 2-fluorosulfonyl-4-methoxy-pyridazine (4.2 mmol, 808 mg) was added and the reaction mixture was stirred for 30 minutes. The reaction mixture was allowed to come to room temperature overnight and was then quenched with EtOAc (20 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL). The organic portion was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to dryness to obtain a crude product, which was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes:EtOAc::7:1) to obtain the desired product: 3-methoxy-6-(N-benzylindole-5-sulfonyl)-2H-pyridazine (19%, 258 mg).

30

Step B: 6-(N-Benzylindole-5-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one. A mixture of 3-methoxy-6-(N-benzylindole-5-sulfonyl)-2H-pyridazine (0.64 mmol, 245 mg), conc. HCl (0.5

3

0008/6

mL), and dioxane (3 mL) was heated at 100°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. Water (10 mL) was added to the residue and the resulting solid, 6-(N-benzylindole-5-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one, was collected (55%, 102 mg).

5

**Example 38****6-(5-Chloro-3-methyl-benzofuran-2-methylsulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

- Step A: 5-Chloro-3-methyl benzofuran-2-carboxaldehyde.** n-Butyl lithium (2.5 M in hexane, 6.6 mmol, 2.6 mL) was added dropwise over 15 minutes to a solution of 5-chloro-3-methyl benzofuran (6.0 mmol, 1 g) in THF (8 mL) cooled to -78°C. To this was added DMF (12 mmol, 0.8 mL) and stirred for one hour. The reaction mixture was allowed to come to room temperature overnight and then quenched with EtOAc (20 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL). The organic portion was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to dryness to obtain 5-chloro-3-methyl benzofuran-2-carboxaldehyde (96%, 1.12 g), which was carried on without further purification.
- Step B: 5-Chloro-3-methyl benzofuran 2-methanol.** To a solution of 5-chloro-3-methyl benzofuran-2-carboxaldehyde (5.55 mmol, 1.08 g) in ethanol (25 mL) was added portion-wise sodium borohydride (16.6 mmol, 630 mg). After one hour, the ethanol was evaporated and the residue was partitioned between CHCl<sub>3</sub> and H<sub>2</sub>O. The CHCl<sub>3</sub> layer was collected, filtered, dried, and evaporated to dryness to obtain 5-chloro-3-methyl benzofuran 2-methanol (88%, 985 mg); mp 112°C-113°C.
- Step C: 2-Bromomethyl-5-chloro-3-methyl benzofuran.** A solution of 5-chloro-3-methyl benzofuran 2-methanol (18.3 mmol, 3.6 g) in ether (200 mL) was cooled to 0°C. To this was added drop-wise phosphorus tribromide (29.3 mmol, 7.9 g) and then DMF (2 mL). After allowing the reaction mixture to come to room temperature over three hours, the reaction was quenched with ice water (100 mL). The ether layer was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to a yellow solid: 2-bromomethyl-5-chloro-3-methyl benzofuran (88%, 4.2 g); mp 81°C-82°C.
- Step D: 3-Methoxy-6-(3-methyl-benzofuran-2-methylsulfonyl)-pyridazine.** A solution of 2-mercapto-5-methoxy pyridazine (4.33 mmol, 750 mg) in DMF (5 mL) was added dropwise to a suspension of sodium hydride (80%, 4.7 mmol, 191 mg) in DMF (5 mL) cooled to 0°C. After 10 minutes, a solution of 2-bromomethyl-5-chloro-3-methyl benzofuran (2.9 mmol, 750 mg) in DMF (5 mL) was added to the reaction mixture. After two hours, the reaction mixture was quenched with water (100 mL)

34

00087

and extracted with EtOAc (2X50 mL). The EtOAc layer was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to obtain a yellow solid: 3-methoxy-6-(3-methyl-benzofuran-2-methylsulfonyl)-pyridazine (97%, 906 mg).

5 Step E: 3-Methoxy-6-(3-methyl-benzofuran-2-methylsulfonyl)pyridazine. A mixture of 3-methoxy-6-(3-methyl-benzofuran-2-methylsulfonyl)-pyridazine (2.5 mmol, 800 mg), MCPBA (75%, 7.5 mmol, 1.7 g) and  $\text{CHCl}_3$  (20 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered and the filtrate was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL), and saturated sodium bicarbonate solution (10 mL). The  $\text{CHCl}_3$  layer was collected, dried, filtered, and evaporated to dryness to obtain 3-methoxy-6-(3-methyl-benzofuran-2-methylsulfonyl)pyridazine (98%, 850 mg).

10 Step F: 6-(3-Methyl-benzofuran-2-methylsulfonyl)-2H-pyridazin-3-one. A mixture of 3-methoxy-6-(3-methyl-benzofuran-2-methylsulfonyl)-pyridazine (2.4 mmol, 850 mg), conc.  $\text{HCl}$  (1.5 mL), and dioxane (3 mL) was heated at  $100^\circ\text{C}$  for two hours. The reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. Water (10 mL) was added to the residue, the resulting solid was collected and triturated with hot isopropyl ether (55%, 102 mg). The precipitated white solid, 6-(3-methyl-benzofuran-2-methylsulfonyl)-2H-pyridazin-3-one, was collected (41%, 336 mg); mp  $240^\circ\text{C}$ - $241^\circ\text{C}$ .

#### Example 39

##### 20 6-(Indole-3-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

Step A: 3-Methoxy-6-(N-sulfonylphenyl-Indole-3-sulfonyl)pyridazine. Ethyl magnesium bromide (1 M in THF, 1.8 mmol, 1.8 mL) was added to an ice cold solution of 3-Iodo-N-sulfonylphenyl-Indole (1.5 mmol, 575 mg, which was prepared according to Tetrahedron Letters 1998, 6849-6852) in THF (10 mL) and the reaction mixture was allowed to come to room temperature over 30 minutes. To this was added 3-fluorosulfonyl-6-methoxypyridazine (2.25 mmol, 192 mg) and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) and extracted with EtOAc (2X10 mL). The EtOAc extract was dried, filtered and the filtrate was evaporated to obtain a thick liquid, which was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes:EtOAc::3:1 to obtain 3-methoxy-6-(N-sulfonylphenyl-Indole-3-sulfonyl)pyridazine (22%, 142 mg).

30 Step B: 3-Methoxy-6-(indole-3-sulfonyl)-pyridazine. To a solution of sodium metal (3 mmol, 70 mg) in methanol (1 mL) was added a solution of 3-methoxy-6-(N-

35  
000/8

sulfonylphenyl-Indole-3-sulfonyl)pyridazine (0.3 mmol, 130 mg) in tetrahydrofuran (2 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. Cold water (5 mL) was added to the reaction mixture and extracted with ethyl acetate (2X10 mL) and the extract was dried, filtered and the filtrate was evaporated to dryness to obtain a residue, which was purified by silica gel chromatography (eluent: ethyl acetate:hexanes::1:1) to obtain 3-methoxy-6-(Indole-3-sulfonyl)-pyridazine (90%); mass spectrum, m+, 289.

Step C: 6-(Indole-3-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one. The title compound of Example 39 was prepared from 3-methoxy-6-(Indole-3-sulfonyl)pyridazine in a manner analogous to the method of Example 1. (76%); mp 248°C-250°C.

#### Example 40

##### 6-(N-Methylindole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

Step A: 6-(Indole-N-methyl-2-sulfonyl)-3-methoxy-pyridazine. n-Butyl lithium (2.5 M in hexane, 0.83 mmol, 0.52 mL) was added dropwise over 15 minutes to a solution of 3-methoxy-6-(Indole-2-sulfonyl)-pyridazine (0.69 mmol, 200 mg) in DMF (5 mL) cooled to -30°C. Methyl iodide (1.38 mmol, 0.1 mL) was added to the solution and the reaction mixture was stirred for another 10 minutes. The reaction mixture was quenched with H<sub>2</sub>O (10 mL) and EtOAc (20 mL) and the EtOAc layer was collected, dried and evaporated to obtain 6-(Indole-N-methyl-2-sulfonyl)-3-methoxy-pyridazine as pale yellow solid (97%, 203 mg).

Step B: 6-(N-Methylindole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one. A mixture of 6-(Indole-N-methyl-2-sulfonyl)-3-methoxy-pyridazine (6.6 mmol, 303 mg), concentrated HCl (0.5 mL), and dioxane (5 mL) was heated at 100°C for 2 hours. The reaction was cooled and evaporated to dryness. Water (10 mL) was added to the residue and the resulting solid was collected to obtain 6-(N-methylindole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one (87%, 166 mg); mp 233°C-235°C.

#### Example 41

##### 6-(Pyrrole-1-sulfonyl)2H-pyridazin-3-one

Step A: 3-Methoxy-6-(pyrrole-1-sulfonyl)-pyridazine. To an ice-cold suspension of sodium hydride (1.86 mmol, 74 mg) in DMF (1 mL) was added a solution of pyrrole (1.86 mmol, 125 mg) in DMF (2 mL). To this was added 3-fluorosulfonyl-6-methoxypyridazine (1.55 mmol, 298 mg) and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was quenched with H<sub>2</sub>O (20 mL)

26  
000/59

and EtOAc (20 mL) and the EtOAc layer was collected, dried, filtered and evaporated to a residue. The residue was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes:EtOAc::9:1) to obtain 3-methoxy-6-(pyrrole-1-sulfonyl)-pyridazine (30%, 112 mg).

- 5    Step B: 6-(Pyrrole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one. A mixture of 3-methoxy-6-(pyrrole-1-sulfonyl)-pyridazine (0.46 mmol, 112mg), conc. HCl (1 mL) and dioxane (3 mL) was heated at 100°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. Water (10 mL) was added to the residue and the resulting solid was collected to obtain 6-(pyrrole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one (69%, 73 mg); mp
- 10    140°C-145°C.

Example 42

6-(Imidazole-1-sulfonyl)2H-pyridazin-3-one

The title compound of Example 42 was prepared from Imidazole in a manner analogous to Example 41. (73%); mp 55°C-60°C.

15

Example 43

6-(Indole-1-sulfonyl)2H-pyridazin-3-one

The title compound of Example 43 was prepared from Indole in a manner analogous to Example 41. (87%); mp 169-170°C.

Example 44

20

6-(3-Chloro-Indole-1-sulfonyl)2H-pyridazin-3-one

The title compound of Example 44 was prepared from 3-chloroindole in a manner analogous to Example 41. (73%); mp >220°C.

Example 45

6-(3-Chloro-Indazole-1-sulfonyl)2H-pyridazin-3-one

25

The title compound of Example 45 was prepared from 3-chloro-indazole in a manner analogous to Example 41. (32%); mp 238°C-239°C.

Example 46

6-(3-Methyl-Indole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

- 30    The title compound of Example 46 was prepared from 3-methyl-indole in a manner analogous to Example 41. (32%); mp >220°C.

57  
000/0**Example 47****6-(Tetrahydroquinoline-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

Step A: 3-Methoxy-6-(tetrahydroquinoline-1-sulfonyl)-pyridazine. A mixture of 3-fluorosulfonyl-6-methoxypyridazine (2 mmol, 384 mg) and tetrahydroquinoline (4 mmol, 532 mg) was heated at 140°C for two hours. The reaction mixture was cooled, extracted with EtOAc (20 mL), and the EtOAc extract was dried, filtered and evaporated to obtain 3-methoxy-6-(tetrahydroquinoline-1-sulfonyl)-pyridazine (73%, 451 mg).

Step B: 6-(Tetrahydroquinoline-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one. A mixture of 3-methoxy-6-(tetrahydroquinoline-1-sulfonyl)-pyridazine (1.14 mmol, 112mg), conc. HCl (2 mL), and dioxane (5 mL) was heated at 100°C for two hours. The reaction mixture was cooled and evaporated to dryness. Water (10 mL) was added to the residue and extracted with EtOAc. The EtOAc extract was washed with water, collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to a residue, which was crystallized from ether to yield 6-(tetrahydroquinoline-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one (33%, 11 mg); mp 200°C.

**Example 48****6-(2,3-Tetrahydro-indole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

The title compound of Example 48 was prepared from 2,3-tetrahydro-indole in a manner analogous to Example 47. (44%); mp >220°C.

**Example 49****6-(5-Chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one**

A mixture of 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one (prepared according to the method of Example 2, Step B) (5.0 g, 17.0 mmol), peracetic acid (1.9 g, 25.0 mmol) and acetic acid (20 mL) was stirred at room temperature for two hours. The reaction mixture was quenched with ice-cold water (30 mL) and the precipitated solid was filtered. The solid residue was washed with water (2 x 10 mL) and then air-dried to obtain the title compound of Example 50 (3.55 g, 73%); mp 234°C-236°C.

30

**Example 50****6-(5-Chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one, sodium salt**

To a solution of 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one (2 mmol, 696 mg) in acetone (200 mL) was added powdered sodium hydroxide (2

mmol, 80 mg). After a precipitate formed in the clear solution, the solid was filtered off to obtain the title compound of Example 50 (80%, 628 mg). mp >260°C.

#### Example 51

##### Protocol for Determination of Aldose Reductase Inhibition

5           Test compound (TC) solutions were prepared by dissolving TC in 20 µl 20% dimethylsulfoxide (DMSO) and diluting with 100 mM potassium phosphate buffer, pH 7.0, to various TC concentrations, typically ranging from 5 mM to 1 µM. A "zero TC" solution was prepared that started with only 20 µl DMSO (no TC).

10           The assay for aldose reductase activity was performed in a 96-well plate. Initiation of the reaction (with substrate) was preceded by a 10 minute pre-incubation at 24° C of 200 µl 100 mM potassium phosphate buffer, pH 7.0, containing 125 µM NADPH and 12.5 nM human recombinant Aldose Reductase (Wako Chemicals, Inc., #547-00581) with 25 µl TC solution. The reaction was initiated by the addition of 25 µl 20 mM D-glyceraldehyde (Sigma, St. Louis). The rate of decrease in OD<sub>340</sub> was  
15           monitored for 15 minutes at 24°C in a 340 ATTC Plate Reader (SLT Lab Instruments, Austria). Inhibition by TC was measured as the percentage decrease in the rate of NADPH oxidation as compared to a non-TC containing sample.

#### Preparation 1

##### 3-Fluorosulfonyl-6-methoxypyridazine

20           Step A: 3-Mercapto-6-methoxy pyridazine. A mixture of 3-chloro-6-methoxy pyridazine (0.69 mol, 100 g), thiourea (1.38 mol, 105 g) and ethyl methyl ketone (1.8 L) was refluxed for 3 hours. The reaction was cooled and the supernatant was poured into water and extracted with 1M sodium hydroxide (4X100 mL). The sodium hydroxide solution was washed with EtOAc (2X50 mL), the aqueous extract was  
25           acidified with sufficient conc. HCl to lower the pH to 5 and the resulting yellow solid was collected and air-dried to obtain 3-mercapto-6-methoxy pyridazine (24%, 23 g); mp 198°C-200°C.

30           Step B: 3-Fluorosulfonyl-6-methoxypyridazine. A mixture of 3-mercapto-6-methoxy pyridazine (50 mmol, 7.1 g), methanol (100 mL), water (100 mL) and potassium hydrogen fluoride (500 mmol, 39 g) was cooled to -10°C and stirred for 30 minutes. Chlorine gas was bubbled into the reaction mixture at such a rate to ensure that the temperature of the reaction mixture did not rise above -10°C. The whitish-yellow reaction mixture was poured into ice-cold water (50 mL). The white solid was filtered and dried to afford 3-fluorosulfonyl-6-methoxypyridazine (74%, 7.1 g); mp 87°C-88°C.

89

00032

## Preparation 2

### 3-Benzoyloxy-6-fluorosulfonyl-pyridazine

Step A: 3-Benzoyloxy-6-chloro-pyridazine. Sodium metal (130 mmol, 3.1 g) was added to benzyl alcohol (75 mL) and gently warmed to 50°C for 30 minutes until all the sodium metal had dissolved. To this was added a solution of 3,6-dichloropyridazine (135 mmol) in benzyl alcohol (75 mL). The reaction was heated at 100°C for 24 h. Excess benzyl alcohol was evaporated and the residue was extracted with EtOAc (3X100 mL). The EtOAc extract was washed with H<sub>2</sub>O. The EtOAc layer was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to yield 3-benzoyloxy-6-chloro-pyridazine (90%, 26.7 g); mp 77°C-78°C.

Step B: 3-Benzoyloxy-6-mercapto-pyridazine. A mixture of 3-benzoyloxy-6-chloro-pyridazine (18.2 mmol, 4 g), thiourea (36.3 mmol, 2.8 g) and ethyl methyl ketone (75 mL) was refluxed overnight. Excess ethyl methyl ketone was evaporated, the residue was extracted with 2M sodium hydroxide (25 mL) and the sodium hydroxide solution was washed with EtOAc (2X30 mL). The aqueous layer was collected and sufficient conc. HCl was added to bring the pH to 5 and extracted with EtOAc (2X30 mL). The EtOAc extract was collected, dried, filtered and the filtrate was evaporated to yield 3-benzoyloxy-6-mercapto-pyridazine (15%, 605 mg); mp 155°C-157°C.

Step C: 3-Benzoyloxy-6-fluorosulfonyl-pyridazine. A mixture of 3-benzoyloxy-6-mercapto-pyridazine (2.34 mmol, 510 mg), methanol (10 mL), water (10 mL), and potassium hydrogen fluoride (23.4 mmol, 1.83 g) was cooled to -10°C and stirred for 30 minutes. Chlorine gas was bubbled into the mixture at a such rate to ensure that the temperature of the reaction mixture did not rise above -10°C. The whitish-yellow reaction mixture was poured into ice-cold water (50 mL) and the resulting white solid was filtered and air-dried to obtain 3-benzoyloxy-6-fluorosulfonyl-pyridazine (80%, 580 mg). mp 85°C-86°C.

## Preparation 3

### 2-Methyl-5-trifluoromethyl benzofuran

The title compound of Preparation 3 was prepared by following the procedure described in Tetrahedron Letters, 1988, 29, 4687-4690.

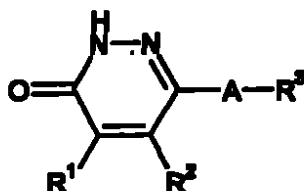
20  
00003Preparation 44-Fluorophenyl-benzofuran

To an ice-cold solution of 3-coumaranone (10 mmol, 1.34 g) in ether (20 mL) was added 4-fluoro-phenyl magnesium bromide (2 M in ether, 20 mmol, 10 mL) and the reaction stirred for 3.5 hours. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O (10 mL), the pH was adjusted to 7 with sufficient 10% HCl and extracted with ether (3X10 mL). The ether extract was collected, dried, filtered, and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (eluent: hexanes) to obtain 4-fluorophenyl-benzofuran.

00994

CLAIMS

1. A compound of Formula I



5

I

a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug, wherein:

A is S, SO or SO<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each independently hydrogen or methyl;

10 R<sup>3</sup> is Het<sup>1</sup>, -CHR<sup>4</sup>Het<sup>1</sup> or NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>4</sup> is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

R<sup>6</sup> is (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl or Het<sup>2</sup>;

R<sup>7</sup> is Het<sup>3</sup>;

15 Het<sup>1</sup> is pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolyl, quinoxalyl, phthalazinyl, cinnolyl, naphthyridinyl, pteridinyl, pyrazinopyrazinyl, pyrazinopyridazinyl, pyrimidopyridazinyl, pyrimidopyrimidyl, pyridopyrimidyl, pyridopyrazinyl, pyridopyridazinyl, pyrrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl, thienopyridyl, imidazolopyridyl, oxazolopyridyl, thiazolopyridyl, pyrazolopyridyl, isoxazolopyridyl, isothiazolopyridyl, pyrrolopyrimidyl, furopyrimidyl, thienopyrimidyl, imidazolopyrimidyl, oxazolopyrimidyl, thiazolopyrimidyl, pyrazolopyrimidyl, isoxazolopyrimidyl, isothiazolopyrimidyl, pyrrolopyrazinyl, furopyrazinyl, thienopyrazinyl, imidazolopyrazinyl, oxazolopyrazinyl, thiazolopyrazinyl, pyrazolopyrazinyl, isoxazolopyrazinyl, isothiazolopyrazinyl, pyrrolopyridazinyl, furopyridazinyl, thienopyridazinyl, imidazolopyridazinyl, oxazolopyridazinyl, thiazolopyridazinyl, pyrazolopyridazinyl, isoxazolopyridazinyl or isothiazolopyridazinyl; Het<sup>1</sup> is optionally substituted with up to a total of four substituents each independently selected from

20

25

30

92  
00495

- halo, formyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylenyloxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, C(OH)R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonylamido, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylcarbonylamido, phenylcarbonylamido, benzyl, phenyl, naphthyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl,
- 5 thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfonyl, furanyl, phenoxy, thiophenoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl optionally substituted with up to three fluoro, or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said benzyl, phenyl, naphthyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl,
- 10 benzimidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfonyl, furanyl, phenoxy, thiophenoxy, in the definition of substituents for Het<sup>1</sup> are optionally substituted with up to three substituents independently selected from hydroxy, halo, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl,
- 15 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl optionally substituted with up to five fluoro, and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl and pyrazolyl in the definition of substituents for Het<sup>1</sup> are optionally substituted with up to two substituents independently selected from hydroxy, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl,
- 20 hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl-phenyl optionally substituted in the phenyl portion with one Cl, Br, OMe, Me or SO<sub>2</sub>-phenyl wherein said SO<sub>2</sub>-phenyl is optionally substituted in the phenyl portion with one Cl, Br, OMe, Me, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl optionally substituted with up to five fluoro, or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy optionally substituted with up to three fluoro;
- 25 R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup> are each independently hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl;
- Het<sup>2</sup> and Het<sup>3</sup> are each independently imidazolyl, pyridyl, triazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfonyl, furanyl, phenoxy, thiophenoxy; Het<sup>2</sup> and
- 30 Het<sup>3</sup> are each independently optionally substituted with up to a total of four substituents each independently selected from halo, formyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylenyloxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, C(OH)R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonylamido, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylcarbonylamido, phenylcarbonylamido, phenyl, naphthyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl,

a3

000/06

thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, pyridaziny, pyridyloxy, pyridylsulfonyl, furanyl, phenoxy, thiophenoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl optionally substituted with up to three fluoro or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said phenyl, naphthyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, pyridaziny, pyridyloxy, pyridylsulfonyl, furanyl, phenoxy, thiophenoxy, in the definition of substituents for Het<sup>2</sup> and Het<sup>3</sup> are optionally substituted with up to three substituents independently selected from hydroxy, halo, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl and pyrazolyl in the definition of substituents for Het<sup>2</sup> and Het<sup>3</sup> are optionally substituted with up to two substituents independently selected from hydroxy, halo, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy optionally substituted with up to three fluoro; and R<sup>18</sup> and R<sup>19</sup> are each independently hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl; provided that when R<sup>3</sup> is NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, then A is SO<sub>2</sub>.

2. A compound of claim 1, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug, wherein A is SO<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each hydrogen; R<sup>3</sup> is Het<sup>1</sup> optionally substituted with up to a total of four substituents.

3. A compound of claim 2, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug, wherein Het<sup>1</sup> is 5H-furo-[3,2c]pyridin-4-one-2-yl, furano[2,3b]pyridin-2-yl, thieno[2,3b]pyridin-2-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, benzofuran-2-yl, benzothien-2-yl, imidazo[1,2a]pyridin-3-yl, pyrrol-1-yl, imidazol-1-yl, indazol-1-yl, tetrahydroquinol-1-yl or tetrahydroindol-1-yl, wherein said Het<sup>1</sup> is optionally independently substituted with up to a total of two substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, benzyl or phenyl; said benzyl and phenyl are each optionally independently substituted with up to three halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfenyl, trifluoromethyl or hydroxy.

94  
000/97

4. A compound of claim 3, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug, wherein Het<sup>1</sup> is indol-2-yl, benzofuran-2-yl, benzothiophen-2-yl, furano[2,3b]pyridin-2-yl, thieno[2,3b]pyridin-2-yl or imidazo[1,2a]pyridin-4-yl, wherein said Het<sup>1</sup> is optionally independently substituted with up to a total of two substituents each independently selected from fluoro, chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl or phenyl; said phenyl being optionally substituted with up to two substituents independently selected from fluoro, chloro and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl.

5. A compound of claim 4, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug, wherein Het<sup>1</sup> is benzofuran-2-yl optionally substituted with up to two substituents each independently selected from methyl, methoxy, chloro, fluoro, ethyl, 4-fluorophenyl, trifluoromethyl, isopropyl, phenyl and hydroxy.

6. A compound of claim 5, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug, wherein Het<sup>1</sup> is 5-chloro-benzofuran-2-yl, 5,7-dichloro-benzofuran-2-yl, benzofuran-2-yl, 5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-yl, 5-fluoro-3-methyl-benzofuran-2-yl, 3-methyl-5-trifluoromethyl-benzofuran-2-yl, 5-chloro-3-phenyl-benzofuran-2-yl, 3-phenyl-benzofuran-2-yl, 3-(4-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-yl, 5-chloro-benzofuran-2-yl and 3-ethyl-5-methyl-benzofuran-2-yl or 3-methyl-benzofuran-2-yl.

7. A compound of claim 5, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug, wherein Het<sup>1</sup> is 3-methylbenzofuran-2-yl, optionally substituted with up to one additional substituent each independently selected from methyl, methoxy, chloro, fluoro, ethyl, 4-fluorophenyl, trifluoromethyl, isopropyl, phenyl and hydroxy.

8. A compound of claim 7, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug, wherein said additional substituent is 5-chloro.

9. A compound of claim 5, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug, selected from 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one, 6-(5-fluoro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one and 6-(5-trifluoromethyl-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one.

95

0009/

10. A compound selected from 6-(indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-methoxy-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3,5-dimethyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5,7-dichloro-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-trifluoromethyl-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-isopropyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-fluoro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(6-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-hydroxy-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-hydroxy-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-methyl-benzothioephene-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-methyl-benzothioephene-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-benzothioephene-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-phenyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-[4-fluorophenyl]-benzofuran-2-methylsulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(thieno[2,3 b]pyridine -2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 2-(6-oxo-1,6-dihydro-pyridazine-3-sulfonyl)-5H-furo[3,2-c]pyridin-4-one; 6-(5-chloro-3-ethyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(imidazo[1,2a]pyridine-3-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(6-chloro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-methoxy-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(6-fluoro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5,6-methylenedioxy-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(7-chloro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-phenyl-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-chloro-indole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(N-benzylindole-5-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-methylsulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(indole-3-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(N-methylindole-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(pyrrole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(imidazole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(indole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-chloro-indole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-chloro-indazole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-methyl-indole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(tetrahydroquinoline-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(3-[4-fluorophenyl]-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one; 6-(imidazo[1,2a]pyridine-4-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one and 6-(2,3-tetrahydro-indole-1-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one.

96

000/9

11. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug, and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent.

12. A method for treating cardiac tissue ischemia in a mammal comprising  
5 administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A method for treating one or more diabetic complications in a mammal suffering from one or more diabetic complications comprising administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1, a prodrug thereof or a  
10 pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug.

14. 3-Methoxy-6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfinyl)-pyridazine, 3-methoxy-6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-pyridazine or 3-methoxy-6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfinyl)-pyridazine.

15. The sodium salt of 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one.

INHIBIDORES DE ALDOSA REDUCTASA  
DEL GRUPO DE LAS PIRIDAZINONAS

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de  
sulfonil-piridazinona, a composiciones farmacéuticas que  
comprenden esos compuestos y a métodos de utilización de  
tales compuestos y composiciones para inhibir la aldosa  
reductasa, hacer descender los niveles de sorbitol y, por  
10 tanto, disminuir los niveles de fructosa, y/o tratar o  
prevenir complicaciones diabéticas tales como neuropatía  
diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética,  
cardiomiopatía diabética, microangiopatía diabética y  
macroangiopatía diabética, en los mamíferos. Esta invención se  
15 refiere también a composiciones farmacéuticas y a kits que  
comprenden una combinación de un inhibidor de la aldosa  
reductasa (ARI) de Fórmula I de esta invención y un inhibidor  
de la sorbitol deshidrogenasa, y a métodos de utilización de  
tales composiciones o kits para tratar o prevenir las  
20 complicaciones diabéticas anteriores en los mamíferos. Esta  
invención se refiere también a otras combinaciones con los  
ARIs de Fórmula I, incluyendo combinaciones con inhibidores  
de NHE-1; agonistas de la adenosina; inhibidores de la  
glicógeno fosforilasa (GPIs); inhibidores selectivos de la  
25 reabsorción de serotonina (SSRIs); agonistas del ácido  
γ-aminobutírico (GABA); agentes antihipertensivos; inhibido-  
res de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa  
(vastatinas); inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5); y  
a compuestos que hacen disminuir la glucosa. Esta invención  
30 se refiere también a composiciones farmacéuticas y a kits que  
comprenden tales combinaciones y a métodos de utilización de  
tales composiciones y kits para tratar o prevenir las  
complicaciones diabéticas anteriores. Esta invención se  
refiere también a nuevos compuestos que son útiles como  
35 intermedios para preparar los compuestos de sulfonil-pirida-  
zinona de esta invención.

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

La enzima aldosa reductasa esta implicada en la regulaci3n de la reducci3n de aldosas tales como la glucosa y la galactosa, a sus polioles correspondientes, tales como el sorbitol y el galactitol. Los compuestos de sulfonil-piridazinona de F3rmula I de esta invenci3n, prof3rmacos de tales compuestos y sales farmac3uticamente aceptables de tales compuestos y prof3rmacos, son 3tiles como inhibidores de la aldosa reductasa para el tratamiento y prevenci3n de complicaciones diab3ticas de los seres humanos y otros mam3feros, asociadas con niveles de polioles aumentados en ciertos tejidos (tejido nervioso, renal, del cristalino y de la retina) de seres humanos y otros mam3feros afectados.

La publicaci3n de la patente francesa No. 2647676 describe derivados de piridazinona que tienen cadenas laterales de bencilo sustituido y cadenas laterales de benzotiazol, indicando que son inhibidores de la aldosa reductasa.

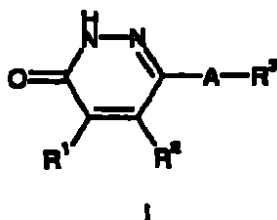
La patente de EE.UU. No. 4.251.528 describe diversos compuestos carboc3clicos arom3ticos del 3cido oxoftalazinil-ac3tico, indicando que poseen propiedades inhibidoras de la aldosa reductasa.

La patente de EE.UU. No. 4.939.140 cedida en com3n, describe compuestos heteroc3clicos del 3cido oxoftalazinil-ac3tico, 3tiles como inhibidores de la aldosa reductasa.

La patente de EE.UU. No. 4,996.204, cedida en com3n, describe compuestos del 3cido piridopiridazinona-ac3tico 3tiles como inhibidores de la aldosa reductasa.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invenci3n se refiere a compuestos de F3rmula I,



sus profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos, en la que:

- A es S, SO o SO<sub>2</sub>;  
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno o metilo;  
R<sup>3</sup> es Het<sup>1</sup>, -CHR<sup>4</sup>Het<sup>1</sup> ó NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;  
R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o Het<sup>2</sup>;  
R<sup>7</sup> es Het<sup>3</sup>;  
Het<sup>1</sup> es pirídilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, quinoxalilo, ftalazinilo, cinolínilo, naftiridinilo, pteridinilo, pirazinopirazinilo, pirazinopiridazinilo, pirimidopiridazinilo, pirimid pirimidilo, piridopirimidilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, tienopiridilo, imidazolopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, pirazolopiridilo, isoxazolopiridilo, isotiazolopiridilo, pirrolopirimidilo, furopirimidilo, tienopirimidilo, imidazolopirimidilo, oxazolopirimidilo, tiazolopirimidilo, pirazolopirimidilo, isoxazolopirimidilo, isotiazolopirimidilo, pirrolopirazinilo, furopirazinilo, tienopirazinilo, imidazolopirazinilo, oxazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, pirazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, isotiazolopirazinilo, pirrolopiridazinilo, furopiridazinilo, tienopiridazinilo, imidazolopiridazini-

lo, oxazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, pirazolopiridazinilo, isoxazolopiridazinilo o isotiazolopiridazinilo; Het<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con hasta un total de cuatro sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre halo, formilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alque-  
5 nil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxicarbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), C(OH)R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilamido, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilamido, fenilcarbonilamido, bencilo, fenilo, naftilo, imidazolilo, piridilo, triazolilo, bencimidazolilo,  
10 oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, piridiloxi, piridilsulfonilo, furanilo, fenoxi, tiofenoxi, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfenilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo, cicloalquil-  
15 lo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes fluoro, o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro; dichos bencilo, fenilo, naftilo, imidazolilo, piridilo, triazolilo, bencimidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo,  
20 lilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, piridiloxi, piridilsulfonilo, furanilo, fenoxi, tiofenoxi, en la definición de sustituyentes para Het<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, hidroxilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfenilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente  
30 sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro; dichos imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo y pirazolilo en la definición de sustituyentes para Het<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-fenilo opcionalmente sustituido en la parte de

fenilo con un Cl, Br, OMe, Me o SO<sub>2</sub>-fenilo en el que dicho SO<sub>2</sub>-fenilo está opcionalmente sustituido en la parte de fenilo con un Cl, Br, OMe, Me, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro, o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes fluoro;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

Het<sup>2</sup> y Het<sup>3</sup> son, cada uno independientemente, imidazilo, piridilo, triazolilo, bencimidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, piridiloxi, piridilsulfonilo, furanilo, fenoxi y tiofenoxi;

Het<sup>2</sup> y Het<sup>3</sup> están, cada uno independientemente, opcionalmente sustituido con hasta un total de cuatro sustituyentes seleccionados independientemente cada uno de ellos entre halo, formilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alquilenil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxicarbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), C(OH)R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilamido, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilamido, fenilcarbonilamido, fenilo, naftilo, imidazolilo, piridil, triazolilo, bencimidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, piridiloxi, piridilsulfonilo, furanilo, fenoxi, tiofenoxi, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfenilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes fluoro o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro; dichos fenilo, naftilo, imidazolilo, piridilo, triazolilo, bencimidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, piridiloxi, piridilsulfonilo, furanilo, fenoxi, tiofenoxi, en la definición de sustituyentes para Het<sup>2</sup> y Het<sup>3</sup> están opcionalmente

201  
00406

sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxí, halo, hidroxí-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro; dichos imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo y pirazolilo en la definición de sustituyentes para Het<sup>2</sup> y Het<sup>3</sup> están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxí, halo, hidroxí-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes fluoro; y R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), con tal que cuando R<sup>3</sup> es NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, entonces A es SO<sub>2</sub>.

Un grupo preferido de compuestos, designado Grupo A, son aquellos compuestos de Fórmula I, sus profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos, en los que A es SO<sub>2</sub>: R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno hidrógeno; R<sup>3</sup> es Het<sup>1</sup> opcionalmente sustituido con hasta un total de cuatro sustituyentes.

Un grupo preferido de compuestos dentro del Grupo A, designado Grupo B, son esos compuestos, sus profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos, en los que Het<sup>1</sup> es 5H-furo-[3,2c]piridin-4-ona-2-ilo, furano[2,3b]piridin-2-ilo, tieno[2,3b]piridin-2-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzotien-2-ilo, imidazo[1,2a]piridin-3-ilo, pirrol-1-ilo, imidazol-1-ilo, indazol-1-ilo, tetrahidroquinol-1-ilo o tetrahidroindol-1-ilo, en los que dicho Het<sup>1</sup> está, opcionalmente, independientemente sustituido con hasta un total de dos sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, entre fluoro, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxí, bencilo o fenilo; dichos bencilo y fenilo están cada uno, opcionalmente, independientemente sustituido con hasta tres sustituyentes halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

103  
00107

alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfenilo, trifluorometilo o hidroxilo.

Un grupo preferido de compuestos dentro del Grupo B, designado Grupo C, son aquellos compuestos, sus profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos, en los que Het<sup>1</sup> es indol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, benzotiofen-2-ilo, furano[2,3b]piridin-2-ilo, tieno[2,3b]piridin-2-ilo o imidazo[1,2a]piridin-4-ilo, en el que dicho Het<sup>1</sup> está, opcionalmente, independientemente sustituido con hasta un total de dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo y fenilo; estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Un grupo preferido de compuestos dentro del Grupo C, designado Grupo D, son aquellos compuestos, sus profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos, en los que Het<sup>1</sup> es indol-2-ilo o indol-3-ilo, estando, opcionalmente, dichos indol-2-ilo o indol-3-ilo independientemente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre fluoro, cloro y metilo.

Un compuesto preferido dentro del Grupo D, es el compuesto en el que Het<sup>1</sup> es 5-cloroindol-2-ilo, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco.

Otro compuesto preferido dentro del Grupo D, es el compuesto en el que Het<sup>1</sup> es 5-fluoroindol-2-ilo, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco.

Otro compuesto preferido dentro del Grupo D, es el compuesto en el que Het<sup>1</sup> es indol-2-ilo sin sustituir, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco.

Otro compuesto preferido dentro del Grupo D, es el

00108 104

compuestos en el que Het<sup>1</sup> es indol-3-ilo sin sustituir, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuesto o profármaco.

Otro grupo de compuesto preferidos dentro del Grup C, designado Grupo E, son aquellos compuestos, sus profármac s y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuest s y dichos profármacos, en los que Het<sup>1</sup> es benzofuran-2-il opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, entre metilo, metoxi, cloro, fluoro, etilo, 4-fluorofenilo, trifluorometilo, isopropilo, fenilo e hidroxí.

Un grupo de compuestos preferidos dentro del Grupo E, son aquellos compuestos, sus profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos, en los que Het<sup>1</sup> es 5-clorobenzofuran-2-ilo, 5,7-diclorobenzofuran-2-ilo, benzofuran-2-ilo, 5-cloro-3-metilbenzofuran-2-ilo, 5-fluoro-3-metilbenzofuran-2-ilo, 3-metil-5-trifluorometilbenzofuran-2-ilo, 5-cloro-3-fenilbenzofuran-2-ilo, 3-fenilbenzofuran-2-ilo, 3-(4-fluorofenil)benzofuran-2-ilo, 5-clorobenzofuran-2-ilo y 3-etil-5-metilbenzofuran-2-ilo ó 3-metilbenzofuran-2-ilo.

Otro grupo de compuestos preferidos dentro del Grupo E, designados Grupo F, son aquellos compuestos, sus profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuest s y dichos profármacos, en los que Het<sup>1</sup> es 3-metilbenzofuran-2-ilo, opcionalmente sustituido con hasta un sustituyente adicional seleccionado independientemente, entre metilo, metoxi, cloro, fluoro, etilo, 4-fluorofenilo, trifluorometilo, isopropilo, fenilo e hidroxí.

Un compuesto preferido dentro del Grupo F, es el compuesto en el que dicho sustituyente adicional es 5-cloro, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco. La sal potásica de este compuesto es particularmente preferida.

Otro compuesto preferido dentro del Grupo F, es el compuestos en el que dicho sustituyente adicional es

00109 105

5-fluoro, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco.

Otro compuesto preferido dentro del Grupo F, es el compuesto en el que dicho sustituyente adicional es

- 5 5-trifluorometilo, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco.

Otro grupo de compuestos preferidos dentro del Grupo C, designado Grupo G, son aquellos compuestos, sus profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y  
10 dichos profármacos, en los que Het<sup>1</sup> es benzotien-2-ilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, entre metilo y cloro.

Un compuesto preferido dentro del Grupo G, es el compuesto en el que Het<sup>1</sup> es benzotien-2-ilo, uno de sus  
15 profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco.

Otro compuesto preferido dentro del Grupo G, es el compuesto en el que Het<sup>1</sup> es 5-cloro-3-metilbenzotien-2-ilo, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de  
20 dicho compuesto o profármaco.

Otro grupo preferido de compuestos de Fórmula I son aquellos compuestos, sus profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos, en los que A es SO<sub>2</sub> y R<sup>3</sup> es CHR<sup>4</sup>Het<sup>1</sup>, estando dicho Het<sup>1</sup> opcio-  
25 nalmente sustituido con hasta un total de cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, entre halo, formilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxicarb nilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), C(OH)R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilamido, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilamido, fenilcarbonilamido,  
30 bencilo, fenilo, naftilo, imidazolilo, piridilo, triaz lilo, bencimidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, piridiloxi, piridilsulfonilo, furanilo,  
35 fenoxi, tiofenoxi, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfenilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente

sustituido con hasta tres sustituyentes fluoro, o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro; dichos bencilo, fenilo, naftilo, imidazolilo, piridilo, triazolilo, bencimidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, piridiloxi, piridilsulfonilo, furanilo, fenoxi, tiofenoxi, en la definición de sustituyentes para Het<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, hidroxilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfenilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro; dichos imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo y pirazolilo en la definición de sustituyentes para Het<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-fenilo opcionalmente sustituido en la parte de fenilo con un Cl, Br, OMe, Me o SO<sub>2</sub>-fenilo en el que dicho SO<sub>2</sub>-fenilo está opcionalmente sustituido en la parte de fenilo con un Cl, Br, OMe, Me, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro, o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes fluoro; R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

La invención se refiere también a compuestos de Fórmula I, sus profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos, en los que:

A es SO<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están seleccionados, cada uno independientemente, entre hidrógeno y metilo;

R<sup>3</sup> es Het<sup>1</sup>;

001/h1 107

Het<sup>1</sup> es indol-2-ilo, indol-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, benzotien-2-ilo, benzotien-3-ilo, imidazo[1,2a]piridinilo, pirrolilo, imidazolilo, indazolilo, tetrahydroquinolilo o tetrahydroindolilo, en los que dicho  
5 Het<sup>1</sup> está, opcionalmente, independientemente sustituido con hasta un total de dos sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, entre cloro, metilo, bencilo, metoxi, fluoro, 4-fluorofenilo, isopropilo, fenilo, trifluorometilo, etilo e hidroxil.

10 Esta invención se refiere también a compuestos de Fórmula I, sus profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos, en los que:

A es SO<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan, cada uno independientemente,  
15 entre hidrógeno y metilo;

R<sup>3</sup> Het<sup>1</sup>;

Het<sup>1</sup> es indol-2-ilo o indol-3-ilo, estando opcionalmente dichos indol-2-ilo o indol-3-ilo, sustituidos independientemente con hasta dos sustituyentes seleccionados independien-  
20 temente cada uno entre metilo, metoxi y cloro.

Esta invención se refiere también a compuestos de Fórmula I, sus profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos, en los que:

A es SO<sub>2</sub>;

25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan, cada uno independientemente, entre hidrógeno y metilo;

R<sup>3</sup> es Het<sup>1</sup>;

Het<sup>1</sup> es benzofuran-2-ilo, estando opcionalmente dicho benzofuran-2-ilo sustituido independientemente con hasta dos  
30 sustituyentes seleccionados independientemente cada uno entre metilo, metoxi, cloro, fluoro, etilo, 4-fluorofenilo, trifluorometilo, isopropilo, fenilo e hidroxil.

Esta invención se refiere también a compuestos seleccionados entre 6-(indol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-  
35 (benzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-metoxi-

001/2 108

benzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3,5-dimetil-  
benzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5,7-dicloro-  
benzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-clorobenzo-  
furano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3-metilbenzofura-  
5 no-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-trifluorometil-3-me-  
tilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-clor -3-  
isopropilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona;  
6-(5-fluoro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-  
ona; 6-(6-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-  
10 3-ona; 6-(3-hidroxibenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-  
ona; 6-(5-cloro-3-hidroxibenzofurano-2-sulfonil)-2H-pirida-  
zin-3-ona; 6-(5-cloro-3-metilbenzotiofeno-2-sulfonil)-2H-  
piridazin-3-ona; 6-(5-metilbenzotiofeno-2-sulfonil)-2H-  
piridazin-3-ona; 6-benzotiofeno-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-  
15 ona; 6-(3-fenilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-  
(3-[4-fluorofenil]benzofurano-2-metilsulfonil)-2H-piridazin-  
3-ona; 6-(tieno[2,3b]piridina-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-  
ona; 2-(6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-sulfonil)-5H-fur [3,2-  
c]piridin-4-ona; 6-(5-cloro-3-etilbenzofurano-2-sulfonil)-  
20 2H-piridazin-3-ona; 6-(imidazo[1.2a]piridina-3-sulfonil)-2H-  
piridazin-3-ona; 6-(6-cloroindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-  
ona; 6-(5-metoxiindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-  
cloroindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(6-fluoroindol-  
2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5,6-metilendioxiindol-2-  
25 sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(7-cloroindol-2-sulfonil)-  
2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloro-3-fenil-2-sulfonil)-2H-piri-  
dazin-3-ona; 6-(3-cloroindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3- na;  
6-(N-bencilindol-5-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cl -  
ro-3-metilbenzofurano-2-metilsulfonil)-2H-piridazin-3-ona;  
30 6-(indol-3-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(N-metilind 1-2-  
sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(pirrol-1-sulfonil)-2H-pi-  
ridazin-3-ona; 6-(imidazol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona;  
6-(indol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3-cloroindol-1-  
sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3-cloroindazol-1-sulfonil)-  
35 2H-piridazin-3-ona; 6-(3-metilindol-1-sulfonil)-2H-pirida-  
zin-3-ona; 6-(tetrahydroquinolina-1-sulfonil)-2H-piridazin-

109 001/3

3-ona; 6-(3-[4-fluorofenil]benzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(imidazol[1,2a]piridina-4-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona y 6-(2,3-tetrahidroindol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.

5        Un grupo preferido de compuestos del párrafo anterior son 6-(indol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(benzofuran - 2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5,7-diclorobenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-clorobenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-  
10 2H-piridazin-3-ona; 6-(5-trifluorometil-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-fluoro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3-hidroxibenz furano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloro-3-metil-  
15 benzotiofeno-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-benzotiofeno-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3-[4-fluorofenil]benzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(tieno[2,3b]piridina-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloro-3-etilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloroindol-2-sulfo-  
20 nil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloro-3-fenil-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-metilsulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(indol-3-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(furano[2,3b]piridina-2-sulfonil)-2H-piridin-3-ona; 6-(5-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona;  
25 y 6-(imidazo[1,2a]piridina-4-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.

Un grupo preferido de compuestos del párrafo anterior son 6-(benzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5,7-diclorobenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-clorobenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3-metil-  
30 benzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-trifluorometil-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-fluoro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloro-3-metilbenzotiofeno-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-  
35 piridazin-3-ona; 6-benzotiofeno-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3-[4-fluorofenil]benzofurano-2-sulfonil)-2H-pirida-

zin-3-ona; 6-(5-cloro-3-etilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloro-3-fenil-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; y 6-(5-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.

5 Un grupo preferido de compuestos del párrafo anterior son 6-(5-trifluorometil-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona y 6-(5-fluoro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.

10 Otro grupo preferido de compuestos de Fórmula I incluye 6-(indol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona, 6-(5-cloroindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona, 6-(indol-3-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona, 6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona, 6-(5-fluoro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona, 6-(5-trifluorometil-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona, 6-(5-cloro-3-metilbenzotiofeno-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona y 6-(benzotiofeno-3-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.

20 Esta invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco. Se prefiere que dichas composiciones farmacéuticas comprendan adicionalmente un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 Esta invención se refiere también a métodos para tratar la isquemia del tejido cardíaco en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, uno de sus profármacos o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Esta invención se refiere  
30 también a métodos para tratar la isquemia del tejido cardíaco en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En estos métodos dicho mamífero puede estar  
35 aquejado de isquemia del tejido cardíaco o puede estar en riesgo de sufrir isquemia del tejido cardíaco. Por ejemplo, un mamífero en riesgo puede estar esperando o experimentando

111  
001/5

cirugía cardíaca, cardiovascular u otra clase de cirugía mayor.

Esta invención se refiere también a métodos de inhibición de la aldosa reductasa en un mamífero necesitado de inhibición de la aldosa reductasa, que comprende administrar una cantidad de inhibición de la aldosa reductasa, de un compuesto de Fórmula I. Esta invención se refiere también a métodos de inhibición de la aldosa reductasa en un mamífero necesitado de inhibición de la aldosa reductasa, que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención se refiere también a métodos de tratamiento de una o más complicaciones diabéticas en un mamífero aquejado de una o más complicaciones diabéticas, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco. Las complicaciones diabéticas que pueden ser tratadas mediante los métodos de esta invención incluyen, aun cuando no se limitan a ellas, neuropatía diabética, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, retinopatía diabética, cataratas, úlceras del pie, macroangiopatía diabética y microangiopatía diabética. Esta invención se refiere también a métodos de tratamiento de una o más complicaciones diabéticas en un mamífero aquejado de una o más complicaciones diabéticas, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición farmacéutica según se expone en esta memoria.

Esta invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de un primer compuesto y un segundo compuesto, en las que dicho primer compuesto es un compuesto de Fórmula I, un profármaco de dicho primer compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho primer compuesto o de dicho profármaco de dicho primer compuesto y dicho segundo compuesto es un inhibidor de

112  
001/6

NHE-1, un agonista de la adenosina, un inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa (SDI), un inhibidor de la glicógeno fosforilasa (GPI), un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina (SSRI), un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (una vastatina), un agente antidiabético de tiazolidinadiona (una glitazona), un agonista del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina-II (A-II) o un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5), un profármaco de dicho segundo compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho segundo compuesto o de dicho profármaco de dicho segundo compuesto. Los segundos compuestos particularmente preferidos para usar en esta invención incluyen, aun cuando no se limitan a ellos, atorvastatina, sildenafil, sertralina, pregabalina, gabapentina, fluoxetina, cerivastatina, pravastatina, mevastatina, lovastatina, simvastatina, pioglitazona, rosiglitazona, benzapril y captopril, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos segundos compuestos.

Esta invención se refiere también a métodos de tratamiento de una o más complicaciones diabéticas en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero necesitado de tal tratamiento, una composición farmacéutica según se expone en este párrafo.

Esta invención se refiere también a un método de tratamiento de una o más complicaciones diabéticas en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero necesitado de tal tratamiento, una combinación de un primer compuesto y un segundo compuesto, en la que dicho primer compuesto es un compuesto según la reivindicación 1, uno de sus profármacos o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y dicho segundo compuesto es un inhibidor de NHE-1, un agonista de la adenosina, un inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa (SDI), un inhibidor de la glicógeno fosforilasa (GPI), un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina (SSRI), un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (una

113  
001/7

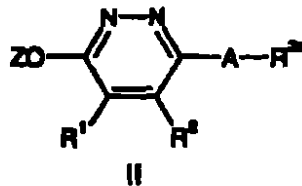
vastatina), un agente antidiabético de tiazolidinadiona (una glitazona), un agonista del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina-II  
5 (A-II) o un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5), un profármaco de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho segundo compuesto o de dicho profármaco.

Esta invención se refiere también a kits que comprenden:  
10 a) una primera forma farmacéutica unitaria que comprende un compuesto de Fórmula I, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de Fórmula I o dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;  
15 b) una segunda forma farmacéutica unitaria que comprende:  
un inhibidor de NHE-1;  
un agonista de la adenosina;  
un inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa;  
20 un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina;  
una vastatina;  
un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina;  
un agente antidiabético de tiazolidinadiona;  
25 un inhibidor de la glicógeno fosforilasa;  
un antagonista del receptor de la angiotensina II ;  
un agonista del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA); y  
un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5;  
un profármaco de dichos inhibidor de sorbitol deshidro-  
30 genasa, inhibidor selectivo de la reabsorción de serot nina, vastatina, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, agente antidiabético de tiazolidinadiona, inhibidor de la glicógeno fosforilasa, inhibidor de la reabsorción de la angiotensina II, agonista del ácido  
35  $\gamma$ -aminobutírico o inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y

c) un recipiente.

5 Esta invención se refiere también a compuestos intermedios de Fórmula II,



en la que:

A es S, SO o SO<sub>2</sub>;

10 Z es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o bencilo, estando dichos bencilo o fenilo opcionalmente sustituidos con uno dos sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, entre cloro y metilo;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, cada uno independientemente, hidrógen o metilo;

15 R<sup>3a</sup> es Het<sup>1</sup>, -CHR<sup>4</sup>Het<sup>1</sup>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

Het<sup>1</sup> es piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, quinoxalilo, ftalazinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, pirazinopirazinilo, 20 pirazinopiridazinilo, pirimidopiridazinilo, pirimid pirimidilo, piridopirimidilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triaz lilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, benzofurano, 25 nilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolil , pirrolopiridilo, furopiridilo, tienopiridilo, imidazolopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, pirazolopiridilo, isoxazolopiridilo, isotiazolopiridilo, pirrolopirimidilo, 30 furopirimidilo, tienopirimidilo, imidazolopirimidilo,

115

oxazolopirimidilo, tiazolopirimidilo, pirazolopirimidilo, isoxazolopirimidilo, isotiazolopirimidilo, pirrolopirazinilo, furopirazinilo, tienopirazinilo, imidazolopirazinilo, oxazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, pirazolopirazinil ,

5 isoxazolopirazinilo, isotiazolopirazinilo, pirrolopiridazinilo, furopiridazinilo, tienopiridazinilo, imidazolopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, pirazolopiridazinilo, isoxazolopiridazinilo o isotiazolopiridazinilo; Het<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con hasta un total de cuatro

10 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre halo, formilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alqueni-  
l(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxicarbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
C(OH)R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilamido, cicloalquil(C<sub>3</sub>-  
C<sub>7</sub>)carbonilamido, fenilcarbonilamido, bencilo, fenilo,

15 naftilo, imidazolilo, piridilo, triazolilo, bencimidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, piridiloxi, piridilsulfonilo, furanilo, fenoxi, tiofen xi,

20 alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfenilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes fluoro, o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro; dichos bencilo, fenilo, naftilo, imidazolilo, piridilo, triazolilo,

25 bencimidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, piridiloxi, piridilsulfonilo, furanilo, fenoxi, tiofenoxi, en la definición de sustituyentes para

30 Het<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, halo, hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfenilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro y

35 alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco

116  
001/p.

sustituyentes fluoro; dichos imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo y pirazolilo en la definición de sustituyentes para Het<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-fenilo opcionalmente sustituido en la parte de fenilo con un sustituyente Cl, Br, OMe, Me SO<sub>2</sub>-fenilo en el que dicho SO<sub>2</sub>-fenilo está opcionalmente sustituido en la parte de fenilo con un Cl, Br, OMe, Me, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro, o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes fluoro; R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

15 Un grupo preferido de compuestos de Fórmula II, designado Grupo AA, son aquellos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que A es S, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno H, R<sup>3a</sup> es Het<sup>1</sup> y Z es metilo.

Un grupo preferido de compuestos del Grupo AA, designado Grupo BB, son aquellos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que Het<sup>1</sup> es 5H-furo-[3,2c]piridin-4-ona-2-ilo, furano[2,3b]piridin-2-ilo, tieno[2,3b]piridin-2-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzotien-2-ilo, imidazo[1,2a]piridin-3-ilo, pirrol-1-ilo, imidazol-1-ilo, indazol-1-ilo, tetrahidroquinol-1-ilo o tetrahidroindol-1-ilo, en los que Het<sup>1</sup>, opcionalmente, está independientemente sustituido con hasta un total de dos sustituyentes seleccionados, independientemente cada uno, entre fluoro, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, bencilo y fenilo, estando, opcionalmente, cada uno sustituido independientemente con hasta tres sustituyentes halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfenilo, trifluorometilo o hidroxilo.

35 Un grupo preferido de compuestos del Grupo BB, designado Grupo CC, son aquellos compuestos y sus sales farmacéuticamente

00121 117

mente aceptables, en los que Het<sup>1</sup> es indol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, en los que dicho Het<sup>1</sup>, opcionalmente, está independientemente sustituido con hasta un total de dos sustituyentes seleccionados, independientemente cada uno, entre fluoro, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxí, bencilo y fenilo, estando dichos bencilo y fenilo, opcionalmente, cada uno de ellos sustituido independientemente con hasta tres sustituyentes halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfenilo, trifluorometilo o hidroxí.

Un compuesto preferido del Grupo CC es el compuesto en el que Het<sup>1</sup> es 5-cloro-3-metilbenzofuran-2-ilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro grupo preferido de compuestos de Fórmula II, designado Grupo DD, son aquellos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables en los que A es SO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> s n cada uno H, R<sup>3a</sup> es Het<sup>1</sup> y Z es metilo.

Un grupo preferido de compuestos del Grupo DD, designado Grupo EE, son aquellos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que Het<sup>1</sup> es 5H-furo-[3,2c]piridin-4-ona-2-ilo, furano[2,3b]piridin-2-ilo, tieno[2,3b]piridin-2-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzotien-2-ilo, imidazol[1,2a]piridin-3-ilo, pirrol-1-ilo, imidazol-1-ilo, indazol-1-ilo, tetrahidroquinol-1-ilo o tetrahidroind 1-ilo, en los que dicho Het<sup>1</sup> está, opcionalmente, independientemente sustituido con hasta un total de dos sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, entre fluoro, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxí, bencilo y fenilo; estando dichos bencilo y fenilo, opcionalmente, cada uno independientemente sustituido con hasta tres sustituyentes halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfenilo, trifluorometilo o hidroxí.

Un grupo preferido de compuestos del Grupo EE, designado Grupo FF, son aquellos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que Het<sup>1</sup> es indol-2-ilo, benzofuran-

2-ilo o benzotien-2-ilo, en los que dicho Het<sup>1</sup> está, opcionalmente, independientemente sustituido con hasta un t tal de dos sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, entre fluoro, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 5 trifluorometilo, hidroxí, bencilo o fenilo; estando dichos bencilo y fenilo, opcionalmente, cada uno independientemente sustituido con hasta tres sustituyentes halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfenilo, trifluorometilo o hidroxí.

10 Un compuesto preferido del Grupo FF es el compuesto en el que Het<sup>1</sup> es 5-cloro-3-metilbenzofuran-2-ilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro grupo preferido de compuestos de Fórmula II, designado Grupo GG, son aquellos compuestos y sus sales  
 15 farmacéuticamente aceptables, en los que A es SO, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno H, R<sup>3a</sup> es Het<sup>1</sup> y Z es metilo.

Un grupo preferido de compuestos dentro del Grupo GG, designado Grupo HH, son aquellos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables en los que Het<sup>1</sup> es 5H-furo-  
 20 [3,2c]-piridin-4-ona-2-ilo, furano[2,3b]piridin-2-ilo, tieno[2,3b]piridin-2-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzotien-2-ilo, imidazo[1,2a]piridin-3-íl, pirrol-1-ilo, imidazol-1-ilo, indazol-1-ilo, tetrahydroquinol-1-ilo o tetrahydroindol-1-ilo, en los que dicho Het<sup>1</sup>  
 25 está, opcionalmente, independientemente sustituido con hasta un total de dos sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, entre fluoro, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxí, bencilo y fenilo, estando dichos bencilo y fenilo, opcionalmente, cada  
 30 uno independientemente sustituido con hasta tres sustituyentes halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfenilo, trifluorometilo o hidroxí.

Un grupo preferido de compuestos dentro del Grupo HH, designado Grupo II, son aquellos compuestos y sus sales  
 35 farmacéuticamente aceptables en los que Het<sup>1</sup> es indol-2-ilo,

benzofuran-2-ilo o benzotien-2-ilo, en los que dich Het<sup>1</sup> está, opcionalmente, independientemente sustituido con hasta un total de dos sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, entre fluoro, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxí, bencilo fenilo; estando dichos bencilo y fenilo, opcionalmente, cada uno independientemente sustituido con hasta tres sustituyentes halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfenilo, trifluorometilo o hidroxí.

Un compuesto preferido dentro del Grupo II es el compuesto en el que Het<sup>1</sup> es 5-cloro-3-metilbenzofuran-2-ilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro grupo preferido de compuestos de Fórmula I, designado Grupo JJ, son aquellos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables en los que A es SO, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno H y R<sup>3</sup> es Het<sup>1</sup>.

Un grupo preferido de compuestos del Grupo JJ, designado Grupo KK, son aquellos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables en los que A es S y Het<sup>1</sup> es 5H-furo-[3,2c]-piridin-4-ona-2-ilo, furano[2,3b]piridin-2-ilo, tieno[2,3b]piridin-2-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzotien-2-ilo, imidazo[1,2a]piridin-3-ilo, pirrol-1-ilo, imidazol-1-ilo, indazol-1-ilo, tetrahidroquinol-1-ilo o tetrahidroindol-1-ilo, en los que dicho Het<sup>1</sup> está, opcionalmente, independientemente sustituido con hasta un total de dos sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, entre fluoro, cloro, bromo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxí, bencil fenilo, estando dichos bencilo y fenilo, opcionalmente, cada uno independientemente sustituido con hasta tres sustituyentes halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfenilo, trifluorometilo o hidroxí.

Un grupo preferido de compuestos del Grupo KK, designado Grupo LL, son aquellos compuestos y sus sales farmacéutica-

120 001/4

mente aceptables en los que Het<sup>1</sup> es indol-2-ilo, benzofuran-2-ilo o benzotien-2-ilo, en los que dicho Het<sup>1</sup> está, opcionalmente, independientemente sustituido con hasta un total de dos sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, entre fluoro, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxil, bencilo o fenilo; estando dichos bencilo y fenilo, opcionalmente, cada uno independientemente sustituido con hasta tres sustituyentes halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinil, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfenilo, trifluorometilo o hidroxil.

Un compuesto preferido del Grupo LL es el compuesto en el que Het<sup>1</sup> es 5-cloro-3-metilbenzofuran-2-ilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro grupo de compuestos preferidos dentro del Grupo JJ, designado Grupo MM, son aquellos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables en los que A es SO y Het<sup>1</sup> es 5H-furo-[3,2c]piridin-4-ona-2-ilo, furano[2,3b]piridin-2-ilo, tieno[2,3b]piridin-2-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzotien-2-ilo, imidazo[1,2a]piridin-3-ilo, pirrol-1-ilo, imidazol-1-ilo, indazol-1-ilo, tetrahidroquinol-1-ilo o tetrahidroindol-1-ilo, en los que dicho Het<sup>1</sup> está, opcionalmente, independientemente sustituido con hasta un total de dos sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, entre fluoro, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxil, bencilo o fenilo, estando dichos bencilo y fenilo, opcionalmente, cada uno independientemente, sustituido con hasta tres sustituyentes halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfenilo, trifluorometilo o hidroxil.

Un grupo de compuestos preferidos dentro del Grupo MM, designado Grupo NN, son aquellos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables en los que Het<sup>1</sup> es indol-2-il, benzofuran-2-ilo o benzotien-2-ilo, en los que dicho Het<sup>1</sup> está, opcionalmente, independientemente sustituido con hasta un total de dos sustituyentes seleccionados, cada uno

121 00/25

independientemente, entre fluoro, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, bencilo o fenilo; estando dichos bencilo y fenilo, opcionalmente, sustituido, cada uno independientemente, con hasta tres  
5 sustituyentes halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfenilo, trifluorometilo o hidroxilo.

Un compuesto preferido dentro del Grupo NN es el compuesto en el que Het<sup>1</sup> es 5-cloro-3-metilbenzofuran-2-ilo  
10 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los intermedios particularmente preferidos para usar en la síntesis de algunos de los compuestos de Fórmula I de esta invención incluyen, aun cuando no se limitan a ellos, 6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfenil)-2H-piridazin-3-ona,  
15 3-metoxi-6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)piridazina; 3-metoxi-6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfenil)piridazina; 3-metoxi-6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfinil)piridazina, y 6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfinil)-2H-piridazin-3-ona.

20 Otro intermedio preferido es el 5-cloro-2-mercapto-3-metilbenzofurano.

La invención, materia de esta memoria, incluye también compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los citados en la Fórmula I y en la Fórmula II, excepto por el  
25 hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que posee una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados a compuestos de la invención incluyen isótopos de  
30 hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F y <sup>36</sup>Cl, respectivamente. Los compuestos de Fórmula I y Fórmula II de la presente invención, sus fármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos  
35 compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos antes citados y/u otros isótopos de otros átomos, están

122  
00/26

dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos de la presente invención isotópicamente marcados, por ejemplo aquellos en los que están incorporados isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de fármacos y/o  
5 ensayos de distribución en tejidos sustrato. Los isótopos tritiados, es decir, con  $^3\text{H}$ , y de carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y aptitud de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ ,  
10 puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida in vivo aumentada o requisitos de dosificación disminuidos y, por tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos, isotópicamente marcados, de  
15 Fórmula I y de Fórmula II de esta invención, y sus profármacos pueden prepararse, en general, llevando a cabo los procedimientos operatorios descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones que figuran más adelante, sustituyendo un reactivo sin marcar isotópicamente por un  
20 reactivo marcado isotópicamente, de fácil adquisición.

El término "reducción" se entiende que incluye la prevención parcial o la prevención que, aun cuando mayor que la que resultaría de no tomar compuesto o de tomar un placebo, es menor que el 100% de adición a una prevención  
25 sustancialmente total.

El término "tratar", "trato" o "tratamiento", tal como se emplean en esta memoria, incluye el tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el  
30 vehículo, diluyente, excipientes y/o sal han de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, y no perjudiciales para el receptor de la misma.

El término "profármaco" hace referencia a un compuesto que es un precursor de un fármaco, que después de administrar, libera el fármaco in vivo por medio de algún proceso  
35 químico o fisiológico (por ejemplo, un profármaco que al ser

123  
00127

llevado al pH fisiológico o mediante la acción de una enzima, se convierte en la forma medicamentosa deseada).

Por "alquilenos" se entiende un hidrocarburo saturado (de cadena lineal o ramificada) en el que un átomo de hidrógeno ha sido separado de cada uno de los carbonos terminales. Son ejemplos de tales grupos (suponiendo que la longitud designada encierra al ejemplo particular) metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno.

Por "sulfenilo" se entiende S, por "sulfinil" se entiende SO y por "sulfonilo" se entiende SO<sub>2</sub>.

Por "halo" se entiende cloro, bromo, yodo o fluor.

Por "alquilo" se entiende un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada o un hidrocarburo saturado ramificado. Son ejemplos de tales grupos alquilo (suponiendo que la longitud designada incluya el ejemplo particular) metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, hexilo, isohexilo, heptilo y octilo.

Por "alcoxi" se entiende un alquilo saturado de cadena lineal o un alquilo saturado ramificado enlazado por medio de un oxígeno. Son ejemplos de tales grupos alcoxi (suponiendo que la longitud designada incluya el ejemplo particular) metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, pentoxi terciario, hexoxi, isohexoxi, heptoxi y octoxi.

Por "arilo" se entiende un anillo aromático que contiene carbono. Ejemplos de tales grupos arilo incluyen fenilo y naftilo.

Ha de entenderse que si un resto carbocíclico o heterocíclico puede unirse o fijarse de otro modo a un sustrato designado a través de átomos del anillo que difieren sin denotar un punto de fijación específico, entonces se entienden todos los puntos posibles, tanto si es a través de un átomo de carbono o, por ejemplo, un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, el término "piridilo" significa

2-, 3- ó 4-piridilo, el término "tienilo" significa 2-, ó 3-tienilo, y así sucesivamente.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye tanto sales de adición de ácido farmacéuticamente  
5 aceptables como sales catiónicas farmacéuticamente aceptables, cuando es apropiado. La expresión "sales catiónicas farmacéuticamente aceptables" se entiende que incluye, aun cuando no se limita a ellas, sales tales como las sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), sales de  
10 metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de aluminio, sales de amonio, y sales con aminas orgánicas tales como benzatina (N,N'-dibenciletilendiamina), colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), benetamina (N-bencilfenetilamina), dietilamina,  
15 piperazina, trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propan - diol) y procaína. La expresión "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" se entiende que incluye, aun cuando no se limita a ellas, sales tales como las sales hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato, hidrogenosulfato,  
20 fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, acetato, succinato, citrato, metanosulfonato (mesilato) y p-toluen - sulfonato (tosilato). Una sal particularmente preferida es la sal de sodio.

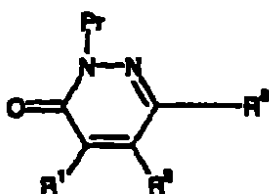
Las sales catiónicas de los compuestos de esta inven-  
25 ción, farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar la forma de ácido libre de dichos compuestos con una base apropiada, habitualmente un equivalente, en un co-disolvente. Las bases típicas son el hidróxido de sodio, el metóxido de sodio, el etóxido de  
30 sodio, el hidruro de sodio, el metóxido de potasio, el carbonato de potasio, el carbonato de sodio, el hidróxido de magnesio, el hidróxido de calcio, la benzatina, la colina, la dietanolamina, la piperazina y la trometamina. La sal se aísla por concentración a sequedad o por adición de un no  
35 disolvente. En muchos casos, las sales se preparan preferiblemente mezclando una solución del ácido con una solución de

00125  
129

una sal diferente del catión (etilhexanonato de sodio o potasio, oleato de magnesio), y empleando un disolvente (por ejemplo, acetato de etilo) desde la que precipita la sal catiónica deseada, o, de otro modo, puede aislarse por  
5 concentración y/o adición de un no disolvente. Las sales pueden purificarse adicionalmente por cristalización en disolventes alcohólicos de  $C_1-C_6$  tales como metanol, etanol o isopropanol, o en disolventes cetónicos tales como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona.

10 Las sales de adición de ácido de los compuestos de esta invención pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar la forma de base libre de dichos compuestos con el ácido apropiado. Cuando la sal es de un ácido monobásico (por ejemplo, el hidrocloruro, el hidrobromuro, el p-toluenosulfonato o el acetato), la forma hidrógeno de un ácido dibásico  
15 (por ejemplo, el hidrogenosulfato, el succinato), o la forma dihidrógeno de un ácido tribásico (por ejemplo, el dihidrogenofosfato, el citrato), se emplea al menos un equivalente molar y habitualmente un exceso molar del ácido. No obstante,  
20 cuando se desean sales tales como el sulfato, el hemisuccinato, el hidrogenofosfato o el fosfato se emplearán, en general, los equivalentes químicos de ácido apropiados y exactos. La base y el ácido libres se combinan habitualmente en el seno de un disolvente común desde el que precipita la  
25 sal deseada, o, de otro modo, puede aislarse por concentración y/o adición de un no disolvente. Las sales pueden purificarse, además, por cristalización en disolventes alcohólicos de  $C_1-C_6$  tales como metanol, etanol o isopropanol, o en disolventes cetónicos tales como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona.  
30

Pueden formarse profármacos de esta invención sustituyendo un compuesto de Fórmula I en la posición del nitrógeno 2 del anillo de la piridazin-3-ona como se indica seguidamente:



en cuya fórmula Pr es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o bencilo. Estos profármacos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I con un compuesto de la fórmula Pr-X, en cuya fórmula Pr es como se ha definido anteriormente y X es bromo, cloro o yodo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidruro de sodio o n-butil-litio en el seno de un disolvente de reacción inerte, tal como, por ejemplo, dimetilformamida, tetrahidrofurano o éter. La reacción se lleva a cabo a temperaturas que varían desde aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente, cuando se emplea como la base hidruro de sodio. Cuando se utiliza n-butil-litio o una base similar, la reacción se lleva a cabo generalmente a temperaturas que varían desde aproximadamente -60°C a aproximadamente 0°C. Otros procedimientos de preparación de tales profármacos serán evidentes con facilidad para los expertos en la materia.

Tal como se emplean en esta memoria, las expresiones "disolvente de reacción inerte" y "disolvente inerte", aluden a un disolvente o una mezcla de disolventes que no reacciona con los materiales de partida, los reactivos, los intermedios o los productos de un modo que afecte adversamente al rendimiento del producto deseado.

Los químicos de habilidad ordinaria reconocerán que ciertos compuestos de Fórmula I de esta invención pueden contener uno o más átomos que pueden estar en una configuración estereoquímica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros e isómeros configuracionales. Todos tales isómeros y sus mezclas están incluidos en esta invención. Los compuestos de Fórmula I pueden ser quirales. En tales casos,

127  
60/31

se prefiere el isómero en el que  $R^1$  tiene la configuración R. También están incluidos los hidratos y solvatos de los compuestos de Fórmula I.

El químico de habilidad ordinaria en la técnica podrá reconocer también que ciertos compuestos de Fórmula I de esta invención pueden existir en forma tautómera, es decir, que existe un equilibrio entre dos isómeros que están en equilibrio rápido uno con otro. Un ejemplo común de tautomería es la tautomería ceto-enólica, es decir:



10 Ejemplos de compuestos que pueden existir como tautómeros, incluyen hidroxipiridinas, hidroxipirimidinas e hidroxiquinolininas. En particular los expertos en la técnica podrán reconocer que las piridazinonas de la presente invención pueden existir en forma de dos tautómeros separados, por ejemplo:



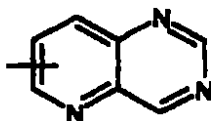
Otros ejemplos serán reconocidos por los expertos en la técnica. Todos tales tautómeros y sus mezclas están incluidos en esta invención.

DMF significa N,N-dimetilformamida. DMSO significa sulfóxido de dimetilo. THF significa tetrahydrofurano.

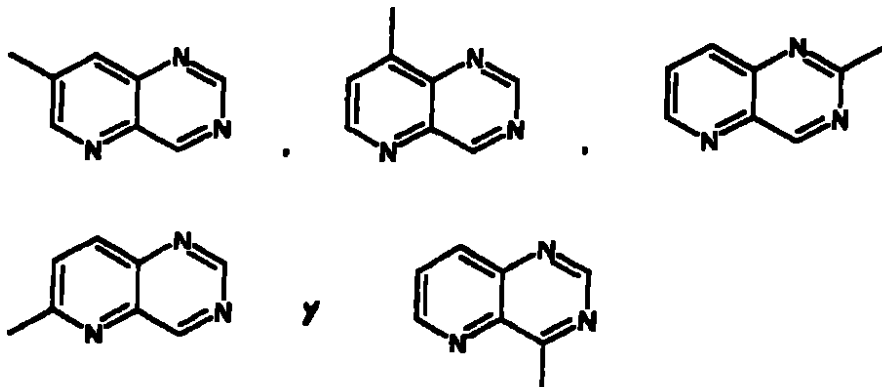
Siempre y cuando la estructura de un radical cíclico se muestre con un enlace que va desde fuera del anillo al interior del anillo, ha de considerarse por los expertos en la técnica que el enlace puede estar unido a cualquier átomo del anillo con un lugar de unión que esté disponible. Si el radical cíclico es un radical bicíclico o tricíclico,

00182/28

entonces el enlace puede estar unido a cualquier átomo de cualquiera de los anillos con un lugar de unión que esté disponible. Por ejemplo:



representa cualquiera o todos de los radicales siguientes:



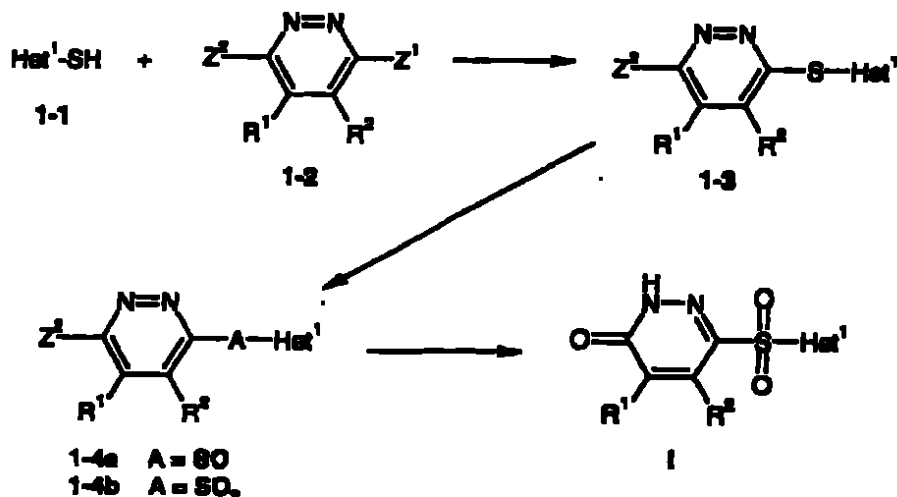
- 5        Otras características y ventajas serán evidentes desde la memoria descriptiva y las reivindicaciones que describen la invención.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 10        En general los compuestos de Fórmula I de esta invención pueden prepararse mediante procedimientos que incluyen procedimientos análogos a los que se conocen en la técnica química, en particular a la luz de la descripción contenida en esta memoria. Ciertos procedimientos para la fabricación de los compuestos de Fórmula I de esta invención se prop r-
- 15        cionan como características adicionales de la invención y están ilustrados mediante los esquemas de reacción que figuran a continuación. Otros procedimientos se describen en la sección experimental.

00133  
129

Esquema 1



Según el Esquema 1, los compuestos de Fórmula I, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se ha definido anteriormente y R<sup>3</sup> es Het<sup>1</sup>, pueden prepararse a partir de la correspondiente

5 piridazina de fórmula 1-2 y un tiol heterocíclico de fórmula 1-1. Un tiol 1-1, en el que R<sup>3</sup> de los compuestos de Fórmula I es Het<sup>1</sup>, se hace reaccionar con una base tal como un alcóxido(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)de metal alcalino en un alcohol(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), para obtener la sal de metal alcalino de dicho tiol. Los alcóxi-

10 dos(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)de metal alcalino preferidos incluyen, aun cuando no se limitan a ellos, metóxido de sodio, etóxido de sodio y t-butóxido de potasio. Después de evaporar el disolvente en exceso, la sal de metal alcalino de dicho tiol que resulta se calienta a reflujo con un compuesto de fórmula 1-2 en el que

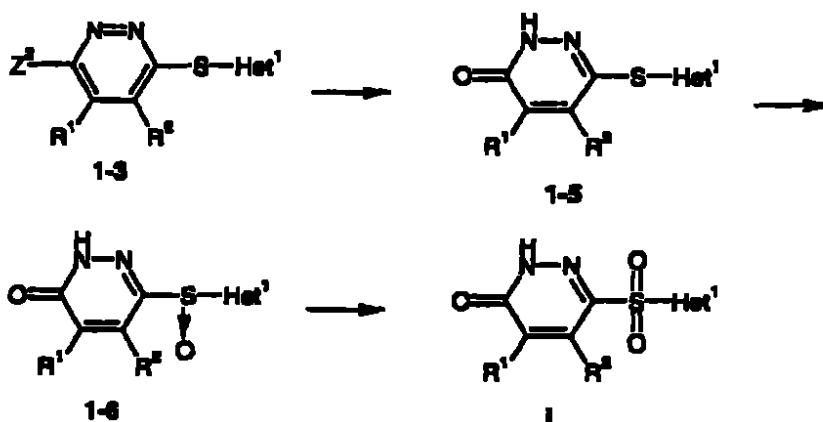
15 Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> se seleccionan, cada uno independientemente, entre cloro, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), feniloxi o benciloxi, estando dichos benciloxi o feniloxi sustituidos opcionalmente con uno dos grupos cloro o metilo, en el seno de un disolvente o sistema disolvente de la clase de los hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, tolueno, benceno o xileno. La mezcla de reacción se deja agitar durante la noche obteniendo un compuest de fórmula 1-3. La reacción se lleva a cabo a presión ambiente y a la temperatura de reflujo del disolvente empleado. Los

20

compuestos de fórmula 1-3 pueden prepararse también haciendo reaccionar los compuestos 1-2, en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $Z^1$  y  $Z^2$  son como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula 1-1, en el seno de un disolvente de reacción inerte tal como un disolvente no acuoso polar que contiene un hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo o un alcóxido ( $C_1-C_4$ ) alcalino o alcalinotérreo. Tales disolventes preferidos incluyen, aun cuando no se limitan a ellos, acetonitrilo y disolventes de tipo éter tales como diglimes, tetrahidrofurano (THF) y dimetilformamida (DMF). Tales hidruros de metal alcalino o alcalinotérreo preferidos incluyen, aun cuando no se limitan a él, hidruro de sodio. Los alcóxidos ( $C_1-C_4$ ) de metal alcalino o alcalinotérreo preferidos, incluyen, aun cuando no se limitan a él, el t-butóxido de potasio. El hidruro metálico preferido es el hidruro de sodio. Un disolvente particularmente preferido es la DMF. Los compuestos de fórmula 1-3 pueden prepararse también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 1-1 con un compuesto de fórmula 1-2, en las que las variables son como se ha definido anteriormente, en el seno de un disolvente de reacción inerte tal como DMF, THF, diglime o dioxano conteniendo carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio. Esta reacción se lleva a cabo habitualmente a presión ambiente y a temperaturas entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 120°C. Un compuesto de fórmula 1-3 puede oxidarse proporcionando un sulfóxido o un compuesto sulfonilo de fórmula 1-4a y/o 1-4b, respectivamente. Un procedimiento operatorio preferido es la oxidación de un compuesto de fórmula 1-3 con peróxido de hidrógeno del 30% en presencia o ausencia de un ácido orgánico tal como el ácido fórmico o el ácido acético. Otro procedimiento de oxidación preferido lleva consigo el uso de un perácido en el seno, como disolvente, del correspondiente ácido orgánico. Todavía otro procedimiento operatorio es la oxidación de un compuesto de fórmula 1-3 con un perácido, por ejemplo el ácido metacloroperbenzoico (MCPBA), en el seno de un disolvente del

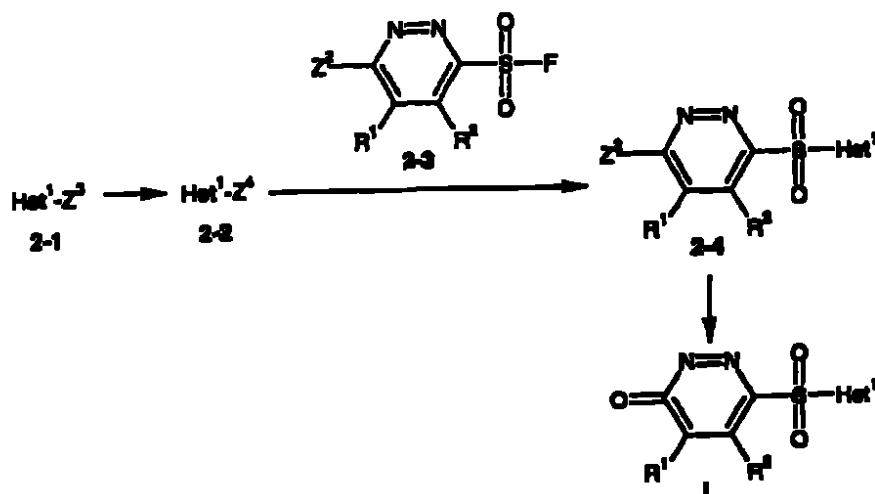
tipo de un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo o cloruro de etileno. En cualquier caso, la reacción se lleva a cabo a presión ambiente y a temperaturas entre aproximadamente 20°C y aproximadamente -40°C, con  
5 verificación cuidadosa de la reacción para evitar la formación de N-óxidos por sobreoxidación en el átomo de nitrógeno. La reacción de oxidación es habitualmente completa dentro de tres a seis horas y prosigue a través del sulfóxido 1-4a, pero ocasionalmente puede ser completa antes del transcurso  
10 de tres horas, como determina un experto en la técnica. Si la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 20°C y aproximadamente 30°C y se detiene entre una a tres horas, el sulfóxido 1-4a puede aislarse utilizando procedimientos de separación bien conocidos por los expertos en la técnica. La  
15 sulfona de fórmula 1-4b resultante puede hidrolizarse luego con un ácido mineral tal como, aun cuando no se limita a él, ácido clorhídrico concentrado sin disolvente o en el seno de un disolvente de reacción inerte tal como un disolvente de tipo éter, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano o éter  
20 dietílico, para obtener un compuesto de Fórmula I. La reacción de hidrólisis se lleva a cabo generalmente a presión ambiente y a la temperatura de reflujo del disolvente empleado.

## Esquema 1A



Según el Esquema 1A, pueden prepararse también compuestos de Fórmula I invirtiendo el orden de las dos últimas etapas del Esquema 1, es decir, por formación del compuesto oxo de Fórmula I antes de la oxidación del sulfuro de fórmula 1-5 a la sulfona de Fórmula I a través del sulfóxido de fórmula 1-6. Así, un compuesto de fórmula 1-3 se hidroliza del modo anteriormente descrito obteniendo un compuesto de piridazinona de fórmula 1-5, que luego se oxida del modo anteriormente descrito obteniendo un compuesto de Fórmula I. Los compuestos de fórmula 1-6 pueden prepararse también hidrolizando compuestos de fórmula 1-4a según se ha descrito para el Esquema 1.

Esquema 2



Según el Esquema 2, pueden prepararse compuestos de Fórmula I haciendo reaccionar compuestos de la fórmula Het¹-Z³ en la que Z³ es bromuro, yoduro o un hidrógeno de un ácido, con una base organometálica adecuada para formar compuestos de la fórmula Het¹-Z⁴ en la que Z⁴ es el catión correspondiente a la base organometálica. Het¹-Z⁴ puede hacerse reaccionar, a su vez, con un compuesto de fluor sulfonylpiridazina de la fórmula 2-3 para formar una sulfonylpiridazina de la fórmula 2-4 que puede hidrolizarse formando un compuesto de Fórmula I. En el caso de que Z³ sea un hidrógeno de un ácido, el hidrógeno ha de ser lo suficientemente ácido de tal modo que dicho hidrógeno sea separable por reacción con una base tal como, pero no limitada a ellas, alquil(C₁-C₆)litio, diisopropilamida lítica (LDA) o fenil-litio. Por tanto, un compuesto de fórmula 2-1 en el que Z³ es bromuro, yoduro o un hidrógeno de suficiente acidez, se hace reaccionar con una base tal como, aun cuando no limitado a ellas, alquil(C₁-C₆)litio, diisopropilamida lítica (LDA) o fenil-litio para preparar un compuesto de fórmula 2-2, en la que Z⁴ es litio. Un hidrógeno de suficiente acidez es un hidrógeno que puede ser separado de Het¹-Z³ mediante las bases citadas en el párrafo anterior. La reacción se lleva a cabo en el seno de un disolvente de reacción inerte tal como un éter

134 001/38

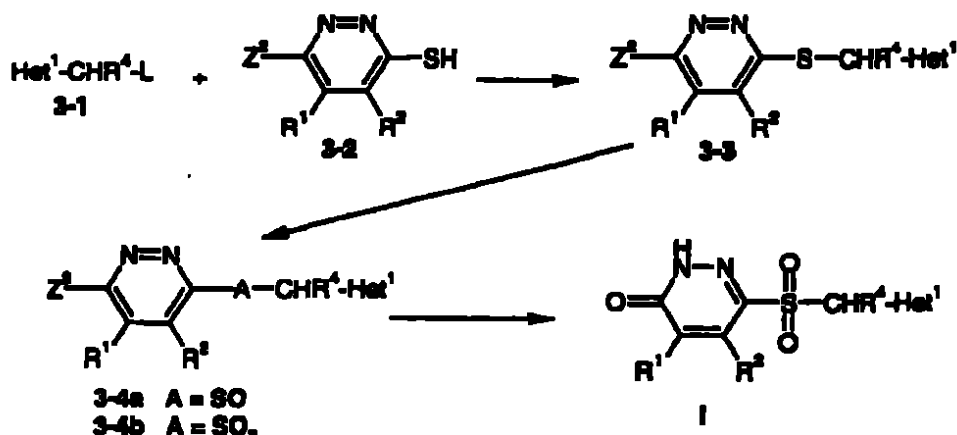
un disolvente del tipo de un hidrocarburo o una mezcla de tales disolventes. Los disolventes preferidos incluyen, aun cuando no se limitan a ellos, éter dietílico, tetrahidrofurano, diglime, benceno y tolueno o sus mezclas. La reacción se  
5 lleva a cabo a temperaturas desde aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$  y a presión ambiente. Un compuesto de fórmula 2-2 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 2-3 en el que  $Z^2$  es cloro, alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), feniloxi o benciloxi, estando opcionalmente sustituidos dichos feniloxi o  
10 benciloxi con uno o dos grupos cloro o metilo, formando compuestos de fórmula 2-4 en la que  $Z^2$  es como se ha definido anteriormente. La reacción se lleva a cabo en el seno de un disolvente de reacción inerte tal como un éter o un disolvente del tipo de los hidrocarburos o una mezcla de tales  
15 disolventes. Los disolventes preferidos incluyen, aun cuando no se limitan a ellos, éter dietílico, tetrahidrofuran, diglime, benceno y tolueno o sus mezclas. La reacción se lleva a cabo a temperaturas que varían desde aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$ , y a presión ambiente. Los  
20 compuestos 2-4 se hidrolizan formando compuestos de Fórmula I según se ha descrito anteriormente.

También, según el Esquema 2, pueden prepararse compuestos de fórmula 2-4 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 2-2 en la que  $Z^4$  es  $\text{MgBr}$  o  $\text{MgI}$ , utilizando condiciones estándar de las reacciones de Grignard, por ejemplo,  
25 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 2-1 en la que  $Z^3$  es bromuro o yoduro, con magnesio, para formar el compuesto de fórmula 2-2 que se hace reaccionar, preferiblemente in situ, con un compuesto de fórmula 2-3 en la que  $Z^2$  es como se ha definido anteriormente. La reacción se lleva a cabo generalmente en el seno de un disolvente de reacción inerte tal como un éter o un disolvente del tipo de un hidrocarburo o una mezcla de tales disolventes. Los disolventes preferidos incluyen, aun cuando no se limitan a ellos, éter dietílico,  
30 tetrahidrofurano, diglime, benceno y tolueno o sus mezclas. La temperatura de reacción varía desde aproximadamente  $-10^{\circ}\text{C}$

00139  
135

a aproximadamente 40°C. La formación del reactivo de Grignard de fórmula 2-2 puede llevarse a cabo fácilmente según métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Esquema 3



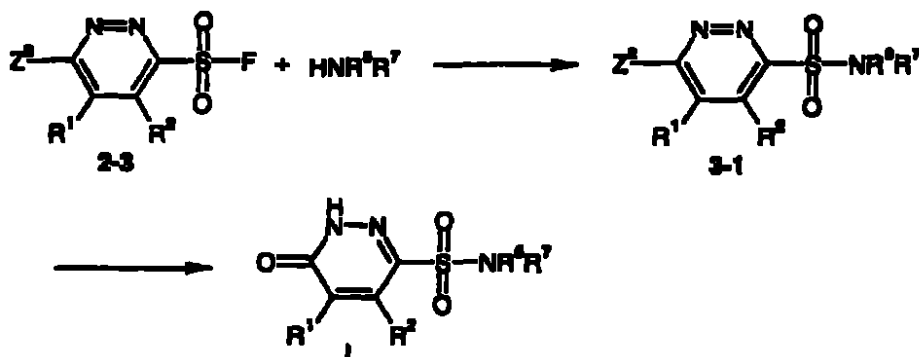
- 5 Según el Esquema 3, pueden prepararse compuestos de Fórmula I en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $Z^2$  y  $\text{Het}^1$  se definen como se ha descrito anteriormente y  $R^3$  es  $\text{CHR}^4\text{-Het}^1$ , haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 3-1 con un compuesto de la fórmula 3-2 seguido de modificación posterior. Así, un compuesto de la fórmula 3-1 en la que L es un grupo lábil tal como cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, fenilsulfonilo en el que dicho fenilo de dicho fenilsulfonilo puede estar sustituido opcionalmente con un grupo nitro, cloro, bromo o metilo, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula 3-2, en la que  $Z^2$  es como se ha descrito anteriormente, formando un compuesto de la fórmula 3-3. La reacción se lleva a cabo en el seno de un disolvente de reacción inerte tal como cloruro de metileno, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo o dimetilformamida a una temperatura que varía desde aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 90°C. La reacción se lleva a cabo a presión ambiente. El compuesto de la fórmula 3-3 se oxida luego formando un compuesto sulfóxido o sulfonilo de la fórmula 3-4a y/o 3-4b, respectivamente, haciendo reaccionar dicho
- 10
- 15
- 20

00/40 136

compuesto de fórmula 3-3 con un agente oxidante tal como el ácido metacloroperbenzoico (MCPBA) en el seno de un disolvente de reacción inerte o peróxido de hidrógeno en ácido acético. El sulfóxido de fórmula 3-4a puede aislarse dete-  
 5 niendo la reacción de oxidación según se describe en el Esquema 1 anterior. Cuando se usa MCPBA, los disolventes de reacción inertes, preferidos, incluyen disolventes tales como cloruro de metileno y cloroformo. La reacción se lleva a cabo habitualmente a temperatura ambiente. Cuando se emplea  
 10 peróxido de hidrógeno como el agente oxidante, la reacción se lleva a cabo como se ha descrito anteriormente. Los compuestos de fórmula 3-4b preparados de este modo pueden hidrolizarse para formar compuestos de Fórmula I según las condiciones descritas en el Esquema 1 anterior.

15

Esquema 4



Según el Esquema 4, pueden prepararse compuestos de Fórmula I en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{Z}$  se definen como se ha expuesto anteriormente y  $\text{R}^3$  es  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ , a partir de compuestos de fórmula 2-3. Así, un compuesto de fórmula 2-3 se hace  
 20 reaccionar con una amina de la fórmula  $\text{HNR}^6\text{R}^7$ , en la que  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  se definen como se ha expuesto anteriormente, en presencia de  $\text{HNR}^6\text{R}^7$  en exceso o una amina terciaria tal como, aun cuando no limitado a ellas, trietilamina o diisopropil-  
 25 etilamina, en el seno de un disolvente de reacción inerte, para formar un compuesto de la fórmula 3-1. Los disolventes de reacción inertes preferidos para esta reacción incluyen, aun cuando no se limitan a ellos, cloruro de metileno,

00137  
1/41

cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura que varía desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C. Los compuestos de fórmula 3-1 preparados de este modo pueden  
5 ser hidrolizados para formar compuestos de Fórmula I según se ha descrito anteriormente.

Los materiales de partida y los reactivos para los compuestos anteriormente descritos pueden adquirirse con facilidad o pueden sintetizarse fácilmente por los expertos  
10 en la técnica empleando métodos convencionales de síntesis orgánica. Por ejemplo, muchos de los compuestos empleados en esta memoria están relacionados con compuestos encontrados en la naturaleza, o que se derivan de ellos, en los que hay un gran interés científico y necesidad comercial, y, por  
15 consiguiente, muchos de tales compuestos están comercialmente disponibles o figuran descritos en la bibliografía científica o se preparan con facilidad a partir de otras sustancias de que se dispone corrientemente por métodos que están descritos en la bibliografía científica.

Los compuestos de Fórmula I de la presente invención inhiben la bioconversión de glucosa a sorbitol catalizada por la enzima aldosa reductasa y por tanto poseen utilidad en el tratamiento de complicaciones diabéticas que incluyen, aun cuando no se limitan a ellas, complicaciones tales como  
20 neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, cataratas diabéticas, isquemia de tejidos, microangiopatía diabética y macroangiopatía diabética. Tal inhibición de la aldosa reductasa es determinada fácilmente por los expertos en la técnica según  
25 ensayos estándar conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, B.L. Mylari et al., J. Med. Chem, 34, 108-122, 1991) y de conformidad con el protocolo descrito en el Ejemplo 51.

La protección cardíaca, indicada por una reducción de  
35 miocardio infartado, puede ser inducida farmacológicamente utilizando agonistas de receptores de adenosina en corazones

138  
00142

de conejo aislados, perfundidos retrógradamente, como modelo in vitro de preconditionamiento de isquemia miocárdica (Liu et al., Cardiovasc. Res., 28:1057-1061, 1994). El ensay in vitro que se describe seguidamente demuestra que un compuesto  
5 de ensayo (es decir, compuestos según se reivindica en esta memoria) pueden inducir también farmacológicamente protección cardiaca, es decir, tamaño reducido del infarto de miocardio, cuando se administra al corazón de conejo aislado. Los efectos del compuesto de ensayo se comparan con el preacondi-  
10 cionamiento isquémico y el agonista de adenosina A1/A3, APNEA 2-(4-aminofenil)etiladenosina), que se ha indicado que induce farmacológicamente protección cardiaca en el corazón de conejo aislado (Liu et al., Cardiovasc. Res., 28:1057-1061, 1994). La metodología exacta se describe seguidamente.

15 El protocolo utilizado para estos experimentos sigue ajustadamente el descrito por Liu et al., Cardiovasc. Res., 28:1057-1061, 1994. Conejos blancos, machos, Nueva Zelanda, (3-4 kg) son anestesiados con pentobarbital sódico (30 mg/kg, i,v,). Una vez conseguida anestesia profunda (lo que se  
20 determina por la ausencia de un reflejo de parpadeo ocular) el animal es intubado y ventilado con O<sub>2</sub> de 100% utilizando un ventilador de presión positiva. Se lleva a cabo una toracotomía izquierda, se deja al descubierto el corazón y se coloca un lazo (seda 2-0) flojamente en torno a una rama de  
25 la arteria coronaria descendente anterior izquierda, aproximadamente a 2/3 de la distancia hacia el ápex del corazón. Se retira el corazón del pecho y rápidamente (<30 cc) se monta sobre un aparato de Langendorff. El corazón se usa retrógramente a través de la aorta de un modo sin recirculación con  
30 una solución de Krebs modificada (NaCl 118,5 mM, KCl 4,7 mM, MgSO<sub>4</sub> 1,2 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2 mM, NaHCO<sub>3</sub> 24,8 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM y glucosa 10 mM), a una presión constante de 80 mm de Hg y una temperatura de 37°C. El pH del líquido de perfusión se mantiene en 7,4-7,5 por burbujeo con 95% de O<sub>2</sub>/5% de CO<sub>2</sub>. La  
35 temperatura del corazón se controla estrechamente usando depósitos calentados para la solución fisiológica y una

139  
uu1k3

camisa de agua en torno tanto al tubo de perfusión como al corazón aislado. El ritmo del corazón y las presiones del ventrículo izquierdo se determinan por medio de un globo de látex que está insertado en el ventrículo izquierdo y está  
5 conectado por medio de un tubo de acero inoxidable a un transductor de presión. El globo intraventricular se infla para proporcionar una presión sistólica de 80-100 mm de Hg y una presión diastólica  $\leq 10$  mm de Hg. El flujo coronario total es comprobado continuamente también utilizando una  
10 sonda de flujo en línea y que está normalizada para el peso del corazón.

El corazón se deja equilibrar durante 30 minutos, a lo largo de cuyo tiempo el corazón debe mostrar presiones ventriculares izquierdas estables dentro de los parámetros  
15 expuestos en líneas generales anteriormente. Si el ritmo cardiaco cae por debajo de 180 latidos por minuto (bpm) en algún momento antes del período de 30 minutos de isquemia regional, el corazón se hace latir a aproximadamente 200 bpm durante el resto del experimento. Se induce precondiciona-  
20 miento isquémico mediante el cese total de perfusión cardiaca (isquemia global) durante 5 min, seguido de reperfusión durante 10 min. La isquemia global/reperfusión se repite un tiempo adicional, seguido de una isquemia regional de 30 min. La isquemia regional se proporciona apretando el lazo en  
25 torno a la rama de la arteria coronaria. Después de la isquemia regional de 30 minutos, el lazo se afloja y el corazón se somete a reperfusión durante un período de tiempo adicional de 120 min.

Se induce cardioprotección farmacológica infundiendo el  
30 compuesto de ensayo en concentraciones previamente determinadas, comenzando 30 min antes de la isquemia regional de 30 min, y continuando hasta el final del período de reperfusión de 120 min. Los corazones que reciben compuestos de ensayo no son sometidos a los dos períodos de precondicionamiento  
35 isquémico. El compuesto de referencia, APNEA (500 nM) es perfundido a través de corazones (que no reciben el compuesto

140

de ensayo) durante un período de 5 min que termina 10 min antes de la isquemia regional de 30 min.

Al final del período de reperfusión de 120 min, el lazo de la arteria coronaria se aprieta y una suspensión al 0,5% de partículas fluorescentes de sulfato de cinc y cadmio (1-10  $\mu$ M) es perfundida a través del corazón; esto tiñe la totalidad del miocardio, excepto la zona en riesgo de desarrollo de infarto (zona de riesgo). Se retira el corazón del aparat de Langendorff, se seca con papel secante, se pesa, se envuelve en hoja de aluminio y se guarda durante la noche a -20°C. El día siguiente, el corazón se corta en rodajas en secciones transversales de 2 mm desde el ápex hasta inmediatamente por encima del lazo de la arteria coronaria. Las rodajas son teñidas con cloruro de trifeniltetrazolio (TTC) al 1% en solución salina tamponada con fosfato, durante 20 min, a 37°C. Dado que el TTC reacciona con el tejido vivo (que contienen deshidrogenasas dependientes de NAD) esta tinción diferencia entre tejido vivo (teñido de rojo) y tejido muerto (tejido infartado sin teñir). La zona infartada (sin teñir) y la zona de riesgo (sin partículas fluorescentes) son calculadas para cada rodaja de ventrículo izquierdo usando una analizador de imágenes calibrado previamente. Para normalizar la lesión isquémica para establecer diferencia de la zona de riesgo entre corazones, los resultados se expresan como la relación de zona de infarto frente a la zona de riesgo (% IA/AAR).

La actividad y, por tanto, la utilidad de los compuestos de la presente invención como agentes medicinales para proporcionar protección frente a lesiones isquémicas al tejido de un mamífero, puede demostrarse adicionalmente por la actividad de los compuestos en el ensayo in vitro que se describe seguidamente en esta memoria. El ensayo proporciona también medios mediante los que las actividades de los compuestos de esta invención pueden compararse con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de

00141  
/45

dosis en mamíferos, incluyendo los seres humanos, para inducir protección frente a la isquemia.

La actividad de un inhibidor de la aldosa reductasa en un tejido puede determinarse ensayando la cantidad de inhibidor de aldosa reductasa que se requiere para inhibir el sorbitol del tejido o hacer disminuir la fructosa del tejido (inhibiendo su producción a partir del sorbitol consiguiente al bloqueo de la aldosa reductasa). Aun cuando no se desea quedar obligados por teoría o mecanismo particular alguno, se opina que un inhibidor de la aldosa reductasa, al inhibir la aldosa reductasa, evita o reduce la lesión isquémica descrita después, en esta memoria, en el párrafo y esquema que sigue.

Cuando el aporte de sangre oxigenada a un tejido se interrumpe o se hace más lenta (isquemia) las células existentes en el tejido con deficiencia de oxígeno derivan su energía (ATP) desde la glucosa vía glicolisis (que no requiere la presencia de oxígeno). La glicolisis requiere también un aporte de  $\text{NAD}^+$  y en un tejido isquémico la longitud de glicolisis temporal que puede mantenerse se hace sensible al suministro de  $\text{NAD}^+$ . Por tanto, se deduce que economizando el uso de  $\text{NAD}^+$  por los ARIs mejorara o se prolongará la capacidad del tejido isquémico para llevar a cabo la glicolisis, es decir, producir energía en ausencia de oxígeno, y a su vez mejorará la supervivencia de las células del tejido. Dado que la inhibición de la AR retarda el agotamiento del  $\text{NAD}^+$  del tejido, un inhibidor de la aldosa reductasa es un agente anti-isquémico eficaz.

La invención se refiere también a métodos terapéuticos de tratamiento o prevención de complicaciones diabéticas en los que un compuesto de Fórmula I de esta invención es administrado como parte de un régimen de dosificación apropiado, designado para obtener los beneficios de la terapia. El régimen de dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis administrada y el intervalo entre dosis del compuesto, dependerán del compuesto de Fórmula I de esta invención que se está utilizando, el tipo formulación

742 000/46

farmacéutica que se está empleando, las características del sujeto tratado y la gravedad de las condiciones. En general, al llevar a cabo los métodos de esta invención, una dosis eficaz para los compuestos de Fórmula I de esta invención, está en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg/día hasta aproximadamente 500 mg/kg/día, en una sola dosis o en dosis fraccionadas. El intervalo de dosis de los compuestos de Fórmula I de esta invención es aproximadamente 0,1 mg/kg/día hasta aproximadamente 100 mg/kg/día en una sola dosis o en dosis fraccionadas. Sin embargo, alguna variación en la dosificación ocurrirá necesariamente dependiendo del estado del sujeto que se está tratando. El individuo responsable de establecer la dosificación, determinará, en todo caso, la dosis apropiada para el sujeto individual. Los ensayos estándar utilizados para determinar la actividad de inhibición de la aldosa reductasa, como se ha referenciado anteriormente, pueden ser usados para determinar los niveles de dosis de los compuestos de Fórmula I de esta invención en los seres humanos y otros mamíferos. Tales ensayos proporcionan medios para comparar las actividades de los compuestos de Fórmula I de esta invención y de otros compuestos conocidos que son inhibidores de la aldosa reductasa. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar tales niveles de dosis.

La expresión "Segundos Agentes" que se emplea más adelante en esta memoria, alude colectivamente a compuestos farmacéuticos o agentes que son inhibidores de NHE-1, agonistas de la adenosina, inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, agentes antidiabéticos de tiazolidinadiona, inhibidores de la glicógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de la angiotensina II, agonista del ácido  $\gamma$ -aminobutírico, inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5, profármacos de dichos compuestos o agentes, y sales farmacéu-

ticamente aceptables de tales compuestos, agentes y profármacos. El uso de la expresión en forma singular, tal como en "un Segundo Agente" más adelante en esta memoria, se refiere a un agente farmacéutico seleccionado entre dichos Segundos  
5 Agentes. Un Segundo Agente puede ser un agente farmacéutico que participa de más de una de las características anteriores.

Un aspecto adicional de esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de  
10 Fórmula I de esta invención, y un Segundo Agente. A tales composiciones se alude colectivamente más adelante en esta memoria como "las composiciones de combinación"

Esta invención se refiere también a métodos terapéuticos para tratar o prevenir complicaciones diabéticas en un  
15 mamífero, en los que un compuesto de Fórmula I de esta invención y una Segundo Agente, se administran juntos como parte de la misma composición farmacéutica o separadamente. A tales métodos se alude colectivamente más adelante en esta memoria como las "terapias de combinación" de esta invención.  
20 Las terapias de combinación incluyen métodos terapéuticos en los que un compuesto de Fórmula I de esta invención y un Segundo Agente se administran juntos como parte de la misma composición farmacéutica, y a métodos en los que estos dos agentes se administran por separado, o bien simultáneamente,  
25 o sucesivamente, en cualquier orden.

La invención proporciona, además, kits farmacéuticos que comprenden un compuesto de Fórmula I de esta invención y un Segundo Agente. A tales kits puede aludirse más adelante en esta memoria como los "kits" de esta invención.

30 Cualquier inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina (SSRI) puede ser utilizado como el Segundo Agente en las composiciones de combinación, terapias de combinación y kits de esta invención. La expresión inhibidor de la reabsorción de serotonina se refiere a un agente que inhibe  
35 la reabsorción de la serotonina por neuronas aferentes. Tal inhibición se determina fácilmente por los expertos en la

744  
00/48

técnica de conformidad con ensayos estándar tales como los descritos en la patente de EE.UU. No. 4.536.518 y otras patente de EE.UU. citadas en el párrafo siguiente.

Los SSRIs preferidos que pueden emplearse según esta  
5 invención incluyen femoxetina que puede prepararse como se describe en la patente de EE.UU. No. 3.912.743; fluoxetina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. No. 4.314.081; fluvoxamina, que puede prepararse como se describe en la patente de EE.UU. No. 4.085.225; indalpina,  
10 que puede prepararse como se describe en la patente de EE.UU. No. 4.064.255; indeloxazina, que puede prepararse como se describe en la patente de EE.UU. No. 4.109.088; milnaciprán, que puede prepararse como se describe en la patente de EE.UU. No. 4.478.836; paroxetina, que puede prepararse como se describe en la patente de EE.UU. No. 3.912.743 o la patente  
15 de EE.UU. No. 4.007.196; sertralina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. No. 4.536.518; sibutramina, que puede prepararse como se describe en la patente de EE.UU. No. 4.929.629; y xilmedina, que puede  
20 prepararse como se describe en la patente de EE.UU. N. 3.928.369. La fluoxetina es conocida también como Prozac®. La sertralina, hidrocloreuro, conocida también como Zoloft® puede prepararse como se establece en la patente de EE.UU. N. 4.536.518. La sibutramina se conoce también como Meridia®.

25 Los SSRIs se administran preferiblemente en cantidades que varían desde aproximadamente 0,01 mg/kg/día hasta aproximadamente 500 mg/kg/día en dosis únicas o en dosis fraccionadas, de preferencia aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg por día para un sujeto medio, dependiendo  
30 del SSRI y de la vía de administración. Sin embargo, alguna variación en la dosis ocurrirá necesariamente dependiendo del estado del sujeto que está siendo tratado. El responsable de la dosificación determinará, en todo caso, la dosis apropiada para el sujeto individual.

35 Cualquier inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (vastatina) puede ser empleado

145 00149

como el Segundo Agente en las composiciones de combinación, terapias de combinación y kits de esta invención. La expresión inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa se refiere a un agente farmacéutico que

5 inhibe la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima está implicada en la conversión de la HMG-CoA en mevalonato, que es una de las etapas de la biosíntesis del colesterol. Tal inhibición se determina fácilmente según ensayos estándar bien conocidos por los

10 expertos en la técnica.

Las vastatinas preferidas que pueden usarse según esta invención, incluyen atorvastatina, descrita en la patente de EE.UU. No. 4.681.893, atorvastatina cálcica, descrita en la patente de EE.UU. No. 5.273.995, cerivastatina, descrita en

15 la patente de EE.UU. No. 5.502.199, dalvastatina, descrita en la publicación de la solicitud de patente europea No. 738.510 A2, fluindostatina, descrita en la publicación de la solicitud de patente europea No. 363.934 A1, fluvastatina, descrita en la patente de EE.UU. 4.739.073, lovastatina,

20 descrita en la patente de EE.UU. 4.231.938, mevastatina, descrita en la patente de EE.UU. No. 3.983.140, pravastatina, descrita en la patente de EE.UU. 4.346.227, simvastatina, descrita en la patente de EE.UU. No. 4.444.784, y velostatina, descrita en la patente de EE.UU. No. 4.448.784 y patente

25 de EE.UU. No. 4.450.171. Los inhibidores especialmente preferidos de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa incluyen la atorvastatina, la atorvastatina cálcica, conocida también como Liptor®, la lovastatina, conocida también como Mevacor®, la pravastatina, conocida

30 también como Pravachol®, y la simvastatina, conocida también como Zocor®.

Las vastatinas se administran preferiblemente en cantidades que varían desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 1000 mg/kg/día, en una sola dosis o en dosis

35 fraccionadas, de preferencia aproximadamente 1 mg/kg/día hasta aproximadamente 200 mg/kg/día para un sujeto medio,

dependiendo de la vastatina y de la vía de administración. Sin embargo, ocurrirá necesariamente alguna variación en la dosis dependiendo del estado del sujeto que está siendo tratada, El responsable de la dosificación determinará, en  
5 todo caso, la dosis apropiada para el sujeto individual.

Un agente antidiabético del grupo de las tiazolidinadionas puede ser usado en las composiciones de combinación, terapias de combinación y kits de esta invención. La expresión agente antidiabético del grupo de las tiazolidinadionas  
10 se refiere a un agente farmacéutico que aumenta la sensibilidad de la insulina en tejidos importantes para la acción de la insulina, tal como el tejido adiposo, los músculos esqueléticos y el hígado.

Las patentes que siguen ponen de ejemplo agentes  
15 antidiabéticos del grupo de las tiazolidinadionas que pueden usarse en las composiciones de combinación, métodos y kits de esta invención: patente de EE.UU. No. 4.340.605; patente de EE.UU. No. 4.342.771; patente de EE.UU. No. 4.367.234; patente de EE.UU. No. 4.617.312; patente de EE.UU. N .  
20 4.687.777 y patente de EE.UU. No. 4.703.052. Los agentes antidiabéticos preferidos del grupo de las tiazolidinadionas incluyen darglitazona, ciglitazona, pioglitazona, conocida también como Actos®, y rosiglitazona, conocida también como Avandia®.

25 Los agentes antidiabéticos del grupo de la tiazolidinadionas se administran preferiblemente en cantidades que varían desde aproximadamente 0,1 mg/día hasta aproximadamente 100 mg/día, en una sola dosis o en dosis fraccionadas, de preferencia aproximadamente 0,1 mg/día hasta aproximadamente  
30 50 mg/día para un sujeto medio, dependiendo del agente antidiabético del grupo de las tiazolidinadionas y de la vía de administración

Sin embargo, ocurrirá necesariamente alguna variación en la dosis dependiendo del estado del sujeto que está siendo  
35 tratado. El responsable de la dosificación determinará, en todo caso, la dosis apropiada para el sujeto individual.

00451 47

Cualquier inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE) puede ser usado como el Segundo Agente en las composiciones de combinación, terapias de combinación y kits de esta invención. La expresión inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina se refiere a un agente farmacéutico que inhibe la actividad de la enzima de conversión de la angiotensina. La ACE está implicada en la conversión de la angiotensina I en el vasoconstrictor, angiotensina II. La actividad de inhibidores de la ACE puede determinarse con facilidad por métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo cualquiera de los ensayos estándar descritos en las patentes que se indican a continuación.

Los inhibidores de la ACE preferidos incluyen: alacepril, descrito en la patente de EE.UU. No. 4.248.883; benazepril, descrito en la patente de EE.UU. No. 4.410.520; captopril, descrito en las patentes de EE.UU. Nos. 4.046.889 y 4.105.776; ceronapril, descrito en la patente de EE.UU. No. 4.452.790; delapril, descrito en la patente de EE.UU. No. 4.385.051; enalapril, descrito en la patente de EE.UU. No. 4.374.829; fosinopril, descrito en la patente de EE.UU. No. 4.337.201; imadapril, descrito en la patente de EE.UU. No. 4.508.727; lisinopril, descrito en la patente de EE.UU. No. 4.555.502; moexipril, descrito en la patente de EE.UU. No. 4.344.949; moveltopril, descrito en la patente belga N. 893.553; perindopril, descrito en la patente de EE.UU. No. 4.508.729; quinapril, descrito en la patente de EE.UU. No. 4.344.949; ramipril, descrito en la patente de EE.UU. N. 4.587.258; spirapril, descrito en la patente de EE.UU. No. 4.470.972; temocapril, descrito en la patente de EE.UU. No. 4.699.905; y trandolapril, descrito en la patente de EE.UU. No. 4.933.361.

Los inhibidores de la ACE se administran preferiblemente en cantidades que varían desde aproximadamente 0,01 mg/día hasta aproximadamente 500 mg/día, en una sola dosis o en dosis fraccionadas, de preferencia aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 300 mg/día para un sujeto medio,

148 00/52

dependiendo del inhibidor de la ACE y de la vía de administración. Sin embargo, ocurrirá necesariamente alguna variación en la dosis dependiendo del estado del sujeto que está siendo tratado. El responsable de la dosificación determinará, en todo caso, la dosis apropiada para el sujeto individual.

Cualquier antagonista del receptor de la angiotensina-II (A-II) puede ser usado como el Segundo Agente en las composiciones de combinación, terapias de combinación y kits de esta invención. La expresión antagonista del receptor de la angiotensina-II se refiere a un agente farmacéutico que bloquea los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II por bloqueo de la unión de la angiotensina II al receptor de AT<sub>1</sub> encontrado en muchos tejidos (por ejemplo, la musculatura lisa vascular, las glándulas suprarrenales). La actividad de un antagonista de la A-II puede determinarse con facilidad mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo cualquiera de los ensayos estándar descritos en las patentes indicadas a continuación.

Los antagonistas de la A-II preferidos incluyen: candesartán, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. No. 5.196.444; eprosartán, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. No. 5.185.351; irbesartán, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. No. 5.270.317; losartán, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. No. 5.138.069; y valsartán, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. No. 5.399.578. Los antagonistas del receptor de la angiotensina-II más preferidos son el losartán, el irbesartán y el valsartán.

Los antagonistas de la A-II se administran preferiblemente en cantidades que varían desde aproximadamente 0,01 mg/kg/día hasta aproximadamente 500 mg/kg/día, en una sola dosis o en dosis fraccionadas, de preferencia aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 300 mg por día para un sujeto medio, dependiendo del antagonista de la A-II y de la vía de

149 00/53

administración. Sin embargo, ocurrirá necesariamente alguna  
variación en la dosis dependiendo del estado del sujeto que  
está siendo tratado. El responsable de la dosificación  
determinará, en todo caso, la dosis apropiada para el sujeto  
5 individual.

Cualquier agonista del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA)  
puede ser empleado como el Segundo Agente en las composicio-  
nes de combinación, terapias de combinación y kits de esta  
invención. La expresión agonista del ácido  $\gamma$ -aminobutírico se  
10 refiere a un agente farmacéutico que se une a los receptores  
del GABA del sistema nervioso central de un mamífero. El GABA  
es el neurotransmisor inhibitorio principal existente en el  
sistema nervioso central de los mamíferos. La actividad de un  
agonista del GABA puede determinarse con facilidad mediante  
15 métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo  
los procedimientos descritos por Janssens de Verebeke, P et  
al., en Biochem. Pharmacol., 31, 2257-2261 (1982); Loscher;  
W., Biochem. Pharmacol., 31, 837-842 (1982) y/o Phillips, N.  
et al., Biochem. Pharmacol., 31, 2257-2261.

20 Los agonistas del GABA preferidos incluyen: muscimol,  
que puede prepararse según se describe en el document U.S.  
No. 3.242.190; progabida, que puede prepararse según se  
describe en el documento U.S. 4.094.992; riluzol, que puede  
prepararse según se describe en el documento U.S. 4.370.338;  
25 baclofeno que puede prepararse según se describe en el  
documento U.S. 3.471.548; gabapentina (Neurontin®), que puede  
prepararse según se describe en el documento U.S. 4.024.175;  
vigabatrina, que puede prepararse según se describe en el  
documento U.S. 3.960.927; ácido valproico, que puede prepa-  
30 rarse según ha sido descrito por Carraz et al., en Therapie,  
20, 419, 1965; tiagabina (Gabitril®), que puede prepararse  
según se describe en el documento U.S. 5.010.090; lamotrigina  
(Lamictal®), que puede prepararse según se describe en el  
documento U.S. 4.602.017; pregabalina, que puede prepararse  
35 según se describe en el documento U.S. 6.028.214; fenitoína  
(Dilantin®), que puede prepararse según se describe en el

15 00/54

documento U.S. 2.409,754; carbamazepina (Tegretol®), que puede prepararse según se describe en el documento U.S. 2.948.718; y topiramato (Topamax®) que puede prepararse según se describe en el documento U.S. 4.513.006; y análogos,  
5 derivados profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de estos agonistas del GABA.

En general, según esta invención, los agonistas del GABA utilizados en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y kits de esta invención se administrarán preferible-  
10 mente en una dosis de aproximadamente 4 mg/kg de peso del sujeto a tratar, por día, hasta aproximadamente 60 mg/kg de peso del sujeto a tratar, por día, en una sola dosis o en dosis fraccionadas. Sin embargo, ocurrirá necesariamente alguna variación en la dosis dependiendo del estado del  
15 sujeto que está siendo tratado. El responsable de la dosificación determinará, en todo caso, la dosis apropiada para el sujeto individual. En particular, cuando se emplea como el agonista del GABA en esta invención, la pregabalina se administrará a la dosis de aproximadamente 300 mg hasta  
20 aproximadamente 1200 mg por día, y la gabapentina se administrará a la dosis de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 3600 mg por día.

Cualquier inhibidor de la glicógeno fosforilasa (GPI) puede emplearse como el Segundo Agente en las composiciones  
25 de combinación, terapias de combinación y kits de esta invención. La expresión inhibidor de la glicógeno fosforilasa se refiere a cualquier sustancia o agente o cualquier combinación de sustancias y/o agentes que reduce, retarda o elimina la acción enzimática de la glicógeno fosforilasa.  
30 Tales acciones se determinan con facilidad por los expertos en la técnica según ensayos estándar como se describe en la patente de EE.UU. No. 5.988.463.

La patente de EE.UU. No. 5.988.463, la publicación de la solicitud PCT WO 96/39384 y la publicación de la solicitud  
35 PCT WO 96/39385 ponen de ejemplo GPIs que pueden utilizarse en las composiciones de combinación, métodos y kits de esta

invención, y se refieren a métodos de preparación de estos GPIs.

Los GPIs se administran preferiblemente en cantidades que varían desde aproximadamente 0,005 mg/kg/día hasta  
5 aproximadamente 50 mg/kg/día en una sola dosis o en d sis fraccionadas, de preferencia aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 15 mg/kg por día para un sujeto medio, dependiendo del GPI y de la vía de administración. Sin embargo, ocurrirá necesariamente alguna variación en la dosis  
10 dependiendo del estado del sujeto que está siendo tratado . El responsable de la dosificación determinará, en todo caso, la dosis apropiada para el sujeto individual.

Cualquier inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa (SDI) puede emplearse como el Segundo Agente en las composiciones  
15 de combinación, terapias de combinación y kits de esta invención. La expresión inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa se refiere a cualquier sustancia o agente o cualquier combinación de sustancias y/o agentes que reduce, retarda o elimina la acción enzimática de la sorbitol deshidrogenasa.  
20 La sorbitol deshidrogenasa cataliza la oxidación de sorbitol a fructosa.

Los SDIs se describen en la patente de EE.UU. N . 5.728.704 cedida en común, la patente de EE.UU. No. 5.866.578 y la publicación de la solicitud PCT documento WO 00/59510.

25 La actividad de los SDIs puede evaluarse utilizand los ensayos y métodos descritos en la publicación de la solicitud PCT, cedida en común, documento WO 00/59510 y otros ensayos y métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Los SDIs se administran preferiblemente en cantidades  
30 que varían desde aproximadamente 0,001 mg/kg/día hasta aproximadamente 100 mg/kg/día en una sola dosis o en d sis fraccionadas, de preferencia aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg por día para un sujeto medio, dependiendo del SDI y de la vía de administración. Sin  
35 embargo, ocurrirá necesariamente alguna variación en la d sis dependiendo del estado del sujeto que está siendo tratada. El

152  
00/56

responsable de la dosificación determinará, en todo caso, la dosis apropiada para el sujeto individual.

Cualquier inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5) puede utilizarse como el Segundo Agente en las composiciones de combinación, terapias de combinación y kits de esta invención. La expresión de inhibidor de fosfodiesterasa de tipo 5 se refiere a cualquier sustancia o agente o cualquier combinación de sustancias y/o agentes que reduce, retarda o elimina la acción enzimática de la PDE-5 específica de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Tales acciones se determinan con facilidad por los expertos en la técnica según ensayos tales como los descritos en la publicación de la solicitud PCT, documento WO 00/24745.

Las publicaciones de patentes que siguen ponen de ejemplo inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 que pueden emplearse en las composiciones de combinación, métodos y kits de esta invención, y se refieren a métodos de preparación de esos inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5): publicación de la solicitud PCT, WO 00/24745; publicación de la solicitud PCT, WO 94/28902; publicación de la solicitud de patente europea 0463756A1; publicación de la solicitud de patente europea 0526004A1 y publicación de la solicitud de patente europea 0201188A2. Un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 preferido es el sildenafil, que puede prepararse como se establece en la patente de EE.UU. No. 5.250.534. La sal citrato del sildenafil, conocida también como Viagra®, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. No. 5.955.611, es todavía más preferida.

Los inhibidores de la PDE-5 se administran preferiblemente en cantidades que varían desde aproximadamente 5 mg/día hasta aproximadamente 500 mg/día en una sola dosis o en dosis fraccionadas, de preferencia aproximadamente 10 mg/día hasta aproximadamente 250 mg/día para un sujeto medio, dependiendo del inhibidor de la PDE-5 y de la vía de administración. Sin embargo, ocurrirá necesariamente alguna variación en la dosis dependiendo del estado del sujeto que está siendo tratada. El

153  
00/57

responsable de la dosificación determinará, en todo caso, la dosis apropiada para el sujeto individual.

Cualquier agonista de adenosina puede ser utilizado como el Segundo Agente en las composiciones de combinación, 5 terapias de combinación y kits de la invención. La expresión agonista de adenosina se refiere a cualesquiera sustancias y/o agentes que afectan farmacológicamente a los efectos cardioprotectores de preacondicionamiento isquémico por activación de los receptores A-3 de la adenosina.

10 La utilidad de los agonistas de adenosina como agentes medicinales en el tratamiento de la isquemia del tejido cardíaco se demuestra mediante la actividad de dichos agonistas en ensayos preclínicos convencionales de cardioprotección [véase el ensayo in vivo de Klein, H et al., en 15 Circulation 92:912-917 (1995); el ensayo en corazón aislado de Tracey, W.R. et al., en Cardiovascular Research 33:410-415 (1997); el ensayo antiarrítmico de Yasutake M. et al., en Am. J. Physiol., 36:H2430-H2440 (1994); el ensayo de NMR de Kolke et al., J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 112:765-775 (1996)\* y 20 los ensayos adicionales in vitro e in vivo descritos a continuación. Tales ensayos proporcionan también medios mediante los que las actividades de los agonistas de adenosina pueden compararse con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles 25 para determinar niveles de dosis en mamíferos, incluyendo los seres humanos, para el tratamiento de tales enfermedades.

#### **Ensayos de los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> humanos de la adenosina** **Materiales**

30 cDNAs de los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> humanos de la adenosina, subclonados en el vector de expresión eucariótico pRcCMV (Invitrogen), fueron adquiridos de The Garvan Institute, Sydney, Australia. Células ováricas de hámster chino (CHO-K1) se obtuvieron de American Type Tissue Culture Collection (Rockville, MD, EE.UU.). Los medios de cultivo DMEM y 35 DMEM/F12 y el suero fetal de ternera se obtuvieron de Gibco-

154 00/58

BRL (Grand Island, NY. EE.UU.). El agonista de los receptores A<sub>1</sub>/A<sub>3</sub> de la adenosina, N<sup>6</sup>-(4-amino-3-[<sup>125</sup>I]yodobencil)adenosina (<sup>125</sup>I-ABA) fue preparado por New England Nuclear (Boston, MA, EE.UU.). La adenosina desaminasa (ADA) se obtuvo de  
5 Boehringer Mannheim (Indianapolis, IN, EE.UU.). El inhibidor de la fosfodiesterasa RO-20-1724 se obtuvo de Research Biochemicals International (Natick. MA, EE.UU.).

#### **Expresión de los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> humanos de la adenosina**

Para realizar estudios estables de expresión, plásmidos  
10 de expresión de los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> de la adenosina (20 µg) son transfectados en células CHO-K1 o células HEK 293s, respectivamente, cultivadas en DMEM/F12 (CHO) o DMEM (HEK 293s), con medios de suero de fetal de ternera al 10%, utilizando un kit de transfección en células de mamífero con  
15 fosfato de calcio (5 Prime-3 Prime). Se obtuvieron transfectantes estables por selección en medios completos que contenían 500 µg/ml (CHO) o 700 µg/ml (HEK 293s) de neomicina activa (G418) y fueron rastreados para determinar la expresión por unión de [<sup>125</sup>I]-ABA.

#### **20 Preparación de membranas de receptor**

Células que expresan de modo estable o bien receptor A<sub>1</sub> humano o bien receptor A<sub>3</sub> humano, se recogen mediante centrifugación a 300 x g durante 5 minutos, se desecha el sobrenadante y el glóbulo de células se vuelve a suspender en  
25 tampón de células constituido por (mmol/l): HEPES (10), MgCl<sub>2</sub> (5), PMSF (0,1), bacitracina (100 µg/ml), leupeptina (10 µg/ml), DNasa I (100 µg/ml), ADA (2 U/ml), pH 7,4. Se preparan membranas celulares crudas por aspiración repetida a través de una aguja de calibre 21, se recogen por centrifu-  
30 gación a 60.000 x g y se guardan en tampón de células a -80°C

15 004/59

# **Estimación de constantes de afinidad ( $K_i$ ) de unión de compuestos**

Membranas de receptor se resuspenden en tampón de incubación constituido por (mmol/l) : HEPES (10), EDTA (1),  
 5  $MgCl_2$  (5), pH 7,4. Reacciones de unión (10-20  $\mu g$  de proteína de membranas) se llevan a cabo durante una hora, a temperatura ambiente, en 250  $\mu l$  de tampón de incubación que contenía 0,1 nM de  $^{125}I$ -ABA (2200 Ci/mmol) y concentraciones crecientes de compuesto (0,1 nM - 30  $\mu M$ ). La reacción se detiene  
 10 mediante filtración rápida con PBS enfriada con hiel, a través de filtros de fibra de vidrio (previamente humedecidos con polietilenimina al 0,6%) utilizando un recolector de 96 pocillos Tomtec (Orange, CT, EE.UU.). Los filtros se someten a recuento en un contador de centelleo líquido Wallac  
 15 Microbeta (Gaithersburg, MD, EE.UU.). Se determina la unión inespecífica en presencia de 5  $\mu M$  de I-ABA. Se calculan las constantes inhibitorias ( $K_i$ ) de los compuestos ajustando los datos de unión, por medio de análisis de regresión de mínimos cuadrados, a la ecuación:

20 
$$\% \text{ de inhibición} = 100/[1+(10^C/10^X)^D]$$

en la que X = log [concentración de compuesto], C ( $IC_{50}$ ) = log [concentración de compuesto a inhibición de 50%], y D = la pendiente de Hill. A la concentración de radioligando usada en el presente estudio (10 veces <  $K_D$ ),  $IC_{50} = K_i$ .

## 25 . **Evaluación de la actividad agonística del receptor A3 humano de la adenosina**

La actividad agonística del receptor A3 de la adenosina es evaluada por inhibición de compuesto de niveles de cAMP estimulados por isoproterenol. Células HEK293s transfectadas  
 30 de modo estable con receptores A3 humanos (como se ha descrito anteriormente) se lavan con solución salina tamponada con fosfato (PBS) (exenta de Ca/Mg) y se separan con EDTA 1,0 mM/PBS. Las células se recogen por centrifugación a 300 x g durante 5 minutos y se desecha el sobrenadante. El  
 35 glóbulo de células se dispersa y se resuspende en tampón de

150  
00/60

células (DMEM/F12, conteniendo HEPES 10 mM, Ro-20-1724 20  $\mu$ M y ADA 1 U/ml). Después de preincubación de células (100.000/pocillo) durante 10 min a 37°C, 1  $\mu$ M de isoproterenol, con o sin concentraciones crecientes (0,1 nM-300 nM) de compuesto de ensayo, y la incubación se continúa durante 10 min. Las reacciones se terminan por adición de HCl 1,0 N seguida de centrifugación a 2000 x g durante 10 minutos. Se retiran los sobrenadantes de las muestras (10  $\mu$ l) y se determinan los niveles de cAMP mediante radioinmunoensayo (New England Nuclear, Boston, MA, EE.UU.). La acumulación de cAMP estimulada por isoproterenol, basal y testigo (pmol/ml(100.000 células) son, rutinariamente, 3 y 80, respectivamente. Curvas lisas se ajustan a los datos mediante análisis de regresión no lineal por mínimos cuadrados, a la ecuación

% cAMP estimulado por isoproterenol =  $100/[1+(10^X/10^C)^D]$ , en la que X = log[concentración de compuesto], C ( $IC_{50}$ ) = log[concentración de compuesto a una inhibición de 50%], y D = la pendiente de Hill.

Los efectos terapéuticos de los compuestos de esta invención para prevenir lesiones del tejido cardiaco que resultan de una ofensa isquémica, pueden demostrarse in vitr junto con líneas presentadas por Tracey et al., en Cardio-vasc. Res., 33:410-415, 1997).

Las siguientes publicaciones de patentes ponen de ejemplo agonistas de adenosina que pueden ser utilizados en las composiciones de combinación, métodos y kits de esta invención, y se refieren a métodos de preparación de esos agonistas de adenosina: Patente de EE.UU. No. 5.604.210; patente de EE.UU. No. 5.688.774; patente de EE.UU. N. 5.773.423; J. Med.Chem. 37, 636-646, 1994; J. Med. Chem. 38, 1174-1188, 1995; J. Med. Chem 38, 1720-1735, 1995.

La patente de EE.UU. No. 5.817.760, describe receptores A1, A2a, A2b y A3 de adenosina, humanos, recombinantes, que fueron preparados mediante técnicas de clonación de cDNA y de reacción en cadena de la polimerasa. Los receptores de

157 00/61

adenosina recombinantes pueden ser utilizados en un ensayo para identificar y evaluar entidades que se unen o que mejoran la unión a receptores de adenosina.

Los agonistas de adenosina se administran preferiblemente en cantidades que varían desde aproximadamente 0,001 mg/kg/día hasta aproximadamente 100 mg/kg/día, para un sujeto medio, dependiendo del agonista de adenosina y de la vía de administración. Una dosis especialmente preferida es aproximadamente 0,01 mg/kg/día hasta aproximadamente 50 mg/kg/día de un agonista de adenosina. No obstante, alguna variación en la dosis ocurrirá necesariamente dependiendo del estado del sujeto que está siendo tratado. El responsable de la dosis determinará, en todo caso, la dosis apropiada para el sujeto individual.

15       Cualquier inhibidor de NHE-1 puede ser empleado como el Segundo Agente en las composiciones de combinación, terapias de combinación y kits de esta invención. La expresión inhibidor de NHE-1 se refiere a compuestos que inhiben el sistema de transporte de intercambio sodio/protón ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ) y  
20 por tanto son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedades causadas o agravadas por la aceleración del sistema de transporte de intercambio sodio/protón ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ), por ejemplo, enfermedades cardiovasculares [por ejemplo, arteriosclerosis, hipertensión, arritmia (por  
25 ejemplo, arritmia isquémica, arritmia debida a infarto de miocardio, síncope cardíaco, disfunción miocárdica, arritmia después de PTCA o después de trombolisis, etc.), angina de pecho, hipertrofia cardíaca, infarto de miocardio, fallo cardíaco (por ejemplo, fallo cardíaco congestivo, fallo  
30 cardíaco agudo, hipertrofia cardíaca, etc.), restenosis después de PTCA, PTCI, choque (por ejemplo, choque hemorrágico, choque por endotoxinas, etc.)], enfermedades renales (por ejemplo, diabetes mellitus, nefropatía diabética, fallo renal isquémico agudo, etc.) trastornos orgánicos asociados con  
35 isquemia o reperfusión isquémica [por ejemplo, trastornos asociados con reperfusión isquémica del músculo cardíaco,

158 00162

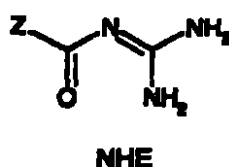
fallo renal agudo, o trastornos inducidos por tratamientos quirúrgicos tales como cirugías de injerto de derivaciones (bypass) en las arterias coronarias (CABG), cirugías vasculares, trasplante de órganos, cirugías no cardíacas o angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA)], enfermedades cerebrovasculares (por ejemplo, apoplejía isquémica, apoplejía hemorrágica, etc.), trastornos isquémicos cerebrales (por ejemplo, trastornos asociados con infarto cerebral, trastornos causados después de apoplejía cerebral como secuelas, o edema cerebral. Los inhibidores de NHE-1 pueden ser utilizados también como agentes de protección miocárdica durante cirugías de injerto de bypass en las arterias coronarias (CABG), cirugías vasculares, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), PTCI, trasplante de órganos, o cirugías no cardíacas.

La utilidad de la combinación de compuestos de la presente invención con inhibidores de NHE-1 como agentes medicinales en el tratamiento de enfermedades, tales como se detallan en esta memoria, en mamíferos (por ejemplo seres humanos), por ejemplo, protección miocárdica durante la cirugía o protección miocárdica en pacientes que presentan acontecimientos isquémicos cardíacos o cerebrales en curso o cardioprotección crónica en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria diagnosticada, o en riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, disfunción cardíaca o síncope miocárdico, se demuestra mediante la actividad de dicha combinación en ensayos preclínicos convencionales de protección cardíaca [véase el ensayo in vivo de Klein, H. et al., en *Circulation* 92:912-917 (1995); el ensayo en corazón aislado de Scholz, W. et al., en *Cardiovascular Research* 29:260-268 (1995); el ensayo antiarrítmico de Yasutake M. et al., *Am. J. Physiol.*, 36:H2430-H2440 (1944); el ensayo de NMR de Kolke et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 112:765-775 (1996)], y los ensayos adicionales, in vitro e in vivo descritos a continuación. Tales ensayos proporcionan también medios mediante los que las actividades de los componentes de fórmula I de esta

invención pueden compararse con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar niveles de dosis en mamíferos, incluyendo los seres humanos, para el tratamiento de tales enfermedades.

Las publicaciones de patentes que siguen ponen de ejemplo inhibidores de NHE-1 que pueden ser utilizados en las composiciones de combinación, métodos y kits de esta invención, y se refieren a métodos de preparación de esos inhibidores de NHE-1: patente de EE.UU. No. 5.698.581, publicación de la solicitud de patente europea No. EP 803 501 A1, publicación de las solicitudes de patentes internacionales Nos. WO 94/26709 y PCT/JP97/04650.

Los inhibidores de NHE-1 preferidos incluyen compuestos de la fórmula NHE,



uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, en los que

Z, en el compuesto de fórmula NHE, está conectado a carbono y es un anillo diinsaturado, diaza, de cinco miembros, que tiene dos nitrógenos contiguos, estando dicho anillo, opcionalmente, mono-, di- o tri-sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ ;

o

Z, en el compuesto de fórmula NHE, está conectado a carbono y es un anillo diinsaturado, triaza, de cinco miembros, estando dicho anillo, opcionalmente, mono- di-sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^4$  y  $R^5$ ;

160  
00/64

en cuyo compuesto de fórmula NHE,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, hidroxialquilo( $C_1-C_4$ ), alquilo( $C_1-C_4$ ), alquil( $C_1-C_4$ )tio, cicloalquilo( $C_3-C_4$ ), cicloalquil( $C_3-C_7$ )alquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxi( $C_1-C_4$ ), alcoxialquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxialquilo( $C_1-C_4$ ), mono-N- o di-N,N-alquil( $C_1-C_4$ )carbamoilo, M o M(alquilo( $C_1-C_4$ )), teniendo opcionalmente cualquiera de dichos restos alquilo de  $C_1-C_4$  anteriores de uno a nueve átomos de flúor; estando dicho alquilo( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo( $C_3-C_4$ ), opcionalmente, mono- o di-sustituido independientemente con hidroxialquilo( $C_1-C_4$ ), alquil( $C_1-C_4$ )tio, alquil( $C_1-C_4$ )sulfinilo, alquil( $C_1-C_4$ )sulfonilo, alquilo( $C_1-C_4$ ), mono-N- o di-N,N-alquil( $C_1-C_4$ )carbamoilo o mono-N- o di-N,N-alquil( $C_1-C_4$ )aminosulfonilo; y teniendo dicho cicloalquilo( $C_3-C_4$ ), opcionalmente, de uno a siete átomos de flúor;

en el que M, en el compuesto de fórmula NHE, es un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que tiene, opcionalmente, uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o, un anillo bicíclico que consta de dos anillos de tres a seis miembros fusionados, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno;

dicho M, en el compuesto de fórmula NHE está, opcionalmente, sustituido sobre un anillo si el resto es monocíclico, o uno o ambos anillos si el resto es bicíclico, sobre carbono o nitrógeno, con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ , en el que uno de  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  es, opcionalmente, un anillo de tres a siete miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado; que tiene opcionalmente uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituido con alquilo( $C_1-C_4$ ) y adicionalmente  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son opcionalmente, hidroxialquilo, nitro,

halo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 formilo, alcanilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcanilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)oxi, alcanilo(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>)amino, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilamino, sulfonamido, alquil(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>)sulfonamido, amino, mono-N- o di-N,N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino,  
 5 carbamilo, mono-N- o di-N,N-(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbamilo, ciano,  
 tiol, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo, mono-N- o di-  
 N,N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminosulfonilo, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquini-  
 lo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o ciclo alqueno(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>),  
 en el que dichos sustituyentes R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> de alcoxi(C<sub>1</sub>-  
 10 C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcanilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio, mono-  
 N- o di-N,N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino o cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), están  
 opcionalmente monosustituídos independientemente con hidroxilo,  
 alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcanilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 alcanilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, alcanilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)oxi, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carb ni-  
 15 lamino, sulfonamido, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonamido, amino, mono-N-  
 o di-N,N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, carbamilo, mono-N- o di-N,N-  
 alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbamilo, ciano, tiol, nitro, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio,  
 alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo o mono-N- o di-  
 N,N-(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))aminosulfonilo, u opcionalmente sustituidos  
 20 con uno a nueve átomos de flúor.

Los inhibidores de NHE-1 especialmente preferidos  
 incluyen:  
 [1-(8-Bromoquinolin-5-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbo-  
 nil]guanidina; [1-(6-cloroquinolin-5-il)-5-ciclopropil-1H-  
 25 pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(indazol-7-il)-5-cicl pro-  
 pil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(bencimidazol-5-il)-  
 5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(1-isoqui-  
 nolil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [5-  
 ciclopropil-1-(4-quinolinil)-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina;  
 30 [5-ciclopropil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]guani-  
 dina; [5-ciclopropil-1-(quinolin-8-il)-1H-pirazol-4-carbo-  
 nil]guanidina; [1-(indazol-6-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carbo-  
 nil]guanidina; [1-(indazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carbo-  
 nil]guanidina; [1-(bencimidazol)-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-  
 35 carbonil]guanidina; [1-(1-metilbencimidazol)-6-il)-5-etil-1H-  
 pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(5-quinolinil)-5-n-propil-1H-

162 004/66

- pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(5-quinolinil)-5-isopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [5-etil-1-(6-quinolinil)-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(2-metilbencimidazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(1,4-benzodioxan-6-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(benzotriazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(3-cloroindazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(5-quinolinil)-5-butil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [5-propil-1-(6-quinolinil)-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [5-isopropil-1-(6-quinolinil)-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(2-cloro-4-metilsulfonilfenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(2-clorofenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(2-bromofenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(2-fluorofenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(2-cloro-5-metoxifenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(2-cloro-4-metilaminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(2,5-diclorofenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(2,3-diclorofenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(2-cloro-5-aminocarbonilfenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(2-cloro-5-aminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(2-fluoro-6-trifluorometilfenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(2-cloro-5-metilsulfonilfenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(2-cloro-5-dimetilaminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [1-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [5-metil-1-(2-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [5-etil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [5-ciclopropil-1-(2-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [5-ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina; [5-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina;

162  
00467

dina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Los inhibidores de NHE-1 preferidos y especialmente preferidos descritos en los dos párrafos anteriores, pueden ser preparados según métodos expuestos en la solicitud de  
5 patente internacional No. PCT/IB99/00206.

Los inhibidores de NHE-1 se administran preferiblemente en cantidades que varían desde aproximadamente 0,001 mg/día hasta aproximadamente 100 mg/día, para un sujeto medio, dependiendo del inhibidor de NHE-1 y de la vía de administra-  
10 ción. No obstante, necesariamente ocurrirá alguna variación en la dosis, dependiendo del estado del sujeto que está siendo tratado, Una dosis especialmente preferida contiene aproximadamente 0,01 a 50 mg/día de dicho inhibidor de NHE-1. El responsable individual de la dosificación, determinará, en  
15 todo caso, la dosis apropiada para el sujeto individual.

Tal como se emplea en esta memoria, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de compuesto o compuestos de la presente invención que es capaz de inhibir o evitar las complicaciones diabéticas y/o la isquemia del  
20 tejido cardíaco, descritas en esta memoria. Los términos "inhibir" o "inhibición" se refieren a prohibir, tratar, aliviar, mejorar, detener, restringir, retardar o invertir la progresión, o reducir la gravedad de una complicación resultante de diabetes en pacientes que están en peligro de  
25 padecer tales complicaciones. Como tales, estos métodos incluyen administración médica terapéutica (aguda) y/o administración profiláctica (prevención), según sea apropiado. La cantidad y cadencia de los compuestos administrados dependerá, como es lógico, del sujeto que está siendo  
30 tratado, de la gravedad de la afección, del modo de administración y del juicio del médico que prescribe el tratamiento. Así, debido a la variabilidad de un paciente a otro, las dosis indicadas anteriormente son una pauta y el médico puede recetar las dosis del fármaco necesarias para conseguir el  
35 tratamiento que considere apropiado para el paciente. Al considerar el grado de tratamiento deseado, el médico debe

164 007/68

equilibrar una diversidad de factores tales como la edad del paciente, la presencia de una enfermedad previamente existente, así como la presencia de otras enfermedades.

En los aspectos de esta invención relacionados con  
5 métodos terapéuticos de tratamiento o prevención de complicaciones diabéticas en los que se administran juntos un compuesto de Fórmula I de esta invención y un Segundo Agente como parte de la misma composición farmacéutica, y con  
10 métodos en los que estos dos agentes se administran por separado, el régimen de dosis apropiado, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos entre dosis de los agentes activos, dependen otra vez del compuesto de Fórmula I de esta invención y del Segundo Agente que se están utilizando, el tipo de composiciones farmacéuticas en uso, las  
15 características del sujeto tratado, y la gravedad del estado o estados.

La administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de esta invención puede llevarse cabo mediante cualquier método que distribuya un compuesto o composición de  
20 esta invención, preferentemente al tejido deseado (por ejemplo, tejido nervioso, renal, cristalino, de la retina y/o tejido cardíaco). Estos métodos incluyen la vía oral, parenteral, la vía intraduodenal, etc. y pueden administrarse en una dosis única (por ejemplo, una vez al día) o en varias  
25 dosis o mediante infusión constante.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse a un sujeto necesitado de tratamiento mediante una variedad de vías de administración convencionales, incluyendo administración oral, tópica, parenteral, por  
30 ejemplo, intravenosa, rectal, subcutánea o intramedular. Además, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse intranasalmente, en forma de supositorio o usando una formulación "flash", es decir, permitiendo que la medicación se disuelva en la boca sin necesidad de emplear  
35 agua.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos o en combinación con excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una dosis única o en varias dosis. Los excipientes, vehículos y diluyentes farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes sólidos inertes o cargas, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos de esta invención y los excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, se administran luego fácilmente en una diversidad de formas farmacéuticas tales como comprimidos, polvos, trociscos, jarabes, soluciones inyectables y semejantes. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como sustancias aromatizantes, aglutinantes, excipientes y semejantes,

Así pues, para los fines de administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen excipientes diversos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y/o fosfato de calcio, junto con diversos agentes de desintegración tales como almidón, ácido algínico y/o ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y/o goma arábiga. Adicionalmente, se usan frecuentemente, con fines de compresión, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco. Composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse también como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras. Los materiales preferidos en este caso incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el agente farmacéutico activo existente en ellos puede combinarse con diversos agentes edulcorante o aromatizantes, materias colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y/o sus combinaciones.

00170 166

Para administración parenteral, pueden emplearse soluciones de los compuestos de esta invención en aceite de sésamo o de cacahuete, soluciones acuosas de propilenglicol, o en soluciones acuosas estériles. Tales soluciones acuosas deben ser tamponadas adecuadamente, si es necesario, y hacerse isotónico primeramente el diluyente líquido con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, los medios acuosos estériles empleados son todos fácilmente accesibles mediante técnicas estándar conocidas por los expertos en la técnica.

En general, una composición de esta invención se administra oralmente, o parenteralmente (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedularmente). También puede estar indicada la administración tópica, por ejemplo, cuando el paciente está aquejado de trastornos gastrointestinales o siempre que la medicación se aplique del mejor modo a la superficie de un tejido u órgano, según determine el médico que atiende el caso.

La administración bucal de una composición de esta invención puede tomar la forma de comprimidos o trociscos, formulados de un modo convencional.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos de la invención se distribuyen convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente de pulverización por bomba que es comprimido o se hace bombear por el paciente o como una presentación de pulverización en aerosol a partir de un recipiente puesto bajo presión o un nebulizador, con el uso de un agente propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol puesto bajo presión, la unidad de dosis puede determinarse proporcionando una válvula para distribuir una cantidad medida. El recipiente puesto bajo presión o nebulizador puede contener

167

00471

una solución o suspensión de un compuesto de esta invención. Cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para usar en un inhalador o insuflador, puedan formularse conteniendo una mezcla de polvo de un compuesto o compuestos de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Con fines de administración transdérmica (por ejemplo, tópica) se preparan soluciones acuosas o parcialmente acuosas, estériles, diluidas (habitualmente en una concentración de 0,1% a 5% aproximadamente), por otra parte similares a las soluciones parenterales anteriores.

Se conocen métodos de preparación de diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo, o serán evidentes a la luz de esta descripción, a los expertos en la técnica. Para ejemplos de métodos de preparación de composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19ª Edición (1995).

En los aspectos de esta invención que se refieren a las composiciones de combinación, en las que las composiciones contienen una cantidad de un compuesto de Fórmula I de esta invención y un Segundo Agente, la cantidad de cada uno de tales ingredientes puede ser, independientemente, 0,0001%-95% de la cantidad total de la composición, con tal que, como es lógico, la cantidad total no exceda del 100%. En cualquier caso, la composición de formulación que ha de ser administrada contendrá una cantidad de cada uno de los componentes de la composición según la invención, en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad/complicaciones del sujeto que está siendo tratado.

Dado que la presente invención tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de la enfermedad/complicaciones descritas en esta memoria con una combinación de ingredientes activos que pueden administrarse por separado, la invención se refiere también a combinar composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones

farmacéuticas separadas: un compuesto de Fórmula I uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto o profármaco, y un Segundo Agente, según se ha descrito anteriormente. El kit comprende un recipiente para  
5 contener las composiciones separadas tal como un frasco dividido o un envase de lámina metálica dividido. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran  
10 preferiblemente en formas farmacéuticas diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a intervalos de dosis diferentes, o cuando se desea la titulación de los componentes individuales de la combinación por el médico que prescribe la administración.

15 Un ejemplo de un kit tal es el que constituyen los llamados "blister pack". Los blister packs son bien conocidos en la industria del envasado y se emplean ampliamente para el acondicionamiento de formas farmacéuticas unitarias (comprimidos, cápsulas y semejantes). Los blister packs constan, en  
20 general, de una lámina de un material relativamente rígido cubierto con una hoja de un material plástico, preferiblemente transparente. Durante el proceso de acondicionamiento se forman cavidades en la hoja de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas que  
25 han de envasarse. Seguidamente, los comprimidos o cápsulas se colocan en las cavidades y la lámina de material relativamente rígido se cierra herméticamente contra la hoja de plástico en la cara de la hoja opuesta a la dirección en que se forman las cavidades. Como resultado de ello, los comprimidos o  
30 cápsulas se encierran herméticamente en las cavidades existentes entre la hoja de plástico y la lámina. Preferiblemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas pueden retirarse del blister pack aplicando presión manualmente sobre las cavidades con lo que se forma  
35 una abertura en la lámina en el lugar de la cavidad. El comprimido o cápsula puede retirarse entonces a través de

dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio sobre el kit, por ejemplo, en forma de números, cerca de los comprimidos o cápsulas, de modo que los números se correspondan con los días del régimen en que los comprimidos o cápsulas así especificados deben ser ingeridos. Otro ejemplo de un recordatorio tal es un calendario impreso sobre la tarjeta, por ejemplo, tal como sigue "Primera semana, Lunes, Martes, etc..., Segunda semana, Lunes, Martes,..." etc. Otras variaciones de recordatorios resultarán evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas que hay que tomar en un día dado. Asimismo, una dosis diaria de un compuesto de Fórmula I de esta invención puede consistir en un comprimido o cápsula, al tiempo que una dosis diaria del Segundo Agente puede consistir de varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El recordatorio debe reflejar esto.

En otra realización específica de la invención, se proporciona un distribuidor designado para dispensar las dosis diarias, una cada vez, en el orden de su uso pretendido.. Preferiblemente, el dispensador está provisto de un recordatorio, para facilitar adicionalmente el cumplimiento con el régimen. Un ejemplo de un recordatorio tal es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que ha sido dispensado. Otro ejemplo de un recordatorio tal es una memoria de micro-chip, accionada por una pila, acoplada con una señal de lectura de cristal líquido o una señal recordatoria audible que, por ejemplo lee la fecha en que ha sido tomada la última dosis diaria y/o recuerda cuando ha de tomarse la siguiente dosis.

Los artículos de revistas y referencias bibliográficas científicas, patentes, y publicaciones de solicitudes de patentes que se citan anteriormente se incorporan totalmente en esta memoria por referencia.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de Thomas-Hoover de determinación de puntos de fusión en capilar, y están sin corregir. Los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron bajo condiciones de termo-pulverización (thermospray) (TS) en un Espectrómetro de masas Trio 1000 de Fisons (ahora Micromass) (Micromass Inc. Beverly, Massachusetts), bajo condiciones de ionización química (CI) en un Espectrómetro de masas Particle Beam de Hewlett Packard 5989A (Hewlett Packard Co., Palo Alto, California), o bajo ionización química a presión atmosférica (APCI) en un espectrómetro Platform II de Fisons (ahora Micromass).

Ejemplo 1

6-(Indol-2-sulfonyl)-2H-piridazin-3-ona

15 **Etapas A :** 3-Metoxi-6-(indol-2-sulfonyl)piridazina. A una solución de 2-mercaptoindol (6,7 mmol, 1,0 g) en acetona (20 ml) se añadió 2-cloro-6-metoxipiridazina (144 mmol, 1,52 g) y carbonato de potasio (70 mmol, 0,98 g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Se separó la acetona en exceso y el residuo se sometió a reparto entre 20  $\text{CHCl}_3$  (20 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml). Se recogió la capa de  $\text{CHCl}_3$ , se secó, se filtró, y el filtrado se evaporó hasta obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos:EtOAc, 4:1) obteniendo la 3-metoxi-6-(indol-2-sulfonyl)piridazina (31%, 534 mg).

**Etapas B:** 3-Metoxi-6-(indol-2-sulfonyl)piridazina. A una solución de 3-metoxi-6-(indol-2-sulfonyl)piridazina (1,9 mmol, 488 mg) en  $\text{CHCl}_3$  (20 ml) se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (MCPBA, 4,1 mmol, 1,0 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la 30 mezcla de reacción y el filtrado se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml). Se recogió la capa clorofórmica, se filtró, se secó y el filtrado se evaporó hasta obtener un residuo, que se purificó 35 por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos:EtOAc,

00475 171

3:1) obteniendo el producto deseado, 3-metoxi-6-(indol-2-sulfonil)piridazina (33%, 180 mg).

5 Etapa C: 6-(Indol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona. Una mezcla de 3-metoxi-6-(indol-2-sulfonil)piridazina (0,58 mmol, 290 mg), HCl conc. (0,5 ml), y dioxano (3 ml), se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. Se añadió agua (10 ml) al residuo y el sólido resultante, 6-(indol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona, se recogió y se secó (83%, 133 mg); p.f. 248-249°C.

10

### Ejemplo 2

#### 6-(5-Cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

15 Etapa A: 5-Cloro-2-mercapto-3-metilbenzofurano. Se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexano, 0,09 mol, 33 ml), gota a gota, a lo largo de 15 minutos, a una solución de 5-cloro-3-metilbenzofurano (que se preparó según se describe en J. Chem. Soc., 744-777, 1965, 0,09 mol, 369 mg) en tetrahidrofurano (THF, 160 ml), enfriada a -78°C. A esta solución se añadió polvo de azufre (0,09 mol, 2,7 g) y la  
20 mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y luego se apagó con éter (200 ml) y H<sub>2</sub>O (500 ml). Se añadió HCl al 10% suficiente para ajustar el pH a 7. Se recogió la capa etérea, se secó se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad  
25 obteniendo un sólido de color amarillo pálido, el 5-cloro-2-mercapto-3-metilbenzofurano (90%, 15,1 g)..

Etapa B: 6-(5-Cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfenil)piridazina. A una solución que contenía 5-cloro-2-mercapto-3-metilbenzofurano (10 mmol, 1,98 g) y 3-cloro-6-metoxipiridazina (10  
30 mmol, 1,44 g) en dimetilformamida (DMF, 10 ml) se añadió carbonato de potasio (20 mmol, 2,76 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se apagó con H<sub>2</sub>O (200 ml), se recogió el sólido amarillo que precipitó y el sólido se purificó por  
35 cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos:EtOAc, 9:1)

172  
001/76

obteniend6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfenil)piridazi-  
na (93%, 2,87 g); p.f. 131°C - 134°C.

**Etapas C:** 6-(5-Cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfenil)-2H-  
piridazin-3-ona. Una mezcla de 6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-  
2-sulfenil)piridazina (1,6 mmol, 500 mg), HCl conc. (1 ml) y  
5 dioxano (5 ml), se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla  
de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. Se añadió agua  
(10 ml) al residuo y el precipitado blanco resultante se  
recogió y se recristalizó en etanol obteniendo el producto  
10 deseado, 6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfenil)-2H-  
piridazin-3-ona (73%, 113 mg); p.f. >240°C.

**Etapas D:** 6-(5-Cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-  
piridazin-3-ona. A una mezcla de 6-(5-cloro-3-metilbenzofura-  
no-2-sulfenil)-2H-piridazin-3-ona, y ácido acético (30 ml),  
15 se añadió ácido peracético (33 mmol, 7,8 ml). La mezcla de  
reacción se dejó agitar durante la noche y el sólido precipi-  
tado se recogió y se lavó con agua. El sólido se secó al aire  
y se recristalizó en metanol, obteniendo 6-(5-cloro-3-  
metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona, (37%, 1,81  
20 g). p.f. 247°C-248°C.

### Ejemplo 3

#### 6-(5-Cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H- piridazin-3-ona

**Etapas A:** 3-Metoxi-6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfo-  
nil)piridazina. Se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexano, 1,2  
25 mmol, 0,48 ml), gota a gota, a lo largo de 15 minutos, a una  
solución de 5-cloro-2-metilbenzofurano (preparado según se  
describe en J. Chem. Soc. 744-777, 1965, 1,92 mmol, 369 mg)  
en THF (6 ml), enfriada a -78°C. A la solución obtenida se  
30 añadió 2-fluorosulfonil-4-metoxipiridazina (1,92 mmol, 320  
mg) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se  
dejó llegar a la temperatura ambiente durante la noche y  
luego se apagó con EtOAc (20 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). Se recogió la  
parte orgánica, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó  
35 a sequedad obteniendo un producto crudo que se purificó por

001/77 173

cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos:EtOAc, 3:2) obteniendo el producto deseado: 3-metoxi-6-(5-clor-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)piridazina (22%, 166 mg).

**Etapas B:** 6-(3-Metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona. Una mezcla de 3-metoxi-6-(5-cloro-3-metilbenzofuran-2-sulfonil)piridazina (0,5 mmol, 162 mg), HCl conc. (1 ml) y dioxano (3 ml) se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. Se añadió agua (10 ml) al residuo. El precipitado amarillo resultante se recogió y se recristalizó en etanol, obteniend el producto deseado : 6-(3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona (73%, 113 mg); p.f. 247°C - 248°C.

#### Ejemplo 4

#### 6-(5-Cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

**Etapas A:** 3-Metoxi-6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)piridazina. Se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexano, 33 mmol, 13,2 ml), gota a gota, a lo largo de 15 minutos, a una solución de 5-cloro-2-metilbenzofurano (preparado según se describe en J. Chem. Soc. 744-777, 1965, 1,92 mmol, 369 mg) en THF (30 ml), enfriada a una temperatura entre -50°C a 35°C. Esta solución se hizo pasar a un embudo de adición con una camisa de enfriamiento y se añadió gota a gota a una solución de 3-fluorosulfonil-6-metoxipiridazina (30 mmol, 5,76 g) en THF (30 ml) a lo largo de 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó llegar a la temperatura ambiente, se separó el disolvente en exceso, y el residuo se apagó con H<sub>2</sub>O (500 ml). El sólido granulado se filtró y se secó al aire obteniendo la 3-metoxi-6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)piridazina (75%, 7,62 g).

**Etapas B:** 6-(5-Cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-2H-piridazin-3-ona. Una mezcla de 3-metoxi-6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)piridazina (22,2 mmol, 7,5 g), HCl conc (5 ml) y dioxano (50 ml) se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó

a sequedad. Se añadió agua (20 ml) al residuo. Se recogió el precipitado resultante y se recristalizó en etanol obteniendo el producto deseado: 6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-2H-piridazin-3-ona (89%, 6,42 g).

5

Ejemplo 56-(Benzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 5 se preparó a partir de benzofurano de un modo análogo al método del Ejemplo 3. (10%): p.f. 210°C-211°C.

10

Ejemplo 66-(5-Metoxibenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 6 se preparó a partir de 5-metoxibenzofurano de un modo análogo al método del Ejemplo 3. (28%): p.f. 222°C-223°C.

15

Ejemplo 76-(3,5-Dimetilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 7 se preparó a partir de 3,5-dimetilbenzofurano de un modo análogo al método del Ejemplo 3. (68%): p.f. 246°C-247°C.

20

Ejemplo 86-(5,7-Diclorobenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 8 se preparó a partir de 5,7-diclorobenzofurano de un modo análogo al método del Ejemplo 3. p.f. 240°C-245°C.

25

Ejemplo 96-(5-Clorobenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 9 se preparó a partir de 5-clorobenzofurano de un modo análogo al método del Ejemplo 5. (68%); p.f. 246°C-247°C.

00179 175

Ejemplo 10

6-(4-Cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 10 se preparó a partir de 4-cloro-3-metilbenzofurano de un modo análogo al método del Ejemplo 5. (25%); p.f. 232°C-233°C.

Ejemplo 11

6-(3-Metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

**EtapA A:** 3-Metoxi-6-(3-metilbenzofurano-2-sulfonil)piridazina. Una solución de 2-bromo-3-metilbenzofurano (Helv. Chim. Acta, 31, 78, 1948)(1,34 mmol, 283 mg) en THF (5 ml) se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota n-butil-litio (2,5 M en hexano, 1,47 mmol, 0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió 2-fluorosulfonil-4-metoxipiridazina (1,34 mmol, 257 mg). La mezcla de reacción se dejó llegar a la temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con EtOAc (20 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). La parte orgánica se recogió, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad obteniendo un aceite de color pardo, 3-metoxi-6-(3-metilbenzofurano-2-sulfonil)piridazina (52%, 212 mg).

**EtapA B:** 6-(3-Metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona. Una mezcla del producto anterior (0,73 mmol, 212 mg), HCl conc. (2 ml) y dioxano (3 ml) se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad obteniendo un producto crudo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc:hexanos, 1:1), obteniendo 6-(3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona (31%, 65 mg); p.f. 182°C - 183°C.

Ejemplo 12

6-(5-Trifluorometil-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

**EtapA A:**  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluoro-o-yodo-p-cresol. Una mezcla de yodo (91,6 mmol, 23,2 g) y bicarbonato de sodio (91,6 mmol, 7,7 g) se añadió a una solución de  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-p-cresol (83,3

mmol, 13,5 g) en THF (90 ml) y H<sub>2</sub>O (90 ml) y la mezcla de reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió suficiente tiourea (solución al 5%) para retirar el yodo en exceso, como indica el cambio de color de la reacción desde violeta intenso a pardo.. La mezcla de reacción se extrajo con éter (3 x 100 ml), se secó el extracto, se filtró y el filtrado se concentró obteniendo un aceite de color pardo. Se destiló este aceite (p.e. 105°C a 44 mm de Hg) obteniendo  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-o-yodo-p-cresol (4,1 g, 75% de pureza, mezclado con el  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-p-cresol de partida.

**Etapas B:** A una mezcla del  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-o-yodo-p-cresol anterior de 75% de pureza (4,1 g, 17 mmol), carbonato de potasio (7,7 g) y DMF (120 ml) se añadió bromuro de alilo (6,8 g). Al cabo de 3 horas la mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con éter (2 x 100 ml). Se recogió la capa etérea, se secó, se filtró y se concentró el filtrado obteniendo un aceite de color pardo. Se destiló este aceite (p.e. 95-100°C, a 20 mm de Hg) obteniendo una mezcla (3:1) de compuestos alílicos.

**Etapas C:** 3-Metil-5-trifluorometilbenzofurano. A una mezcla de los compuestos alílicos anteriores (3,9 g, 8,83 mmol del isómero deseado), carbonato de sodio (22,1 mmol, 2,3 g), formiato de sodio (8,83 mmol, 0,81 g), cloruro de n-butilamonio (9,72 mmol, 2,7 g) y DMF (15 ml), se añadió diacetato de paladio (0,44 mmol, 0,1 g). La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se mantuvo en tal temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se secó y se evaporó obteniendo un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos) obteniendo 3-metil-5-trifluorometilbenzofurano al estado de un aceite claro (44%, 780 mg).

**Etapas D:** 3-Metoxi-6-(5-trifluorometil-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)piridazina.

n-Butil-litio (2,5 M en hexano, 4,2 mmol, 1,7 ml) se añadió, gota a gota, a lo largo de 15 minutos, a una solución

de 3-metil-5-trifluorometilbenzofurano (3,82 mmol, 765 mg) en THF (10 ml) enfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$ . A esta solución se añadió 2-fluorosulfonyl-4-metoxipiridazina (3,82 mmol, 734 mg) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó  
5 llegar a temperatura ambiente durante la noche y se apagó luego con EtOAc (20 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml). Se recogió la parte orgánica, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad obteniendo un producto crudo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos:EtOAc, 3:1)  
10 obteniendo el producto deseado, 3-metoxi-6-(5-trifluorometil-3-metilbenzofurano-2-sulfonyl)piridazina (35%, 501 mg).  
**Etapas E:** 6-(5-Trifluorometil-3-metilbenzofurano-2-sulfonyl-2H-piridazin-3-ona. Una mezcla de 3-metoxi-6-(5-trifluorometil-3-metilbenzofurano-2-sulfonyl)piridazina (1,34 mmol, 500  
15 mg), HCl conc, (2 ml) y dioxano (4 ml), se calentó a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. Se añadió agua (10 ml) al residuo. Se recogió el sólido blanco resultante y se secó al aire obteniendo el producto deseado: 6-(5-trifluorometil-3-metilbenzofuran -2-  
20 sulfonyl)-2H-piridazin-3-ona (56%, 270 mg): p.f.  $244^{\circ}\text{C}$ - $245^{\circ}\text{C}$ .

### Ejemplo 13

#### 6-(5-Cloro-3-isopropilbenzofurano-2-sulfonyl)-2H-piridazin-3-ona

**Etapas A:** 3-Metoxi-6-(5-cloro-3-isopropilbenzofuran -2-sulfonyl)piridazina. n-Butil-litio (2,5 M en hexano, 4,04  
25 mmol, 1,62 ml) se añadió, gota a gota, a lo largo de 15 minutos, a una solución de 5-cloro-3-isopropilbenzofurano (que se preparó según se describe en J. Am. Chem. Soc., 72, 5308 1950. 3,67 mmol, 715 mg) en THF (10 ml) enfriada a  
30  $-78^{\circ}\text{C}$ . A esta solución se añadió 2-fluorosulfonyl-4-metoxipiridazina (3,67 mmol, 706 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente durante la noche y luego se apagó con EtOAc (20 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml). Se recogió la parte orgánica, se  
35 secó, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad obtenien-

178 001/82

do un producto crudo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos:EtOAc, 4:1) obteniendo el productodeseado:3-metoxi-6-(5-cloro-3-isopropilbenzofurano-2-sulfonil)piridazina (21%, 283 mg).

- 5 **Etapla B:** 6-(5-Cloro-3-isopropilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona. Una mezcla del producto anterior (0,77 mmol, 283 mg), HCl conc. (1,5 ml) y dioxano (3 ml), se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. El residuo seco se trituró con agua (10  
10 ml) y se filtró obteniendo el producto deseado, 6-(5-cl ro-3-isopropilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona. (79%, 215 mg); p.f. 211°C-212°C.

#### Ejemplo 14

#### 6-(5-Fluoro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

15

- Etapla A:** Ácido (2-acetil-4-fluorofenoxi)acético. Ácido cloroacético (99,3 mmol, 9,4 g) se añadió a una suspensión de 5-fluoro-2-hidroxiacetofenona (33,1 mmol, 5,1 g) en agua (60 ml) que contenía hidróxido de sodio (165,4 mmol, 6,6 g) y la  
20 mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en un embudo de separación y el líquido oleos que quedaba en el fondo del embudo se desechó. La capa superior, acuosa, se recogió, se enfrió a 0°C y se acidificó con HCl  
25 conc. Se recogió el precipitado blanco y se secó al aire. El sólido seco se recristalizó en tolueno obteniendo el ácido (2-acetil-4-fluorofenoxi)acético (57%, 4,3 g).

- Etapla B:** 5-Fluoro-3-metilbenzofurano. Acetato sódico anhidro (139,3 mmol, 11,4 g), se añadió a una solución del compuesto  
30 del epígrafe del Ejemplo 14, Etapa A (3,24 mmol, 1,6 g) en anhídrido acético (70 ml) y se calentó durante 3 horas a 110°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se agitó durante 1 hora. La solución acuosa se extrajo con éter (2 x 100 ml), se lavó con solución acuosa  
35 al 3% de KOH (2 x 20 ml) y agua (2 x 20 ml). La capa etérea

00783 179

lavada se recogió, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó hasta obtener un residuo de color pardo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos) obteniendo el producto deseado, 5- fluoro-3-metil-  
5 benzofurano (59%, 1,77 mg).

**Etapas C:** 3-Metoxi-6-(5-fluoro-3-metilbenzofurano-2-sulfo-  
nil)piridazina. n-Butil-litio (2,5 M en hexano, 11 mmol, 4,83 ml) se añadió gota a gota a lo largo de 15 minutos a una solución de 5-fluoro-3-metilbenzofurano (11 mmol, 1,65 mg) en  
10 THF (20 ml) enfriada a -78°C. A la solución obtenida se añadió 3-fluorosulfonil-6-metoxipiridazina (11 mmol, 2,11 g) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó llegar a la temperatura ambiente durante la noche y luego se apagó con EtOAc (40 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). La parte orgánica se  
15 recogió, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad obteniendo un producto crudo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos:EtOAc, 4:1) obteniendo el producto deseado: 3-metoxi-6-(5-fluoro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)piridazina (22%, 781 mg).

**Etapas D:** 6-(5-Fluoro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil-2H-  
piridazin-3-ona. Una mezcla de 3-metoxi-6-(5-fluoro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)piridazina (2,4 mmol, 775 mg), HCl conc. (1,5 ml), y dioxano (3 ml), se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó  
25 a sequedad. El residuo seco se trituró con agua (10 ml) y se filtró, obteniendo el producto deseado, 6-(5-fluoro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona (84%, 620 mg); p.f. 232°C-233°C.

#### Ejemplo 15

30 6-(6-Cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-  
piridazin-3-ona

Se preparó el compuesto del epígrafe del Ejemplo 15 a partir de 4-cloro-2-hidroxiacetofenona de un modo análogo al método del Ejemplo 14, p.f.>240°C.

Ejemplo 16

6-(3-Hidroxibenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

**EtapA A:** 3-Metoxi-6-(3-hidroxibenzofurano-2-sulfonil)piridazina n-Butil-litio (12 mmol, 4,7 ml) se añadió, gota a gota, a una solución de diisopropilamina (12 mmol, 1,7 ml) en THF (5 ml) a -78°C. Después de 10 minutos, se añadió una solución de 3-cumaranona (10 mmol, 1,92 g) en THF (10 ml). La temperatura se mantuvo en -78°C y se agitó durante 10 minutos. A esta solución se añadió una solución de 3-fluorosulfonil-6-metoxipiridazina. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente a lo largo de una hora, se apagó con cloruro de amonio (1 g) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). El extracto de EtOAc se lavó con agua, se recogió la capa orgánica, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó hasta obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos:EtOAc, 9:1) obteniendo 3-metoxi-6-(3-hidroxibenzofurano-2-sulfonil)piridazina (17%, 622 mg).

**EtapA B:** 6-(3-Hidroxibenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona. Una mezcla de 3-metoxi-6-(3-hidroxibenzofurano-2-sulfonil)piridazina (2,7 mmol, 820 mg), HCl conc. (2 ml) y dioxano (10 ml) se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. El residuo seco se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). El extracto se secó, se filtró y el filtrado se evaporó hasta obtener un residuo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc:n.hexanos, 3:1), se trituró con agua (10 ml) y se filtró, obteniendo el producto deseado: 6-(3-hidroxibenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona (35%, 284 mg); p.f. 186°C-189°C.

Ejemplo 17

6-(5-Cloro-3-hidroxibenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 17 se preparó a partir de 5-cloro-3-cumaranona en lugar de 3-cumaranona de un modo análogo al método del Ejemplo 16. (22%); p.f. > 240°C.

Ejemplo 18

6-(5-Cloro-3-metilbenzotiofeno-2-sulfonil)-2H-  
piridazin-3-ona

**Etapas A:** 3-Metoxi-6-(5-cloro-3-metilbenzotiofeno-2-sulfonil)piridazina. n-Butil-litio (2,5 M en hexano, 2,1 mmol, 0,84 ml) se añadió, gota a gota, a lo largo de 15 minutos, a una solución de 5-cloro-3-metilbenzotiofeno (1,91 mmol, 348 mg, preparado como se describe en J. Chem. Soc. 774-777, 1965), en THF (6 ml) enfriada a -78°C. A la solución obtenida se añadió 2-fluorosulfonil-4-metoxipiridazina (1,91 mmol, 366 mg) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente durante la noche y luego se apagó con EtOAc (20 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). Se recogió la parte orgánica, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad obteniendo un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos:EtOAc, 4:1) obteniendo el producto deseado, 3-metoxi-6-(5-cloro-3-metilbenzotiofeno-2-sulfonil)piridazina (29%, 197 mg).

**Etapas B:** 6-(5-Cloro-3-metilbenzotiofeno-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona. Una mezcla de 3-metoxi-6-(5-cloro-3-metilbenzotiofeno-2-sulfonil)piridazina, (0,55 mmol, 197 mg), HCl conc. (1 ml) y dioxano (3 ml), se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. Se añadió agua (10 ml) al residuo y se recogió el precipitado de color amarillo resultante, 6-(5-cloro-3-metilbenzotiofeno-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona, (29%, 55 mg); p.f. 258°C-259°C.

Ejemplo 19

6-(5-Metilbenzotiofeno-2-sulfonil)-2H-  
piridazin-3-ona

30

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 19 se preparó a partir de 5-metilbenzotiofeno de un modo análogo al método del Ejemplo 18 (p.f. 240°C-242°C).

102  
001/86

Ejemplo 20

6-(Benzotiofeno-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 20 se preparó a partir de benzotiofeno de un modo análogo al método del  
5 Ejemplo 18. p.f. 209°C-210°C.

Ejemplo 21

6-(3-Fenilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 21 se preparó a partir de 3-fenilbenzofurano de un modo análogo al método del  
10 Ejemplo 3; (65%); p.f. >220°C.

Ejemplo 22

6-(3-[4-Fluorofenil]benzofurano-2-metilsulfonil)-2H-piridazin-3-ona

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 22 se preparó a partir de 4-fluorofenilbenzofurano de un modo análogo al  
15 método del Ejemplo 3; p.f. >240°C.

Ejemplo 23

6-(Tieno[2,3b]piridina-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

Etapa A: 3-Metoxi-6-(tieno[2,3b]piridina-2-sulfonil)piridazina.  
20 n. n-Butil-litio (2,5 M en hexano, 2,44 mmol, 0,97 ml) se añadió, gota a gota, a lo largo de 15 minutos, a una solución de tieno[2,3b]piridina (2,22 mmol, 300 mg, que se preparó según la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 005910), en THF (6 ml), enfriada a -78°C. A la  
25 solución obtenida se añadió 2-fluorosulfonil-4-metoxipiridazina (2,22 mmol, 426 mg) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente durante la noche y luego se apagó con EtOAc (20 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). La parte orgánica se recogió, se secó, se filtró y el  
30 filtrado se evaporó a sequedad, obteniendo un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente, EtOAc) obteniendo el producto deseado, 3-metoxi-6-(tie-

no[2,3b]piridina-2-sulfonil)piridazina (24%, 166 mg).

**Etapas B:** 6-(Tieno[2,3b]piridina-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona. Una mezcla de 3-metoxi-6-(tieno[2,3b]piridina-2-sulfonil)piridazina, sin purificación adicional (0,54 mmol, 166 mg), HCl conc. (1 ml) y dioxano (3 ml), se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. Se añadió agua (10 ml) al residuo y se añadió suficiente NaHCO<sub>3</sub> sólido para ajustar el pH a 6. Luego se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (2 x 20 ml) y la capa de CHCl<sub>3</sub> se recogió, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó hasta obtener un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc:MeOH, 9:1) obteniendo 6-(tieno[2,3b]piridina-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona: (29%, 30 mg); p.f.: 225°C - 230°C.

15

Ejemplo 23a

6-(Furano[2,3b]piridina-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 23a se preparó a partir de furano[2,3b]piridina de un modo análogo al método del Ejemplo 23.

20

Ejemplo 24

2-(6-Oxo-1,6-dihidropiridazina-3-sulfonil)-5H-furo[3,2-c]-piridazin-4-ona

**Etapas A:** 3-Metoxi-6-(tieno[2,3b]piridina-4-cloro-2-sulfonil)piridazina. El compuesto del epígrafe del Ejemplo 24, Etapas A, se preparó a partir de 4-clorotieno[2,3b]piridina (que se preparó según el método descrito en la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 00/59510) de un modo análogo al método del Ejemplo 23.

**Etapas B:** 2-(6-Oxo-1,6-dihidropiridazina-3-sulfonil)-5H-furo[3,2-c]piridin-4-ona. Una mezcla de 3-metoxi-6-(tieno[2,3b]piridina-4-cloro-2-sulfonil)piridazina (0,51 mmol, 157 mg), HCl conc. (5 ml) y dioxano (3 ml), se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. Se añadió agua (10 ml) al residuo y el sólido que precipitó se recogió, obteniendo 53 mg del

compuesto del epígrafe del Ejemplo 24. (35%); p.f. >275°C.

#### Ejemplo 25

6-(5-Cloro-3-etilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-na

**Etapas A: 4-cloro-2-yodofenol.** A una solución de 4-clor fenol  
5 en THF (75 ml) y H<sub>2</sub>O (75 ml) se añadió una mezcla de yod  
triturado (78,7 mmol, 20 g) y bicarbonato de sodio (78,7  
mmol, 6,6 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura  
ambiente durante la noche, luego se apagó con suficiente  
solución de tiosulfato de sodio al 5% para cambiar el color  
10 de la mezcla de reacción desde violeta intenso a amarillo  
claro y se extrajo con éter (2 x 200 ml). Se recogió la capa  
etérea, se lavó con agua, y la capa etérea se secó, se filtró  
y el filtrado se evaporó hasta obtener un producto crudo, que  
se purificó por destilación obteniendo 4-cloro-2-yod fenol  
15 (7%, 1,3 g); p.f. 79°C-82°C.

**Etapas B: 4-Cloro-2-yodo-O-crotilfenil.** A una mezcla de  
4-cloro-2-yodofenol (5,11 mmol, 1,3 g) en DMF (40 ml) y  
carbonato de potasio (10 mmol, 1,4 g) se añadió bromur de  
crotilo (10,2 mmol, 1,6 g) y la mezcla de reacción se agitó  
20 a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de  
reacción se apagó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2  
x 50 ml). Se recogió la capa de EtOAc, se secó, se filtró y  
el filtrado se evaporó obteniendo 4-cloro-2-yodo-O-crotilfe-  
nol (94%, 1,5 g)

**Etapas C: 5-Cloro-3-etilbenzofurano.** A una mezcla de 4-cloro-  
2-yodo-O-crotilfenol (1,5 g, 4,86 mmol), carbonato de sodio  
(12,2 mmol, 1,3 g), formiato de sodio (4,86 mmol, 330 mg),  
cloruro de n-butil-amonio (5,34 mmol, 1,5 g) y DMF (10 ml),  
se añadió di-acetato de paladio (0,24 mmol, 55 mg). La mezcla  
30 de reacción se calentó a 80°C y se mantuvo en esta temperatu-  
ra durante la noche. Después de llevar la reacción a tempera-  
tura ambiente, se filtró la mezcla. El filtrado se secó y se  
evaporó obteniendo un producto crudo, que se purificó por  
cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos) obteniendo  
35 5-cloro-3-etilbenzofurano en forma de un aceite claro (60%,

530 mg).

**Etapad: 3-Metoxi-6-(5-cloro-3-etilbenzofurano-2-sulfonil)piridazina.** n-Butil-litio (2,5 M en hexano, 3,2 mmol, 1,3 ml) se añadió, gota a gota, a lo largo de 15 minutos, a una  
5 solución de 5-cloro-3-etilbenzofurano (2,88 mmol, 520 mg) en THF (8 ml), enfriada a -78°C. A esta solución se añadió 2-fluorosulfonil-4-metoxipiridazina (2,88 mmol, 553 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó llegar a la temperatura ambiente durante la  
10 noche y luego se apagó con EtOAc (20 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). Se recogió la parte orgánica, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad obteniendo un producto crudo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos:EtOAc, 4:1) obteniendo el producto deseado: 3-met xi-  
15 6-(5-cloro-3-etilbenzofurano-2-sulfonil)piridazina (35%, 352 mg).

**Etapad: 6-(5-Cloro-3-etilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.** Una mezcla de 3-metoxi-6-(5-cloro-3-etilbenzofurano-2-sulfonil)piridazina, sin purificación adicional, (1,04  
20 mmol, 352 mg), HCl conc. (1,5 ml) y dioxano (3 ml) se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. Se añadió agua (10 ml) al residuo y el se recogió el sólido resultante, 6-(5-cloro-3-etilbenzofuran -2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona, (46%, 155 mg); p.f. 209°C-  
25 210°C.

#### Ejemplo 26

**6-(Imidazo[1,2a]piridina-3-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona**  
**Etapad: 6-(Imidazo[1,2a]piridina-3-sulfonil)-3-metoxipiridazina.** n-Butil-litio (2,5 M en hexano, 5 mmol, 2 ml) se  
30 añadió, gota a gota, a lo largo de 15 minutos, a una solución de [1,2a]imidazopiridina (5 mmol, 590 mg) en THF (10 ml) enfriada a -78°C. A la solución obtenida se añadió 3-flu ro-sulfonil-6-metoxipiridazina (5 mmol, 960 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción  
35 se dejó llegar a temperatura ambiente durante la noche y luego se apagó con EtOAc (20 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). Se recogió la

parte orgánica, se secó se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad obteniendo un producto crudo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc) obteniendo el producto deseado: 6-(imidazo[1,2a]piridina-3-sulfonyl)-3-metoxipiridazina (8%, 121 mg).

5 **Etapas:** 6-(Imidazo[1,2a]piridina-3-sulfonyl)-2H-piridazin-3-ona. Una mezcla de 6-(imidazo[1,2a]piridina-3-sulfonyl)-3-metoxipiridazina (0,341 mmol, 100 mg), HCl conc. (0,5 ml) y dioxano (5 ml), se calentó a 100°C durante dos horas. La  
10 mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. Se añadió agua (10 ml) al residuo, se ajustó el pH a 7 y se recogió el sólido resultante 6-(imidazo[1,2a]piridina-3-sulfonyl)-2H-piridazin-3-ona (72%, 67 mg); p.f. >240°C.

#### Ejemplo 27

15 6-(Indol-2-sulfonyl)-2H-piridazin-3-ona

**Etapas:** 3-Metoxi-6-(N-fenilsulfonylindol-2-sulfonyl)piridazina.

t-Butil-litio (2,5 M en hexano, 6,5 mmol, 4,3 ml) se añadió, gota a gota, a lo largo de 15 minutos, a una solución de  
20 N-sulfonylphenylindol (2,88 mmol, 520 mg) en tetrahydrofuran (8 ml) enfriada a -78°C. A la solución obtenida se añadió 2-fluorosulfonyl-4-metoxipiridazina (5,2 mmol, 1,0 g) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó llegar a la temperatura ambiente durante la noche y luego se  
25 apagó con EtOAc (20 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). Se recogió la parte orgánica, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad obteniendo un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos:EtOAc, 7:1) obteniendo el producto deseado: 3-metoxi-6-(N-fenilsulfonylindol-2-sulfonyl)piridazina (39%, 867 mg).

30 **Etapas B:** 2-Metoxi-6-(indol-2-sulfonyl)piridazina. A una solución de sodio metálico (18,6 mmol, 428 mg) disuelto en metanol (8 ml) se añadió una solución de 3-metoxi-6-(N-fenilsulfonylindol-2-sulfonyl)piridazina (1,86 mmol, 850 mg)  
35 y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La

187  
00/91

mezcla de reacción se apagó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y CHCl<sub>3</sub> (25 ml). Se recogió la capa de CHCl<sub>3</sub>, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó obteniendo 2-metoxi-6-(indol-2-sulfonil)piridazina (82%, 440 mg).

- 5 **Etapas C: 6-Indol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.** Una mezcla de 2-metoxi-6-(indol-2-sulfonil)piridazina (1,03 mmol, 300 mg), HCl conc. (1 ml) y dioxano (6 ml), se calentó a 100°C durante dos horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó a sequedad. Se añadió agua (10 ml) al residuo y el
- 10 sólido resultante se trituró con metanol (2 ml) obteniendo 6-(indol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona (37%, 106 mg); p.f. 248°C-249°C.

**Ejemplo 28**

**6-(6-Cloroindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona**

- 15 El compuesto del epígrafe del Ejemplo 28 se preparó a partir de 6-cloro-N-p-tolilsulfonilindol de un modo análogo al método del Ejemplo 27 (95%); p.f. > 250°C.

**Ejemplo 29**

**6-(5-Metoxi-indol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona**

- 20 El compuesto del epígrafe del Ejemplo 29 se preparó a partir de 5-metoxi-N-p-tolilsulfonilindol de un modo análogo al método del Ejemplo 27 (63%); p.f. > 250°C.

**Ejemplo 30**

**6-(5-Cloroindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona**

- 25 El compuesto del epígrafe del Ejemplo 30 se preparó a partir de 5-cloro-N-p-tolilsulfonilindol de un modo análogo al método del Ejemplo 27. (64%); p.f. > 250°C.

**Ejemplo 31**

**6-(6-Fluoroindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona**

- 30 El compuesto del epígrafe del Ejemplo 31 se preparó a partir de 6-fluoro-N-p-tolilsulfonilindol de un modo análogo al método del Ejemplo 27. (90%); p.f. > 250°C.

Ejemplo 326-(5,6-Metilendioxi-indol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 32 se preparó a partir de 5,6-metilendioxi-N-p-tolilsulfonilindol de un modo  
5 análogo al método del Ejemplo 27. (67%).

Ejemplo 336-(5,7-Dicloroindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 33 se preparó a partir de 5,7-dicloro-N-p-tolilsulfonilindol de un modo  
10 análogo al método del Ejemplo 27. (80%); p.f. > 250°C.

Ejemplo 346-(7-Cloroindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 34 se preparó a partir de 7-cloro-N-p-tolilsulfonilindol de un modo análogo  
15 al método del Ejemplo 27. (76%); p.f. 248 - 250°C.

Ejemplo 356-(5-Cloro-3-fenil-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 35 se preparó a partir de 5-cloro-3-fenilbenzofurano de un modo análogo al  
20 método del Ejemplo 27. p.f. > 240°C.

Ejemplo 366-(3-Cloroindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

Etapas A: 3-Metoxi-6-(3-cloroindol-2-sulfenil)piridazina. Una mezcla de 3-metoxi-6-(indol-2-sulfenil)piridazina (2,92 mmol, 750 mg), N-clorosuccinimida (2,92 mmol, 390 mg) y metanol (15 ml), se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se separó el metanol en exceso y el residuo se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Se recogió el extracto de EtOAc, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad obteniendo un residuo que se  
25 purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos:EtOAc, 19:5) obteniendo 3-metoxi-6-(3-cloroindol-2-sulfenil)piridazina (40%, 338 mg).  
30

**Etapas B:** 3-Metoxi-6-(3-cloroindol-2-sulfonil)piridazina. Una mezcla de 3-metoxi-6-(3-cloroindol-2-sulfenil)piridazina (0,72 mmol, 210 mg), MCPBA (1,58 mmol, 385 mg) y  $\text{CHCl}_3$  (20 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La  
5 mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CHCl}_3$  (20 ml), se recogió la capa de  $\text{CHCl}_3$  y se lavó con  $\text{NaOH}$  2N (2 x 5 ml). Se recogió la capa de  $\text{CHCl}_3$  lavada, se secó, se filtró, se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente,  $\text{CHCl}_3$ ) obteniendo 3-metoxi-6-(3-  
10 cloroindol-2-sulfonil)piridazina.

**Etapas C:** 6-(3-Cloroindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona. Una mezcla de 3-metoxi-6-(3-cloroindol-2-sulfonil)piridazina (0,34 mmol, 110 mg),  $\text{HCl}$  conc. (1 ml), y dioxano (3 ml), se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla de reacción se  
15 enfrió y se evaporó a sequedad. El residuo seco se trituró con agua (10 ml) y se filtró, obteniendo 6-(3-cloroindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona (99%, 108 mg); p.f.  $250^\circ\text{C}$ .

### Ejemplo 37

#### 6-(N-Bencilindol-5-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

20 **Etapas A:** 3-Metoxi-6-(N-bencilindol-5-sulfonil)-2H-piridazina. sec-Butil-litio (1,3 M en hexano, 5,25 mmol, 4 ml) se añadió, gota a gota, a una solución de N-bencil-5-bromoindol (3,5 mmol, 1,0 g) en THF (5 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de 15 minutos, se  
añadió 2-fluorosulfonil-4-metoxipiridazina (4,2 mmol, 808 mg)  
25 y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente durante la noche y luego se apagó con EtOAc (20 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml). Se recogió la parte orgánica, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad obteniendo un producto crudo,  
30 que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos:EtOAc, 7:1) obteniendo el producto deseado: 3-metoxi-6-(N-bencilindol-5-sulfonil)-2H-piridazina (19%, 258 mg).

**Etapas B:** 6-(N-Bencilindol-5-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona. Una  
35 mezclado 3-metoxi-6-(N-bencilindol-5-sulfonil)-2H-piridazina

(0,64 mmol, 245 mg), HCl conc. (0,5 ml), y dioxano (3 ml) se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. Se añadió agua (10 ml) al residuo y se recogió el sólido resultante, 6-(N-bencilindol-5-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona (55%, 102 mg).

### Ejemplo 38

#### 6-(5-Cloro-3-metilbenzofurano-2-metilsulfonil)-2H-piridazin-3-ona

##### Etapas A: 5-Cloro-3-metilbenzofurano-2-carboxaldehído.

10 n-Butil-litio (2,5 M en hexano, 6,6 mmol, 2,6 ml) se añadió, gota a gota, a lo largo de 15 minutos, a una solución de 5-cloro-3-metilbenzofurano (6,0 mmol, 1 g) en THF (8 ml) enfriada a -78°C. A la solución obtenida se añadió DMF (12 mmol, 0,6 ml) y se agitó durante una hora. La mezcla de  
15 reacción se dejó llegar a temperatura ambiente durante la noche y luego se apagó con EtOAc (20 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). Se recogió la parte orgánica, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad obteniendo 5-cloro-3-metilbenzofurano-2-carboxaldehído (96%, 1,12 g) que se empleó sin purificación  
20 adicional.

Etapas B: 5-Cloro-3-metilbenzofurano-2-metanol. A una solución de 5-cloro-3-metilbenzofurano-2-carboxaldehído (5,55 mmol, 1,08 g) en etanol (25 ml) se añadió por porciones borohidruro de sodio (16,6 mmol, 630 mg). Al cabo de una hora se evaporó  
25 el etanol y el residuo se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O. Se recogió la capa de CHCl<sub>3</sub>, se filtró, se secó y se evaporó a sequedad obteniendo 5-cloro-3-metilbenzofurano-2-metanol (88%, 965 mg); p.f. 112°C-113°C.

Etapas C: 2-Bromometil-5-cloro-3-metilbenzofurano. Una  
30 solución de 5-cloro-3-metilbenzofurano-2-metanol (18,3 mmol, 3,6 g) en éter (200 ml) se enfrió a 0°C. A ésta solución se añadió, gota a gota, tribromuro de fósforo (29,3 mmol, 7,9 g) y luego DMF (2 ml). Después de dejar que la mezcla de reacción llegara a temperatura ambiente a lo largo de tres  
35 horas, la mezcla de reacción se apagó con agua helada (100

ml). Se recogió la capa etérea, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó hasta obtener un sólido amarillo:

2-bromometil-5-cloro-3-metilbenzofurano (88%, 4,2 g); p.f. 81°C-82°C.

- 5 **Etapad: 3-Metoxi-6-(3-metilbenzofurano-2-metilsulfenil)piridazina.** Una solución de 2-mercapto-5-metoxipiridazina (4,33 mmol, 750 mg) en DMF (5 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 4,7 mmol, 191 mg) en DMF (5 ml) enfriada a 0°C. Después de 10 minutos se añadió a la  
10 mezcla de reacción una solución de 2-bromometil-5-cloro-3-metilbenzofurano (2,9 mmol, 750 mg) en DMF (5 ml). Al cabo de dos horas la mezcla de reacción se apagó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Se recogió la capa de EtOAc, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó obteniend  
15 un sólido amarillo: 3-metoxi-6-(3-metilbenzofurano-2-metilsulfenil)piridazina (97%, 906 mg).

- Etapae: 3-Metoxi-6-(3-metilbenzofurano-2-metilsulfonil)piridazina.** Una mezcla de 3-metoxi-6-(3-metilbenzofuran-2-metilsulfenil)piridazina (2,5 mmol, 800 mg), MCPBA (75%, 1,7  
20 g) y CHCl<sub>3</sub> (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se lavó con H<sub>2</sub>O (50 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Se recogió la capa de CHCl<sub>3</sub>, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad obteniendo 3-metoxi-6-(3-metilbenzofurano-  
25 2-metilsulfonil)piridazina (96%, 850 mg).

- Etapaf: 6-(3-Metilbenzofurano-2-metilsulfonil)-2H-piridazin-3-ona.** Una mezcla de 3-metoxi-6-(3-metilbenzofurano-2-metilsulfonil)piridazina (2,4 mmol, 850 mg), HCl conc. (1,5 ml) y dioxano (3 ml), se calentó a 100°C durante dos horas.  
30 La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. Se añadió agua (10 ml) al residuo, se recogió el sólido resultante y se trituroó con éter isopropílico caliente (55%, 102 mg). Se recogió el sólido blanco que precipitó, 6-(3-metilbenzofurano-2-metilsulfonil)-2H-piridazin-3-ona, (41%, 336  
35 mg); p.f. 240°C-241°C.

00196  
192

Ejemplo 39

6-(Indol-3-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one

**Etapas A:** 3-Methoxy-6-(N-sulfonylphenylindol-3-sulfonyl)pyridazine. Se añadió bromuro de etilmagnesio (1 M en THF, 1,8 mmol, 1,8 ml) a una solución enfriada con hielo de 3-yod -N-sulfonylphenylindol (1,5 mmol, 5,75 mg, que se preparó según Tetrahedron Letters, 6849-6852, 1998) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos. A esta mezclas añadió 3-fluorosulfonyl-6-methoxypyridazine (2,25 mmol, 192 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). El extracto de EtOAc se secó, se filtró y el filtrado se evaporó obteniendo un líquido espeso, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos:EtOAc, 3:1) obteniendo 3-methoxy-6-(N-sulfonylphenylindol-3-sulfonyl)pyridazine (22%, 142 mg).

**Etapas B:** 3-Methoxy-6-(indol-3-sulfonyl)pyridazine. A una solución de sodio metálico (3 mmol, 70 mg) en metanol (1 ml) se añadió una solución de 3-methoxy-6-(N-sulfonylphenylindol-3-sulfonyl)pyridazine (0,3 mmol, 130 mg) en tetrahydrofuran (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción agua fría (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto se secó, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad obteniendo un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo:hexanos, 1:1) obteniendo 3-methoxy-6-(indol-3-sulfonyl)pyridazine (90%); espectro de masas, m+, 289.

**Etapas C:** 6-(Indol-3-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one. Se preparó el compuesto del epígrafe del Ejemplo 39 a partir de 3-methoxy-6-(indol-3-sulfonyl)pyridazine de un modo análogo al método del Ejemplo 1. (76%); p.f. 248°C-250°C.

00497  
193

Ejemplo 40

6-(N-Metilindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

**Etapas A:** 6-(Indol-N-metil-2-sulfonil)-3-metoxipiridazina.

n-Butil-litio (2,5 M en hexano, 0,83 mmol, 0,52 ml) se  
añadió, gota a gota, a lo largo de 15 minutos, a una solución  
de 3-metoxi-6-(indol-2-sulfonil)piridazina (0,69 mmol, 200  
mg) en DMF (5 ml) enfriada a -30°C. Se añadió a la solución  
obtenida yoduro de metilo (1,38 mmol, 0,1 ml) y la mezcla de  
reacción se agitó durante otros 10 minutos. La mezcla de  
reacción se apagó con H<sub>2</sub>O y EtOAc (20 ml) y se recogió la  
capa de EtOAc, se secó y se evaporó a sequedad obteniend  
6-(indol-N-metil-2-sulfonil)-3-metoxipiridazina en forma de  
un sólido de color amarillo pálido (97%, 203 mg).

**Etapas B:** 6-(N-Metilindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona. Una

mezcla de 6-(indol-N-metil-2-sulfonil)-3-metoxipiridazina  
(6,6 mmol, 303 mg), HCl concentrado (0,5 ml), y dioxano (5  
ml) se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción  
se enfrió y se evaporó a sequedad. Se añadió agua (10 ml) al  
residuo y el sólido resultante se recogió, obteniendo 6-(N-  
metilindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona (87%, 166 mg); p.f.  
233°C-235°C.

Ejemplo 41

6-(Pirrol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona

**Etapas A:** 3-Metoxi-6-(pirrol-1-sulfonil)piridazina. A una

suspensión enfriada con hielo de hidruro de sodio (1,86 mmol,  
74 mg) en DMF (1 ml) se añadió una solución de pirrol (1,86  
mmol, 125 mg en DMF (2 ml)). A la mezcla obtenida se añadió  
3-fluorosulfonil-6-metoxipiridazina (1,55 mmol, 298 mg) y la  
mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura  
ambiente. La mezcla de reacción se apagó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y  
EtOAc (20 ml), se recogió la capa de EtOAc, se secó, se  
filtró y se evaporó hasta obtener un residuo. El residuo se  
purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente:  
hexanos:EtOAc, 9:1) obteniendo 3-metoxi-6-(pirrol-1-sulfo-  
nil)piridazina (30%, 112 mg).

0018-194

**Etapas B:** 6-(Pirrol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona. Una mezcla de 3-metoxi-6-(pirrol-1-sulfonil)piridazina (0,46 mmol, 112 mg), HCl conc. (1 ml) y dioxano (3 ml) se calentó a 100°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó a sequedad. Se añadió agua (10 ml) al residuo y se recogió el sólido resultante, obteniendo 6-(pirrol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona (69%, 73 mg); p.f. 140°C-145°C.

**Ejemplo 42**

**6-(Imidazol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona**

10 El compuesto del epígrafe del Ejemplo 42 se preparó a partir de imidazol de un modo análogo al del Ejemplo 41. (73%); p.f. 55°C-60°C.

**Ejemplo 43**

**6-(Indol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona**

15 El compuesto del epígrafe del Ejemplo 43 se preparó a partir de indol de un modo análogo al del Ejemplo 41. (87%); p.f. 169-170°C.

**Ejemplo 44**

**6-(3-Cloroindol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona**

20 El compuesto del epígrafe del Ejemplo 44 se preparó a partir de 3-cloroindol de un modo análogo al del Ejempl 41. (73%); p.f. >220°C.

**Ejemplo 45**

**6-(3-Cloroindazol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona**

25 El compuesto del epígrafe del Ejemplo 45 se preparó a partir de 3-cloroindazol de un modo análogo al del Ejemplo 41. (32%); p.f. 238°C-239°C.

**Ejemplo 46**

**6-(3-Metilindol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona**

30 El compuesto del epígrafe del Ejemplo 46 se preparó a partir de 3-metilindol de un modo análogo al del Ejemplo 41.

195  
001/99

(32%); p.f. > 220°C.

Ejemplo 47

6-(Tetrahydroquinolina-1-sulfonil)-2H-  
piridazin-3-ona

- 5 Etapa A: 3-Metoxi-6-(tetrahydroquinolina-1-sulfonil)piridazi-  
na. Una mezcla de 3-fluorosulfonil-6-metoxipiridazina (2  
mmol, 384 mg) y tetrahydroquinolina (4 mmol, 532 mg) se  
calentó a 140°C durante dos horas. Se enfrió la mezcla de  
reacción, se extrajo con EtOAc (20 ml) y el extracto de EtOAc  
10 se secó, se filtró y se evaporó, obteniendo 3-met xi-6-  
(tetrahydroquinolina-1-sulfonil)piridazina (73%, 451 mg).  
Etapa B: 6-(Tetrahydroquinolina-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-  
ona. Una mezcla de 3-metoxi-6-(tetrahydroquinolina-1-sulfo-  
nil)piridazina (1,14 mmol, 112 mg), HCl conc. (2 ml) y  
15 dioxano (45 ml) se calentó a 100°C durante dos horas. La  
mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. Se  
añadió agua (10 ml) al residuo y se extrajo con EtOAc. El  
extracto de EtOAc se lavó con agua, se recogió, se secó, se  
filtró y se evaporó hasta obtener un residuo, que se recrís-  
20 talizó en éter, obteniendo 6-(tetrahydroquinolina-1-sulfo-  
nil)-2H-piridazin-3-ona (33%, 11 mg); p.f. 200°C.

Ejemplo 48

6-(2,3-Tetrahydroindol-1-sulfonil)-2H-  
piridazin-3-ona

- 25 El compuesto del epígrafe del Ejemplo 48 se preparó a  
partir de 2,3-tetrahydroindol de un modo análogo al del  
Ejemplo 47. (44%); p.f. > 220°C.

Ejemplo 49

6-(5-Cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfinil)-2H  
piridazin-3-ona

- 30 Unamezclade 6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfenil)-  
2H-piridazin-3-ona (preparada según el método del Ejemplo 2,  
Etapa B) (5,0 g, 17,0 mmol), ácido peracético (1,9 g, 25,0

196  
00260

mmol) y ácido acético (20 ml), se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se apagó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se filtró el sólido que precipitó. El residuo sólido se lavó con agua (2 x 10 ml) y  
5 luego se secó, obteniendo el compuesto del epígrafe del Ejemplo 50 (3,55 g, 73%); p.f. 234°C-236°C.

Ejemplo 50

6-(5-Cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonyl)-2H-piridazin-3-ona, sal de sodio

10 A una solución de 6-(5-cloro-3-metilbenzofuran -2-sulfonyl)-2H-piridazin-3-ona (2 mmol, 696 mg) en acetona (200 ml) se añadió hidróxido de sodio pulverizado (2 mmol, 80 mg). Después de que se formó un precipitado en la solución clara, se filtró el sólido obteniendo el compuesto del epígrafe del  
15 Ejemplo 50 (90%, 628 mg); p.f. >260°C.

Ejemplo 51

Protocolo para determinar la inhibición de la Aldosa Reductasa

Se prepararon soluciones de los compuestos en ensayo  
20 (TC) disolviendo los TC en 20 µl de sulfoxido de dimetilo (DMSO) al 20% y diluyendo con tampón de fosfato de potasio 100 mM, pH 7,0, hasta obtener diversas concentraciones de TC, que variaban típicamente desde 5 mM a 1 µM. Se preparó una solución "cero TC" que se inició con solamente 20 µl de DMSO  
25 (sin TC).

El ensayo para determinar la actividad de aldosa reductasa se llevó a cabo en una placa de 96 pocillos. La iniciación de la reacción (con sustrato) fue precedida de una preincubación de 10 minutos a 24°C, de 200 µl de tampón de  
30 fosfato de potasio 100 mM, pH 7,0, que contenía 125 µM de NADPH y 12,5 nM de Aldosa Reductasa recombinante humana (Wak Chemicals, Inc., nº 547-00581) con 25 µl de solución de TC. La reacción se inició mediante la adición de 25 µl de D-gliceraldehído (Sigma, St. Louis) 20 mM. Se determinó la

00201 197

velocidad de disminución de la  $DO_{340}$ , durante 15 minutos, a 24°C, en un Lector de Placas 340 ATTC (SLT Lab Instruments, Austria). Se midió la inhibición por los TC como la disminución, en tanto por ciento, de la velocidad de oxidación de 5 NADPH, en comparación con una muestra que no contenía TC.

### Preparación 1

#### 3-Fluorosulfonil-6-metoxipiridazina

**Etapas A:** 3-Mercapto-6-metoxipiridazina: Una mezcla de 3-cloro-6-metoxipiridazina (0,69 mol, 100 g), tiourea (1,38 mol, 105 g) y metiletilcetona (1,8 litros), se calentó a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, el sobrenadante se vertió en agua y se extrajo con hidróxido de sodio 1M (4 x 100 ml). La solución de hidróxido de sodio se lavó con EtOAc (2 x 50 ml), el extracto acuoso se acidificó con suficiente HCl conc. para hacer descender el pH a 5, y el sólido amarillo resultante se recogió y se secó al aire obteniendo la 3-mercapto-6-metoxipiridazina (24%, 23 g); p.f. 198°C-200°C.

**Etapas B:** 3-Fluorosulfonil-6-metoxipiridazina. Una mezcla de 3-mercapto-6-metoxipiridazina (50 mmol, 7,1 g), metanol (100 ml), agua (100 ml) y fluoruro de hidrógeno y potasio (500 mmol, 39 g) se enfrió a -10°C y se agitó durante 20 minutos. Se hizo burbujear cloro gaseoso por la mezcla de reacción a la velocidad necesaria para asegurar que la temperatura de la mezcla de reacción no se elevaba por encima de -10°C. La mezcla de reacción, de color amarillo blancuzco, se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml). Se filtró el sólido blanco y se secó, obteniendo la 3-fluorosulfonil-6-metoxipiridazina (74%, 7,1 g); p.f. 87°C-88°C.

30

### Preparación 2

#### 3-Benciloxi-6-fluorosulfonilpiridazina

**Etapas A:** 3-Benciloxi-6-cloropiridazina. Sodio metálico (130 mmol, 3,1 g) se añadió a alcohol bencílico (75 ml) y se calentó suavemente a 50°C durante 30 minutos hasta que todo

- el sodio metálico se hubo disuelto. A la solución se añadió una solución de 3,6-dicloropiridazina (135 mmol) en alcohol bencílico (75 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 24 horas, se evaporó el exceso de alcohol bencílico y el residuo se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). El extracto de EtOAc se lavó con agua, se recogió la capa de EtOAc, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó obteniendo la
- 5 3-benciloxi-6-cloropiridazina (90%, 26,7 g); p.f. 77°C-78°C.
- Etapas B: 3-Benciloxi-6-mercaptopiridazina.** Una mezcla de
- 10 3-benciloxi-6-cloropiridazina (18,2 mmol, 4 g), tiourea (36,3 mmol, 2,8 g) y metiletilcetona (75 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Se evaporó el exceso de metiletilcetona, el residuo se extrajo con hidróxido de sodio 2M (25 ml) y la solución de hidróxido de sodio se lavó con EtOAc (2 x 30 ml).
- 15 Se recogió la capa acuosa, se añadió suficiente HCl conc. para llevar el pH a 5, y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Se recogió el extracto de EtOAc, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó, obteniendo la 3-benciloxi-6-mercaptopiridazina (15%, 605 mg); p.f. 155°C-157°C.
- 20 **Etapas C: 3-Benciloxi-6-fluorosulfonilpiridazina.** Una mezcla de 3-benciloxi-6-mercaptopiridazina (2,34 mmol, 510 mg), metanol (10 ml), agua (10 ml) y fluoruro de hidrógeno y potasio (23,4 mmol, 1,83 g), se enfrió a -10°C y se agitó durante 30 minutos. Se hizo burbujear cloro gaseoso por la
- 25 mezcla a una velocidad tal que asegurara que la temperatura de la mezcla de reacción no subía por encima de -10°C. La mezcla de reacción de color amarillo blancuzco, se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y el sólido blanco resultante se filtró y se secó al aire, obteniendo la 3-benciloxi-6-
- 30 fluorosulfonilpiridazina (89%, 560 mg); p.f. 85°C-86°C.

### Preparación 3

#### 2-Metil-5-trifluorometilbenzofurano

- Se preparó el compuesto del epígrafe de la Preparación 3 siguiendo el procedimiento operatorio descrito en Tetrahedron Letters, 29, 4687-4690, 1988.
- 35

199  
00403

Preparación 4

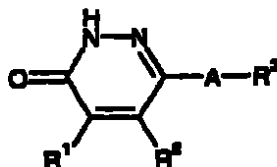
4-Fluorofenilbenzofurano

- A una solución enfriada con hielo de 3-cumaranona (10 mmol, 1,34 g) en éter (20 ml), se añadió bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (2 M en éter, 20 mmol, 10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas. La reacción se apagó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se ajustó el pH a 7 con suficiente cantidad de HCl al 10% y se extrajo con éter (3 x 10 ml). Se recogió el extracto etéreo, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad.
- 10 El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos) obteniendo el 4-fluorofenilbenzofurano.

20  
00704

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de Fórmula I



uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco, en la que:

- 5        A es S, SO o SO<sub>2</sub>;  
          R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno o metilo;  
          R<sup>3</sup> es Het<sup>1</sup>, -CHR<sup>4</sup>Het<sup>1</sup> ó NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;  
          R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 10       R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o Het<sup>2</sup>;  
          R<sup>7</sup> es Het<sup>3</sup>;  
          Het<sup>1</sup> es piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, quinoxalilo, ftalaxinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, pirazinopirazinilo, pirazinopiridazinilo, pirimidopiridazinilo, pirimidopirimidilo, piridopirimidilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, tienopiridilo, imidazolopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, pirazolopiridilo, isoxazolopiridilo, isotiazolopiridilo, pirrolopirimidilo, furopirimidilo, tienopirimidilo, imidazolopirimidilo, oxazolopirimidilo, tiazolopirimidilo, pirazolopirimidilo, isoxazolopirimidilo, isotiazolopirimidilo, pirrolopirazinilo, furopirazinilo, tienopirazinilo, imidazolopirazinilo,

002/5  
20

oxazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, pirazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, isotiazolopirazinilo, pirrolopiridazinilo, furopiridazinilo, tienopiridazinilo, imidazolopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, pirazolopiridazinilo, isoxazolopiridazinilo o isotiazolopiridazinilo; Het<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con hasta un total de cuatro sustituyentes seleccionados independientemente, cada uno de ellos, entre halo, formilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alquenoil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxicarbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), C(OH)R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilamido, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilamido, fenilcarbonilamido, bencilo, fenilo, naftilo, imidazolilo, piridilo, triazolilo, bencimidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, piridiloxi, piridilsulfonilo, furanilo, fenoxi, tiofenxi, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfenilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes fluoro, o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro; dichos bencilo, fenilo, naftilo, imidazolilo, piridilo, triazolilo, bencimidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, piridiloxi, piridilsulfonilo, furanilo, fenoxi, tiofenoxi, en la definición de sustituyentes para Het<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, hidroxilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfenilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro; dichos imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo y pirazolilo en la definición de sustituyentes para Het<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados

202  
00706

- independientemente entre hidroxí, halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxí-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-fenilo opcionalmente sustituido en la parte de fenilo con un Cl, Br, OMe, Me o SO<sub>2</sub>-fenilo en el que dicho
- 5 SO<sub>2</sub>-fenilo está opcionalmente sustituido en la parte de fenilo con un Cl, Br, OMe, Me, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro, o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes fluoro;
- 10 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- Het<sup>2</sup> y Het<sup>3</sup> son, cada uno independientemente, imidazolilo, piridilo, triazolilo, bencimidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, piridazinil, piridiloxi, piridilsulfonilo, furanilo, fenoxi y tiofenoxi; Het<sup>2</sup> y Het<sup>3</sup> están, cada uno independientemente, opcionalmente sustituido con hasta un total de cuatro sustituyentes
- 20 seleccionados independientemente cada uno de ellos entre halo, formilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alquilenil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxicarbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), C(OH)R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilamido, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilamido, fenilcarbonilamido, fenilo, naftilo, imidazolilo, piridilo,
- 25 triazolilo, bencimidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, piridiloxi, piridilsulfonilo, furanilo, fenoxi, tiofenoxi, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfenilo,
- 30 alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes fluoro o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro; dichos fenilo, naftilo, imidazolilo, piridilo, triazolilo, bencimidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo,
- 35 lo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolilo,

isoquinolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, piridiloxi, piridilsulfonilo, furanilo, fenoxi, tiofenoxi, en la definición de sustituyentes para Het<sup>2</sup> y Het<sup>3</sup> están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados  
5 independientemente entre hidroxil, halo, hidroxil-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro; dichos imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo y pirazolilo en la definición de sustituyentes para Het<sup>2</sup> y  
10 Het<sup>3</sup> están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, halo, hidroxil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes fluoro y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con hasta  
15 tres sustituyentes fluoro; y R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), con tal que cuando R<sup>3</sup> es NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, entonces A es SO<sub>2</sub>.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1, uno de sus  
20 profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco, en el que A es SO<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno hidrógeno; R<sup>3</sup> es Het<sup>1</sup> opcionalmente sustituido con hasta un total de cuatro sustituyentes.

3.- Un compuesto según la reivindicación 2, uno de sus  
25 profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco, en el que Het<sup>1</sup> es 5H-furo[3,2-c]piridin-4-on-2-ilo, furano[2,3-b]piridin-2-ilo, tieno[2,3-b]piridin-2-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzotien-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo,  
30 pirrol-1-ilo, imidazol-1-ilo, indazol-1-ilo, tetrahidroquinol-1-ilo o tetrahidroindol-1-ilo, en los que dicho Het<sup>1</sup> está, opcionalmente, independientemente sustituido con hasta un total de dos sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, entre fluoro, cloro, bromo, alquil (C<sub>1</sub>-  
35 C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxil, bencilo o fenilo; dichos bencilo y fenilo están cada uno, opcionalmen-

00208 204

te, independientemente sustituido con hasta tres sustituyentes halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfenilo, trifluorometilo o hidroxilo.

5           4.- Un compuesto según la reivindicación 3, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco, en el que Het<sup>1</sup> es indol-2-il, benzofuran-2-il, benzotiofen-2-il, furano[2,3b]piridin-2-il, tieno[2,3b]piridin-2-il o imidazo[1,2a]piridin-4-il, en el que dicho Het<sup>1</sup> está, opcionalmente, independientemente sustituido con hasta un total de dos sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, entre fluoro, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo o fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

5.- Un compuesto según la reivindicación 4, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho profármaco, en el que Het<sup>1</sup> es benzofuran-2-il opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, entre metilo, metoxi, cloro, fluoro, etilo, 4-fluorofenilo, trifluorometilo, isopropilo, fenilo e hidroxilo.

6.- Un compuesto según la reivindicación 5, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco, en el que Het<sup>1</sup> es 5-clorobenzofuran-2-il, 5,7-diclorobenzofuran-2-il, benzofuran-2-il, 5-cloro-3-metilbenzofuran-2-il, 5-fluoro-3-metilbenzofuran-2-il, 3-metil-5-trifluorometilbenzofuran-2-il, 5-cloro-3-fenilbenzofuran-2-il, 3-fenilbenzofuran-2-il, 3-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il, 5-clorobenzofuran-2-il y 3-etil-5-metilbenzofuran-2-il ó 3-metilbenzofuran-2-il.

7.- Un compuesto según la reivindicación 5, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco, en el que Het<sup>1</sup> es 3-metilbenzofuran-2-il, opcionalmente sustituido con hasta un sustituyen-

te adicional seleccionado entre metilo, metoxi, cloro, fluoro, etilo, 4-fluorofenilo, trifluorometilo, isopropilo, fenilo e hidroxilo.

8.- Un compuesto según la reivindicación 7, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco, en el que dicho sustituyente adicional es 5-cloro.

9.- Un compuesto según la reivindicación 5, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco, seleccionado entre 6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona, 6-(5-fluoro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona y 6-(5-trifluorometil-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.

10.- Un compuesto seleccionado entre 6-(indol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(benzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-metoxibenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3,5-dimetilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5,7-diclorobenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-clorobenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-trifluorometil-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloro-3-isopropilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-fluoro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(6-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3-hidroxibenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloro-3-hidroxibenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloro-3-metilbenzotiofeno-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-metilbenzotiofeno-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-benzotiofeno-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3-fenilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3-[4-fluorofenil]benzofurano-2-metilsulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(tieno[2,3b]piridina-2-sulfonil)-2H-piridiazin-3-ona; 2-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-sulfonil)-5H-furo[3,2-c]piridin-4-ona; 6-(5-cloro-

3-etilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(imidazo[1,2a]piridina-3-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(6-cloroindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-metoxiindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloroindol-2-sulfonil)-  
 5 2H-piridazin-3-ona; 6-(6-fluoroindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5,6-metilendioxiindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(7-cloroindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloro-3-fenil-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3-cloroindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(N-bencilindol-5-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-metilsulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(indol-3-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(N-metilindol-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(pirrol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(imidazol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(indol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3-cloroindol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3-cloroindazol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3-metilindol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(tetrahidroquinolina-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(3-[4-fluorofenil]benzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona; 6-(imidazo[1,2a]piridina-4-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona y 6-(2,3-tetrahidroindol-1-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.

11.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o  
 25 dicho profármaco, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

12.- Un método para tratar la isquemia del tejido cardíaco en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto según la  
 30 reivindicación 1, uno de sus profármacos o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

13.- Un método para tratar una o más complicaciones diabéticas en un mamífero aquejado de una o más complicaciones diabéticas, que comprende administrar a dicho mamífero  
 35 una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable.

aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco.

14.- 3-Metoxi-6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfenil)piridazina, 3-metoxi-6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)piridazina o 3-metoxi-6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfinil)piridazina.

15.- La sal de sodio de 6-(5-cloro-3-metilbenzofuran-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.

208  
002/209  
12

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de piridazinona, a composiciones farmacéuticas que comprenden esos compuestos y a métodos de utilización de tales compuestos y composiciones para inhibir la aldosa reductasa, disminuir los niveles de sorbitol y, por tanto, hacer descender los niveles de fructosa, y/o tratar o prevenir complicaciones diabéticas tales como neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, cardiomi patía diabética, microangiopatía diabética y macroangiopatía diabética, en los mamíferos. Esta invención se refiere también a métodos para proporcionar cardioprotección a sujetos no aquejados de diabetes. Esta invención se refiere también a composiciones farmacéuticas y a kits que comprenden una combinación de un inhibidor de la aldosa reductasa (ARI), de esta invención, y un inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa, y a métodos de utilización de tales composiciones o kits para tratar o prevenir las complicaciones diabéticas anteriores en los mamíferos. Esta invención se refiere también a otras combinaciones con los ARIs de esta invención, incluyendo combinaciones con agonistas de la aden sina, inhibidores de NHE-1, inhibidores de la glicógeno fosforilasa, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina, agonistas del GABA, agentes antihipertensivos, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, e inhibidores de la fosfodiesterasa-5, y a agentes de disminución de la glucosa.

# PATENT COOPERATION TREATY

209 2H  
00213

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Lumb, J. Trevor  
PFIZER INC.  
201 Tabor Road  
Morris Plains, New Jersey 07950  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing  
(day/month/year)

21/10/2002

Applicant's or agent's file reference

PC11859ARTR

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB 02/ 00320

International filing date (day/month/year)

31/01/2002

Priority date (day/month/year)

30/03/2001

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

## 4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/

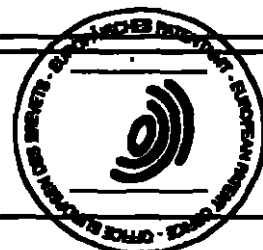


European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epara d  
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

KENNEDY M B

Tel. (+49-89) 2399 2828



## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

210 212  
002/5

|                                                                                                   |                                                                                                                               |                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>PC11859ARTR</b>                                       | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |                                                     |
| International application No.<br><b>PCT/IB 02/ 00320</b>                                          | International filing date (day/month/year)<br><b>31/01/2002</b>                                                               | Priority date (day/month/year)<br><b>30/03/2001</b> |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br><b>G07D405/12</b> |                                                                                                                               |                                                     |
| Applicant<br><b>PFIZER PRODUCTS INC. et al.</b>                                                   |                                                                                                                               |                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consists of a total of _____ sheets.</p>                                                                                                                                                       |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Date of submission of the demand<br><b>18/04/2002</b>                                                                                                                                                                                       | Date of completion of this report<br><b>16/10/2002</b>                 |
| Name and mailing address of the IPEA/<br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epmu d<br>Fax: (+49-89) 2399-4465 | Authorized officer<br><b>VERHULST W</b><br><br>Tel. (+49-89) 2399 2828 |



**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/ IB 02/ 00320

211  
2/3  
002/16

**I. Basis of the report**

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

**III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

**V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability**

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB 02/00320

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/12 C07D403/12 C07D409/12 C07D401/12 C07D471/04  
C07D495/04 C07D491/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                     | Relevant to claim No. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | WO 99 15523 A (ORION)<br>1 April 1999 (1999-04-01)<br>claims; example 24                               | 1,11-13               |
| A          | US 5 675 023 A (Y. IGARASHI ET AL.)<br>7 October 1997 (1997-10-07)<br>column 1; claims; examples 58,59 | 1,11-13               |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*S\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 August 2002

Date of mailing of the international search report

14/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB 02/00320

213216  
00249

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 12,13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB 02/00320

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9915523                                | A | 01-04-1999          | AU 735729 B2               | 12-07-2001          |
|                                           |   |                     | AU 9350898 A               | 12-04-1999          |
|                                           |   |                     | BR 9813216 A               | 29-08-2000          |
|                                           |   |                     | CA 2304849 A1              | 01-04-1999          |
|                                           |   |                     | CN 1271357 T               | 25-10-2000          |
|                                           |   |                     | EE 200000179 A             | 16-04-2001          |
|                                           |   |                     | EP 1017691 A1              | 12-07-2000          |
|                                           |   |                     | WO 9915523 A1              | 01-04-1999          |
|                                           |   |                     | HU 0003647 A2              | 28-08-2001          |
|                                           |   |                     | NO 20001569 A              | 24-03-2000          |
|                                           |   |                     | NZ 503044 A                | 31-08-2001          |
|                                           |   |                     | PL 339493 A1               | 18-12-2000          |
|                                           |   |                     | SK 3902000 A3              | 11-12-2000          |
|                                           |   |                     | TR 200000764 T2            | 21-03-2001          |
|                                           |   |                     | US 6265421 B1              | 24-07-2001          |
|                                           |   |                     | ZA 9808745 A               | 26-03-1999          |
| US 5675023                                | A | 07-10-1997          | US 5455267 A               | 03-10-1995          |
|                                           |   |                     | EP 0516860 A1              | 09-12-1992          |
|                                           |   |                     | WO 9209594 A1              | 11-06-1992          |
|                                           |   |                     | KR 9501039 B1              | 08-02-1995          |
|                                           |   |                     | US 5627204 A               | 06-05-1997          |

0041 218 615

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

|                                                                                        | USUARIO | RADICADOR |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|
| <input checked="" type="checkbox"/> PATENTE DE INVENCION X MODELO DE UTILIDAD          | ( )     | ( )       |
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente                            | ( )     | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud | ( )     | ( )       |
| - Descripción de la invención                                                          | ( )     | ( )       |
| - Dibujos de ser estos pertinentes                                                     | ( )     | ( )       |
| - Comprobante de Pago de las tasas establecidas                                        | ( )     | ( )       |

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

DISEÑO INDUSTRIAL ( )

|                                                                                                             |     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial                                            | ( ) | ( ) |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         | ( ) | ( ) |
| - Representación grafica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño | ( ) | ( ) |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             | ( ) | ( ) |

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

ESQUEMA DE TRAZADO ( )

|                                                                                     |     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado                   | ( ) | ( ) |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | ( ) | ( ) |
| - Representación gráfica del esquema de trazado                                     | ( ) | ( ) |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     | ( ) | ( ) |

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

Firma Responsable

Suplenentes y Cuentas  
Radicación 03069211 00000000 Folios 217  
Fecha Fecha (MM) 2003-04-12 17:14:26  
Trámite 011 PCT-PATENT 373 FASE MACI 411 PRESENTAC  
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Folio 222

2020  
Bogotá DC

Doctor(a)  
**CARLOS OLARTE**  
Apoderado(a)  
**PFIZER PRODUCTS INC.**

|                    |                                   |                         |
|--------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| <b>REFERENCIA:</b> | <b>Radicación No.</b>             | <b>03-69211</b>         |
|                    | <b>Solicitud Internacional</b>    | <b>PCT/IB2002/00320</b> |
|                    | <b>Fecha inicio fase nacional</b> | <b>30/10/2003</b>       |
|                    | <b>Trámite</b>                    | <b>011</b>              |
|                    | <b>Evento</b>                     | <b>379</b>              |
|                    | <b>Actuación</b>                  | <b>416</b>              |
|                    | <b>Oficio No.</b>                 | <b>1285</b>             |
|                    | <b>Folios</b>                     | <b>001</b>              |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

**Cúmplase**  
Dado en Bogotá DC, **21 NOV. 2003**

  
**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202058