

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD IND

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-007912-A-00000-0000

Fecha: 2011-11-17 14:32:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 374

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 2006-7912-A ^{Divisional}

54. TÍTULO Derivados de la piridazina y su
uso como agentes terapéuticos

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/00,
A61K31/496
A61K31/501

71. SOLICITANTE Xenon Pharmaceuticals Inc.

DOMICILIO British Columbia Canada

74. APODERADO Alvaro Correa Ordoñez

22. BOGOTÁ, D.C., Enero 30 2006

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 06007912 00000000 Folios: 274
Fecha (RUB): 2006-01-30 10:01:03
Trámite: 011 PCT-PATENT 274 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

28/02/2006

1

SOLICITUD DE

☒ Patente de invención
☒ Capítulo I.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (COPIA)
Radicación: 06007912 00000000 Folios: 274
Fecha (RUB): 2006-01-30 10:01:03
Trámite: 011 PCT-PATENT 274 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: XENON PHARMACEUTICALS INC.
Dirección: 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia, V5G 4W8, Canadá
Nacionalidad o Domicilio: CANADIENSE
Lugar de Constitución: British Columbia, Canadá
Teléfono: Fax:
E-Mail:

No. 06-007912-A-00000-0000

C Fecha: 2011-11-17 14:32:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
C Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 374

Número

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6o.
Teléfono: 634 1500 Fax: 376 2211
E-Mail: patents.bogota@balcomet.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cust: ☐

Número 79.143.366 TP 20.281

4

INVENTOR (ES)

Nombre: ABRBO, Melwyn; CHAFEBY, Michael; CHAKKA, Nageswara; CHOWDHURY, Sultan; FU, Jian-Min; OSCHWEND, Heinz; W.; HOLLADAY, Mark; W.; HOU, Duanjie; KAMBOJ, Rajender; KODUMURU, Viharamurthy; LI, Wenbo; LIU, Shifeng; RAINA, Vandana; SUN, Sengon; SUN, Shaoyi; SVIRIDOV, Serguei; TU, Chi; WINTHER, Michael; D. y ZHANG, Zaihui
Dirección: 3373 Armagosa Way, Jamul, California 91932, Estados Unidos de América; 2919 East 56th Avenue, Vancouver, British Columbia V5S 2A2, Canadá; 211-6577 Royal Oak Avenue, Burnaby, British Columbia V5H 3P3, Canadá; 97 Orleans Drive, Scarborough, Ontario M1C 4Y3 Canadá; 804-4288 Orange Street, Burnaby, British Columbia V5H 1P2, Canadá; 161 Meadowcroft Way, Santa Rosa, California 95403 Estados Unidos de América; 11371 Woodcraft Way, San Diego, California 92131, Estados Unidos de América; 208-5050 Sanders Street, Burnaby, British Columbia V5H 1T1 Canadá; 5809 Sperling Avenue, Burnaby, British Columbia V5S 2T6 Canadá; 211-6577 Royal Oak Avenue, Burnaby, British Columbia V5H 3P3, Canadá; 11674 Castile Way, San Diego, California 92128, Estados Unidos de América; 15-2615 Portress Drive, Port Coquitlam, British Columbia V3C 6E8, Canadá; PH3, 2763 Chandlery Place, Vancouver, British Columbia V5S 4V4, Canadá; 8838 La Cumbre Street, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América; #407-1029 East Broadway, Vancouver, British Columbia V5T 1Y8 Canadá; 1904-5885 Olive Avenue, British Columbia V5H 4N8 Canadá; 5269 Quaker Hill Lane, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América; 1935 West 14th Avenue, Vancouver, British Columbia V6J 2K1 Canadá; 4038 MacDonald Street, Vancouver, British Columbia V6L 2N9 Canadá.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE; RURO; CANADIENSE; CANADIENSE; CANADIENSE; ESTADOUNIDENSE; ESTADOUNIDENSE; CANADIENSE; CANADIENSE; CANADIENSE; CHINO; CANADIENSE; HINDÚ; CANADIENSE; CANADIENSE; CANADIENSE; ESTADOUNIDENSE; CANADIENSE; CANADIENSE

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/024548
Publicación Internacional No. WO 2005/011655 A2

Fecha Julio 29, 2004
Fecha Febrero 10, 2005

6

Título (54)

DERIVADOS DE LA PIRIDAZINA Y SU USO COMO AGENTES TERAPÉUTICOS.

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/00, A61K 31/496, 31/501, 31/17, A61P 3/06, C07D 403/04

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

60/491,095
60/546,898
60/546,934
60/546,815
60/546,820
60/546,786
60/553,403
60/553,446
60/553,491
60/553,416
60/553,404

(32) Fecha

Julio 30, 2003
Febrero 23, 2004
Febrero 23, 2004
Febrero 23, 2004
Febrero 23, 2004
Febrero 23, 2004
Marzo 16, 2004
Marzo 16, 2004
Marzo 16, 2004
Marzo 16, 2004
Marzo 16, 2004

(31) Número de Solicitud

US
US
US
US
US
US
US
US
US
US
US

9

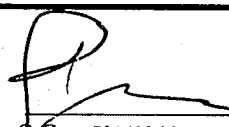
Comprobante de pago No. 05-43,220 Y 05-77,788

Fecha 14-JUN-05 Y 07-OCT-05

26A

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE SOLICITUDES 2000-14

1 SOLICITUD DE ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión		
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Registro de Diseño Industrial ☐ Esquema de trazado para Circuitos Integrados		
2 SOLICITANTE	Nombre: Xenon Pharmaceuticals Inc Dirección: 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8, Canadá Teléfono: Fax: E-Mail: Domicilio:	IDENTIFICACION C.C. NIT C.E. Otro Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Alvaro Correa Ordoñez Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6 Bogotá, Colombia Teléfono: 6341500 Fax: 3762211 E-Mail: office.bogota@bakernet.com	IDENTIFICACION C.C. X NIT C.E. Otro Número 79143366 TP 28281
4 CONVERSION Expediente No. De: A:	5 DIVISION Expediente No. 06.007.912A No. De divisionales 1	6 FUSION Expediente No. Expediente No.
7 Comprobante de pago No. 09-48669 Fecha: JULIO 6-2009		
8 Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa ☒ Poderes, si fuere el caso ☒ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas ☒ Copia de la solicitud divisional		
9 NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ FIRMA:  C.C. 79143366 T.P. 28281		
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.		

DERIVADOS DE LA PIRIDAZINA Y SU USO COMO AGENTES TERAPÉUTICOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona en general con el campo de los inhibidores de la estearoil-CoA desaturasa, tales como los derivados de la piridazina, y con los usos de dichos compuestos en el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades humanas, incluso de aquellas mediadas por las enzimas estearoil-CoA desaturasas (SCD), preferentemente SCD1, especialmente las enfermedades relacionadas con elevados niveles de lípidos, la enfermedad cardiovascular, la diabetes, la obesidad, el síndrome metabólico y similares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las enzimas acil desaturasas catalizan la formación de enlaces dobles en los ácidos grasos derivados de fuentes dietéticas o sintetizados *de novo* en el hígado. Los mamíferos sintetizan al menos tres desaturasas de ácidos grasos específicas para diferentes longitudes de cadena que catalizan la adición de enlaces dobles en las posiciones delta-9, delta-6 y delta-5. Las estearoil-CoA desaturasas (SCD) introducen un doble enlace en la posición C9-C10 de los ácidos grasos saturados. Los sustratos preferidos son palmitoil-CoA (16:0) y estearoil-CoA (18:0), los que se convierten a palmitoleoil-CoA (16:1) y oleoil-CoA (18:1), respectivamente. Los ácidos grasos monoinsaturados resultantes son sustratos para la incorporación en fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterol.

Se han clonado diversos genes SCD de mamíferos. Por ejemplo, se han clonado dos genes de ratas (SCD1, SCD2) y se han aislado cuatro genes SCD de ratones (SCD1, 2, 3 y 4). Aunque se conoce el papel bioquímico básico de SCD en ratas y ratones desde los años 1970 (Jeffcoat, R. *et al.*, *Elsevier Science* (1984), Vol. 4, pp. 85-112; de Antueno, R.J., *Lipids* (1993), Vol. 28, No. 4, pp. 285-290), sólo recientemente han sido implicados en los procesos de enfermedades humanas.

Un único gen SCD, SCD1, ha sido caracterizado en los humanos. SCD1 se describe en Brownlie *et al.*, solicitud de patente PCT publicada WO 01/62954, cuya divulgación se incorpora a este documento en su totalidad por medio de esta referencia. Una segunda isoforma SCD humana ha sido recientemente identificada, y debido a que presenta poca homología secuencial a las isoformas alternas de ratón o rata, ha sido llamada SCD5 humana o hSCD5 (publicación de solicitud de patente PCT WO 02/26944, incorporada a este documento en su totalidad por medio de esta referencia).

A la fecha, no se conoce ningún compuesto de molécula pequeña similar a una droga que específicamente inhiba o module la actividad SCD. Se han utilizado históricamente ciertos hidrocarburos de cadena larga para estudiar la actividad SCD. Ejemplos conocidos incluyen los ácidos tiagrasos, los ácidos grasos ciclopropenoides y

ciertos isómeros del ácido linoleico conjugado. Específicamente, se piensa que el ácido linoleico conjugado *cis*-12, *trans*-10 inhibe la actividad enzimática de la SCD y reduce la abundancia del ARNm de la SCD1 mientras que el ácido linoleico conjugado *cis*-9, *trans*-11 no lo hace. Los ácidos grasos ciclopropenoides, tales como los que se encuentran en
5 las semillas de algodón y estércula, son también conocidos por inhibir la actividad de la SCD. Por ejemplo, el ácido estercúlico (ácido 8-(2-octilciclopropenil)octanoico) y el ácido malvático (ácido 7-(2-octilciclopropenil)heptanoico) son derivados C18 y C16 de los ácidos grasos esterculoilo y malvaloilo, respectivamente, con anillos ciclopropeno en la posición C9-C10. Se piensa que estos agentes inhiben la actividad enzimática de la SCD por
10 interacción directa con la enzima y, por lo tanto, inhiben la desaturación en la posición delta-9. Otros agentes que pueden inhibir la actividad de la SCD incluyen los ácidos tiagrasos, tal como el ácido 9-tiaesteárico (también llamado ácido 8-noniltiooctanoico) y otros ácidos grasos con una porción sulfoxi.

Estos moduladores conocidos de la actividad delta-9 desaturasa no son útiles para
15 el tratamiento de las enfermedades y los trastornos vinculados con la actividad biológica de la SCD1. Ninguno de los compuestos inhibidores de la SCD conocidos son selectivos para las SCD o las delta-9 desaturasas, ya que también inhiben otras desaturasas y enzimas. Los ácidos tiagrasos, los ácidos linoleicos conjugados y los ácidos grasos ciclopropeno (ácidos malvático y estercúlico) no son útiles en dosis fisiológicamente
20 razonables ni son inhibidores específicos de la actividad biológica de la SCD1; en cambio demuestran una inhibición cruzada de otras desaturasas, particularmente las delta-5 y delta-6 desaturasas por los ácidos grasos ciclopropeno.

La ausencia de inhibidores de molécula pequeña de la actividad enzimática de la SCD es una frustración médica y científica importante ya que hoy en día existen pruebas
25 abrumantes de que la actividad de la SCD se encuentra directamente implicada en los procesos de enfermedades humanas comunes: véase por ejemplo, Attie, A.D. *et al.*, "Relationship between stearyl-CoA desaturase activity y plasma triglycerides in human y mouse hypertriglyceridemia", *J. Lipid Res.* (2002), Vol. 43, No. 11, pp. 1899-907; Cohen, P. *et al.*, "Role for stearyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss", *Science*
30 (2002), Vol. 297, No. 5579, pp. 240-3, Ntambi, J. M. *et al.*, "Loss of stearyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity", *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* (2002), Vol. 99, No. 7, pp. 11482-6.

La presente invención resuelve este problema ya que presenta nuevas clases de compuestos que son útiles para modular la actividad de la SCD y regular los niveles de
35 lípidos, especialmente los niveles de los lípidos plasmáticos, y que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por las SCD, tales como las enfermedades relacionadas con la dislipidemia y los trastornos del metabolismo de los lípidos, especialmente las enfermedades relacionadas con altos niveles de lípidos, la enfermedad cardiovascular, la diabetes, la obesidad, el síndrome metabólico y similares.

Publicaciones relacionadas

La patente de los Estados Unidos No. 6.677.452 divulga compuestos novedosos derivados carboxamida o sulfonamida de la piridina. Las publicaciones de solicitudes de patente PCT WO 03/075929, WO 03/076400 y WO 03/076401 divulgan compuestos que

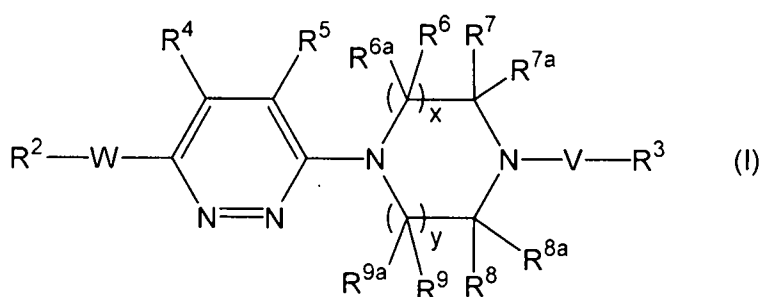
5 tienen actividad enzimática inhibitoria de la histona desacetilasa.

RESUMEN BREVE DE LA INVENCION

La presente invención proporciona derivados de la piridazina que modulan la actividad de la estearoil-CoA desaturasa. Esta invención también abarca métodos para utilizar dichos derivados para modular la actividad de la estearoil-CoA desaturasa y

10 composiciones farmacéuticas que comprendan tales derivados.

Por lo tanto, en uno de sus aspectos, la invención proporciona compuestos de la fórmula (I):



donde:

15 x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3;

W es -C(O)N(R¹)-; -C(O)N[C(O)R^{1a}]-, -N(R¹)C(O)N(R¹)- o -N(R¹)C(O)-;

V es -C(O)-, -C(S)- o -C(R¹⁰)H;

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

20 seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxil;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo;

25 R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

o R² es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos caracterizada

30 porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂,

cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

o R^3 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos caracterizada porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$;

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea $-C(O)-$, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

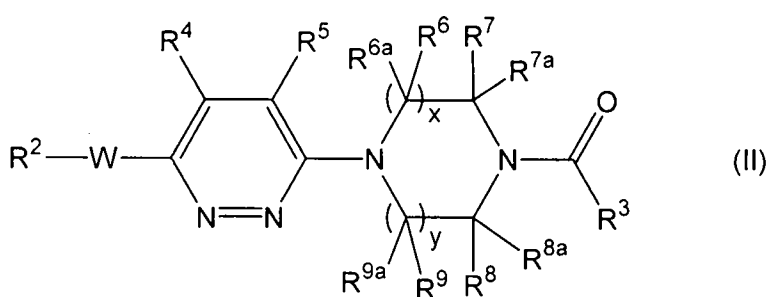
o uno de los R^6 , R^{6a} , R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica del mismo o una prodroga del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula (II):



donde:

x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3;

W se selecciona de $-C(O)N(R^1)-$ y $-N(R^1)C(O)-$;

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_7-C_{12} , alquenilo C_3-C_{12} , hidroxialquilo C_7-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo $C_{13}-C_{19}$, heterociclilalquilo C_3-C_{12} y heteroarilalquilo

C₃-C₁₂;

o R² es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos caracterizada porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₃-C₁₂, alquenilo C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₃-C₁₂, hidroxialquenilo C₃-C₁₂, alcoxi C₃-C₁₂, alcoxialquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

o R³ es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos caracterizada porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

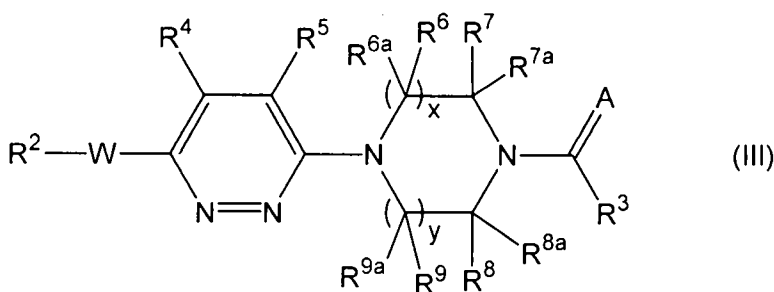
R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o R⁶ y R^{6a} juntos o R⁷ y R^{7a} juntos o R⁸ y R^{8a} juntos o R⁹ y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R⁷ y R^{7a} juntos o R⁸ y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o uno de los R⁶, R^{6a}, R⁷ y R^{7a} junto con uno de los R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

incluidos un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica del mismo o una prodroga del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula (III):



donde:

x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3;

A es oxígeno o azufre;

W se selecciona de -C(O)N(R¹)- y -N(R¹)C(O)-;

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

hidrógeno; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxil;

5 R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₆, alcoxialquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

10 o R² es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxil, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -N(R¹¹)₂, -OC(O)R¹¹,
15 -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹¹)₂, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo, siempre que R³ no sea fenilo sustituido con tienilo opcionalmente sustituido;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo;

20 R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

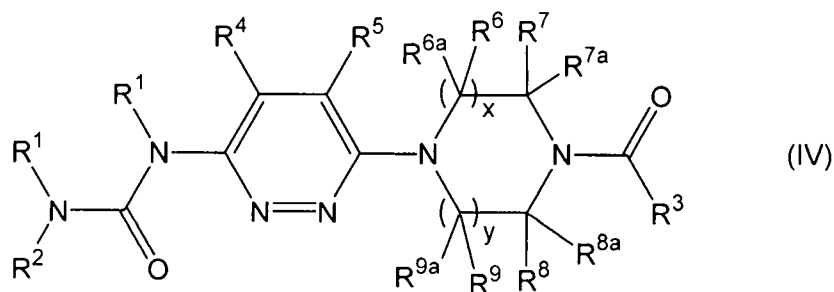
o R⁶ y R^{6a} juntos o R⁷ y R^{7a} juntos o R⁸ y R^{8a} juntos o R⁹ y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R⁷ y R^{7a} juntos o R⁸ y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

25 o uno de los R⁶, R^{6a}, R⁷ y R^{7a} junto con uno de los R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o aralquilo;

30 un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica del mismo o una prodroga del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula (IV):



x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3;

5 cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi y hidroxilo;

10 R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

o R² es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

15 R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

20 o R³ es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos caracterizada porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

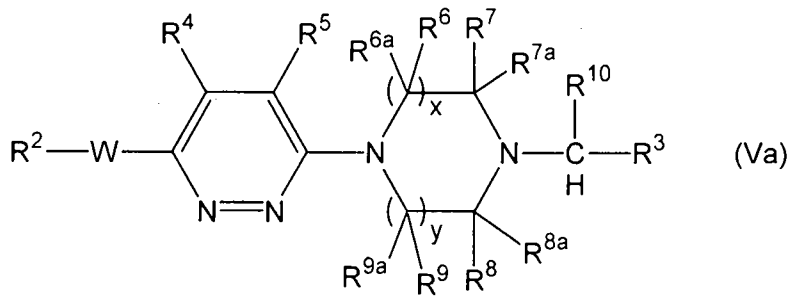
25 R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

30 o R⁶ y R^{6a} juntos o R⁷ y R^{7a} juntos o R⁸ y R^{8a} juntos o R⁹ y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R⁷ y R^{7a} juntos o R⁸ y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o uno de los R⁶, R^{6a}, R⁷ y R^{7a} junto con uno de los R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

35 un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica del mismo o una prodroga del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula (Va):

000077
10

donde:

x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3;

W es $-C(O)N(R^1)-$; $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ o $-N(R^1)C(O)-$;

5 cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi y hidroxi;

10 R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_7-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_7-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo $C_{13}-C_{19}$, heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

15 R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$;

20 R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea $-C(O)-$, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

25 o uno de los R^6 , R^{6a} , R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} forman un puente alquilenio, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

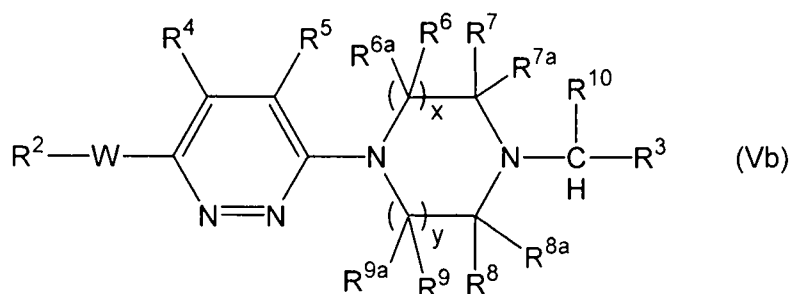
R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

30 cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

siempre que R^2 no sea pirazinilo, piridinonilo, pirrolidinonilo o imidazolilo;

un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica del mismo o una prodroga del mismo.

35 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula (Vb):

11
000078

donde:

x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3;

W es $-C(O)N(R^1)-$; $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ o $-N(R^1)C(O)-$;

5 cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxi;

10 R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y C_{12} heteroarilalquilo C_3 ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_7-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} o alcoxialquilo C_2-C_{12}

15 R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$;

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

20 o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea $-C(O)-$, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

o uno de los R^6 , R^{6a} , R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica del mismo o una prodroga del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por las SCD en un mamífero, preferente un humano, donde los métodos se caracterizan por comprender la administración, al mamífero que la necesita, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención como se ha

establecido anteriormente.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos o composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de una enfermedad o afección relacionada con la actividad biológica de las SCD tales como las enfermedades
5 abarcadas por los trastornos cardiovasculares y/o el síndrome metabólico (incluidas la dislipidemia, la resistencia a la insulina y la obesidad).

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para prevenir o tratar una enfermedad o afección relacionada con niveles elevados de lípidos, tales como los niveles de lípidos en el plasma, especialmente los niveles elevados de triglicéridos o
10 colesterol, en un paciente que sufra de dichos elevados niveles, donde los métodos comprenden la administración a dicho paciente de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de una de las composiciones que se divulgan en este documento. La presente invención también se relaciona con compuestos novedosos que tienen la capacidad terapéutica de reducir los niveles de lípidos en un animal, especialmente los
15 niveles de triglicéridos y de colesterol.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, como se establece anteriormente, y excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la
20 invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para modular el nivel de triglicéridos, o para tratar enfermedades relacionadas con la dislipidemia y los trastornos del metabolismo lípido, cuando se la administra a un animal, preferentemente a un mamífero y más preferentemente a un paciente humano. En una realización de dicha composición, el paciente tiene un nivel elevado de lípidos, por
25 ejemplo triglicéridos del plasma o colesterol, antes de que se le administre el compuesto, y dicho compuesto se encuentra presente en una cantidad eficaz para reducir dicho nivel de lípidos.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar en un paciente, una enfermedad o afección mediada por la esteroil-CoA desaturasa (SCD), o para prevenir
30 que el paciente desarrolle dicha enfermedad o afección, donde los métodos comprenden administrar al paciente que sufra dicha enfermedad o afección, o que se encuentre a riesgo de desarrollarla, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhiba la actividad de las SCD en el paciente cuando se le administra dicho compuesto.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar una gama de
35 enfermedades que implican al metabolismo lípido utilizando los compuestos identificados por los métodos que se divulgan en este documento. De acuerdo con ello, se divulgan en este documento una serie de compuestos que tienen dicha actividad, basándose en los resultados de una prueba de evaluación para identificar, a partir de una biblioteca de compuestos de prueba, un agente terapéutico que module la actividad biológica de las
40 SCD y que sea útil para tratar en un paciente humano de un trastorno o afección

relacionada con los niveles en el suero de lípidos tales como triglicéridos, VLDL, HDL, LDL y/o el colesterol total.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Ciertos grupos químicos nombrados en este documento son seguidos por una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que se encuentran presentes en el grupo químico. Por ejemplo, alquilo C₇-C₁₂ describe un grupo alquilo, que se define a continuación, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo C₄-C₁₂ describe un grupo cicloalquilalquilo, que se define a continuación, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la notación abreviada no incluye los carbonos que pudieran existir en los sustituyentes del grupo descrito.

Por lo tanto, de la manera que se utilizan en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los términos siguientes tienen el significado que se indica:

"Metoxi" se refiere al radical -OCH₃.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Trifluorometilo" se refiere al radical -CF₃.

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al sustituyentes =S.

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, no tiene ninguna insaturación, tiene de uno a 12 átomos de carbono, preferentemente de uno a ocho o de uno a seis átomos de carbono y que se encuentra unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo) y similares. A menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (donde *t* es de 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (donde *t* es de 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (donde *t* es de 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde *t* este 1 a 2) donde cada uno de los R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y donde ninguno de los sustituyentes anteriores está sustituido a menos que se indique lo contrario.

"Alquilo C₁-C₃" se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de uno a tres átomos de carbono. El radical alquilo C₁-C₃ puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

"Alquilo C₁-C₆" se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de uno a seis átomos de carbono. El radical alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

5 "Alquilo C₁-C₁₂" se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de uno a 12 átomos de carbono. El radical alquilo C₁-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

"Alquilo C₂-C₆" se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de dos a seis átomos de carbono. El radical alquilo C₂-C₆ puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

10 "Alquilo C₃-C₆" se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de tres a seis átomos de carbono. El radical alquilo C₃-C₆ puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

"Alquilo C₃-C₁₂" se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de tres a 12 átomos de carbono. El radical alquilo C₃-C₁₂ puede estar
15 opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

"Alquilo C₆-C₁₂" se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de seis a 12 átomos de carbono. El radical alquilo C₆-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

20 "Alquilo C₇-C₁₂" se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de siete a 12 átomos de carbono. El radical alquilo C₇-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, tiene de dos a 12 átomos de carbono, preferentemente de dos a ocho
25 átomos de carbono y que se encuentra unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂,
30 -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)(S(O)_t)R¹⁶ (donde t es de 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (donde t es de 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (donde t es de 0 a 2) y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es de 1 a 2) donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y each R¹⁶ is alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido.

40 "Alquenilo C₃-C₁₂" se refiere a un radical alquenilo como se definió anteriormente que contiene de tres a 12 átomos de carbono. El radical alquenilo C₃-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquenilo.

"Alquenilo C₂-C₁₂" se refiere a un radical alquenilo como se definió anteriormente que contiene de dos a 12 átomos de carbono. El radical alquenilo C₂-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se defina para un grupo alquenilo.

5 "Alquilenos" y "cadena alquilenos" se refieren a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada divalente que une el resto de la molécula a un grupo radical, consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, no contiene ninguna insaturación y tiene de uno a 12 átomos de carbono, preferentemente de uno a ocho átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. La cadena alquilenos puede estar unida al resto de la molécula y al grupo radical por medio de un carbono de la
10 cadena o por medio de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

"Alquenilenos" y "cadena alquenilenos" se refieren a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada divalente que une el resto de la molécula a un grupo radical, consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, contiene al menos un doble enlace y tiene de dos a 12 átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, *n*-butenileno y
15 similares. La cadena alquenilenos está unida al resto de la molécula por medio de un enlace simple y al grupo radical por medio de un enlace simple o doble. Los puntos de unión de la cadena alquenilenos al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser por medio de un carbono o de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

"Puente alquilenos" se refiere a un puente de hidrocarburo lineal o ramificado divalente, que une dos carbonos diferentes de la misma estructura de anillos, consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, no contiene ninguna insaturación y tiene de uno a 12, preferentemente de uno a ocho carbonos, e.g., metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. El puente alquilenos puede unir dos carbonos cualesquiera dentro
20 de la estructura de anillos.

25 "Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente. La parte alquilo del radical alcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente por un radical alquilo.

"Alcoxi C₁-C₆" se refiere a un radical alcoxi como se definió anteriormente que contiene de uno a 6 átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi C₁-C₆ puede
30 estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Alcoxi C₁-C₁₂" se refiere a un alcoxi radical como se definió anteriormente que contiene de uno a 12 átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi C₁-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

35 "Alcoxi C₃-C₁₂" se refiere a un radical alcoxi como se definió anteriormente que contiene de tres a 12 átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi C₃-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_a-O-R_a donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió anteriormente. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier carbono en cada uno de los dos radicales alquilo.
40 Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituida como se

define anteriormente para un grupo alquilo.

"Alcoxialquilo C₂-C₁₂" se refiere a un radical alcoxialquilo como se definió anteriormente que contiene de dos a 12 átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo C₂-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Alcoxialquilo C₃" se refiere a un radical alcoxialquilo como se definió anteriormente que contiene tres átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo C₃ puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Alcoxialquilo C₃-C₁₂" se refiere a un radical alcoxialquilo como se definió anteriormente que contiene de tres a 12 átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo C₃-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Alquilsulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula -S(O)₂R_a donde R_a es un grupo alquilo grupo como se definió anteriormente. La parte alquilo del radical alquilsulfonilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Alquilsulfonilo C₁-C₆" se refiere a un radical alquilsulfonilo como se definió anteriormente que contiene de uno a seis átomos de carbono. El grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo alquilsulfonilo.

"Ariilo" se refiere a un sistema monocíclico o policíclico de anillos de hidrocarburos aromáticos que consiste solamente de carbono e hidrógeno y contiene de 6 a 19 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 10 carbonos, donde el sistema de anillos puede ser parcial o completamente saturado. Los grupos ariilo incluyen, entre otros, grupos tales como fluorenilo, fenilo y naftilo. A menos que se indique lo contrario en la especificación, el término "ariilo" o el prefijo "ar" (tal como en "aralquilo") tiene el fin de incluir radicales ariilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, ariilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (donde t es de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (donde t es de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (donde t es de 0 a 2) y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es de 1 a 2) donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R¹⁵ es independientemente un enlace directo o una cadena alquilenos o alquenileno lineal o ramificada; y cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde ninguno de los sustituyentes anteriores está sustituido.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_b$ donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_b es uno o más radicales arilo como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. La parte arilo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo arilo. La parte alquilo del radical aralquilo, puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Aralquilo C_7-C_{12} " se refiere a un grupo aralquilo como se definió anteriormente que contiene de siete a 12 átomos de carbono. La parte arilo del radical aralquilo C_7-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo arilo. La parte alquilo del radical aralquilo C_7-C_{12} , puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Aralquilo $C_{13}-C_{19}$ " se refiere a un grupo aralquilo como se definió anteriormente que contiene de 13 a 19 átomos de carbono. La parte arilo del radical $C_{13}-C_{19}$ puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo arilo. La parte alquilo del radical aralquilo $C_{13}-C_{19}$, puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_cR_b$ donde R_c es un radical alquenilo como se definió anteriormente y R_b es uno o más radicales arilo como se definió anteriormente, que pueden estar opcionalmente sustituidos como se describió anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo arilo. La parte alquenilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo alquenilo.

"Ariloxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_b$ donde R_b es un grupo arilo como se definió anteriormente. La parte arilo del radical ariloxi puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente.

"Ari-alquilo C_1-C_6 " se refiere a un radical de la fórmula $-R_hR_i$ donde R_h es un radical alquilo no ramificado que tiene de 1 a 6 carbonos y R_i es un grupo arilo unido al carbono terminal del radical alquilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical estable mono o bicíclico de hidrocarburos no aromáticos que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, tiene de tres a 15 átomos de carbono, preferentemente de tres a 12 átomos, es saturado o insaturado y está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo y similares. A menos que se indique lo contrario en la especificación, el término "cicloalquilo" tiene el propósito de incluir radicales que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (donde

t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (donde t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (donde t es de 0 a 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es de 1 a 2) donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un
5 enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde ninguno de los sustituyentes anteriores está sustituido.

"Cicloalquilo C_3-C_6 " se refiere a un radical cicloalquilo como se definió
10 anteriormente tiene de tres a seis átomos de carbono. El radical cicloalquilo C_3-C_6 puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo cicloalquilo.

"Cicloalquilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical cicloalquilo como se definió
anteriormente que tiene de tres a 12 átomos de carbono. El radical cicloalquilo C_3-C_{12}
15 puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo cicloalquilo.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_d$ donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_d es un radical cicloalquilo como se definió anteriormente. La parte cicloalquilo del radical cicloalquilalquilo puede estar
opcionalmente sustituida como se define anteriormente por un radical cicloalquilo. La
20 parte alquilo del radical cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente por un radical alquilo.

"Cicloalquilalquilo C_4-C_{12} " se refiere a un radical cicloalquilalquilo como se definió
anteriormente que tiene de cuatro a 12 átomos de carbono. El radical cicloalquilalquilo C_4-C_{12}
25 puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo cicloalquilalquilo.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que
está sustituido con uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, por ejemplo,
trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo,
30 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo y similares. La parte alquilo part del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Haloalquenilo" se refiere a un radical alquenilo, como se definió anteriormente,
que está sustituido con uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, por
ejemplo, 2-bromoetenilo, 3-bromoprop-1-enilo y similares. La parte alquenilo del radical
haloalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para
35 un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical estable de anillos no aromáticos de 3 a 18
miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos
40 seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de

esta invención, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o unidos por puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre del radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado. Ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen, entre otros, dioxolanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique lo contrario en la especificación, el término "heterociclilo" tiene el propósito de incluir radicales heterociclilo como se definen anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (donde t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (donde t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (donde t es de 0 a 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es de 1 a 2) donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena alquilenos o alquilenos lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde ninguno de los sustituyentes anteriores está sustituido.

"Heterociclilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que tiene de tres a 12 carbonos. El heterociclilo C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_e$ donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_e es un radical heterociclilo como se definió anteriormente, y si el heterociclilo contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La parte alquilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heterociclilalquilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical heterociclilalquilo como se definió anteriormente que tiene de tres a 12 carbonos. El radical heterociclilalquilo C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo heterociclilalquilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de anillos aromáticos de 5 a 18 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que incluye sistemas de anillos fusionados o unidos por puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre del radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Ejemplos de heteroarilos incluyen, entre otros, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzotiadiazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo. A menos que se indique lo contrario en la especificación, el término "heteroarilo" tiene el fin de incluir radicales heteroarilo que están opcionalmente sustituidos como se define anteriormente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$ (donde t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (donde t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (donde t es de 0 a 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es de 1 a 2) donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde ninguno de los sustituyentes anteriores está sustituido.

"Heteroarilo C_1-C_{12} " se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que tiene de uno a 12 átomos de carbono. El grupo heteroarilo C_1-C_{12} grupo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilo C_5-C_{12} " se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que tiene de cinco a 12 átomos de carbono. El grupo heteroarilo C_5-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_f$ donde R_a es un

radical alquilo como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte alquilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Heteroarilalquilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical heteroarilalquilo como se definió anteriormente que tiene de tres a 12 átomos de carbono. El grupo heteroarilalquilo C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo heteroarilalquilo.

"Heteroarilcicloalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_f$ donde R_d es un radical cicloalquilo como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. La parte cicloalquilo del radical heteroarilcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo cicloalquilo. La parte heteroarilo del radical heteroarilcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_f$ donde R_b es un radical alquenilo como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte alquenilo del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquenilo.

"Hidroxi alquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-OH$ donde R_a es un alquilo radical como se definió anteriormente. El grupo hidroxilo puede estar unido al radical alquilo en cualquier carbono del radical alquilo. La parte alquilo del grupo hidroxialquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Hidroxi alquilo C_2-C_{12} " se refiere a un radical hidroxialquilo como se definió anteriormente que contiene de dos a 12 átomos de carbono. La parte alquilo del radical hidroxialquilo C_2-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Hidroxi alquilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical hidroxialquilo como se definió anteriormente que contiene de tres a 12 átomos de carbono. La parte alquilo del radical hidroxialquilo C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Hidroxi alquilo C_7-C_{12} " se refiere a un radical hidroxialquilo como se definió anteriormente que contiene de siete a 12 átomos de carbono. La parte alquilo del radical hidroxialquilo C_7-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Hidroxi alquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_c-OH$ donde R_c es un radical alquenilo como se definió anteriormente. El grupo hidroxilo puede estar unido al radical alquenilo en cualquier carbono del radical alquenilo. La parte alquenilo del grupo

hidroxialquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquenilo.

"Hidroxialquenilo C₂-C₁₂" se refiere a un radical hidroxialquenilo como se definió anteriormente que contiene de dos a 12 átomos de carbono. La parte alquenilo del radical
5 hidroxialquenilo C₂-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquenilo.

"Hidroxialquenilo C₃-C₁₂" se refiere a un radical hidroxialquenilo como se definió anteriormente que contiene de tres a 12 átomos de carbono. La parte alquenilo del radical
10 hidroxialquenilo C₃-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquenilo.

"Hidroxil- alquilo C₁-C₆- " se refiere a un radical de la fórmula -R_h-OH donde R_h es un radical alquilo no ramificado que contiene de uno a seis carbonos y el radical hidroxil está unido al carbono terminal.

"Trihaloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que
15 está sustituido con radicales halo, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo. La parte alquilo del radical trihaloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo grupo.

"Trihaloalquilo C₁-C₆" se refiere a un radical trihaloalquilo como se definió anteriormente que contiene de uno a seis carbonos. El trihaloalquilo C₁-C₆ puede estar
20 opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo trihaloalquilo.

"Trihaloalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR_g donde R_g es un grupo trihaloalquilo como se definió anteriormente. La parte trihaloalquilo del grupo trihaloalcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo trihaloalquilo.

"Trihaloalcoxi C₁-C₆" se refiere a un radical trihaloalcoxi como se definió anteriormente que contiene de uno a seis átomos de carbono. El grupo trihaloalcoxi C₁-C₆ puede estar
25 opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo trihaloalcoxi.

"Una estructura de anillos múltiples" se refiere a un sistema de anillos multicíclico
30 que comprende de dos a cuatro anillos donde los mismos se seleccionan independientemente a partir de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se definió anteriormente. Cada cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo cicloalquilo. Cada arilo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo arilo. Cada heterociclilo puede
35 estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo heterociclilo. Cada heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo heteroarilo. Los anillos pueden estar unidos entre sí mediante enlaces directos o algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí. Los ejemplos incluyen, entre otros, un radical cicloalquilo sustituido con un grupo arilo; un grupo cicloalquilo sustituido
40 con un grupo arilo, el cual, a su vez, está sustituido con otro grupo arilo; y así

24
~~000099~~

sucesivamente.

Por "prodrogas" se tiene el propósito de indicar un compuesto que pueda ser convertido en condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Por lo tanto, el término "prodroga" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Una prodroga puede ser inactiva cuando se la administra a un paciente que la necesita, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Típicamente, las prodrogas se convierten rápidamente *in vivo* para obtener el compuesto de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. A menudo, el compuesto prodroga ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación retardada en el organismo de un mamífero (vea, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

Se proporciona un tratamiento de las prodrogas en Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987; ambas obras se incorporan en su totalidad a este documento por medio de esta referencia.

El término "prodroga" también tiene el propósito de incluir todo vehículo covalentemente unido que libere *in vivo* el compuesto activo de la invención cuando dicha prodroga se administra a un mamífero. Las prodrogas de un compuesto de la invención pueden prepararse mediante la modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de manera tal que las modificaciones sean escindidas, ya sea por manipulaciones rutinarias o *in vivo*, del compuesto de la invención. Las prodrogas incluyen compuestos de la invención donde un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando la prodroga del compuesto de la invención se administra a un mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo, amino o mercapto libres, respectivamente. Ejemplos de prodrogas incluyen, entre otros, los derivados acetato, formiato y benzoato de los grupos funcionales alcohol o amino de los compuestos de la invención y similares.

Por "compuesto estable" y "estructura estable" se tiene el propósito de indicar un compuesto que sea lo suficientemente robusto como para sobrevivir al ser aislado a un nivel de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y ser formulado como un agente terapéutico eficaz.

El término "mamífero" incluye a los humanos y a animales domésticos, tales como gatos, perros, porcinos, vacunos, ovejas, cabras, caballos, conejos y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que las circunstancias o eventos que se describen a continuación pueden o no ocurrir y que la descripción incluye instancias en las que dichas circunstancias o eventos ocurren e instancias en las que no lo hacen. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no estén sustituidos.

Un "vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, entre otros, todo adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, edulcorante, diluyente, conservante, colorante, potenciador del sabor, surfactante, humectante, dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsificador que haya sido
5 aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas [Food y Drug Administration] de los Estados Unidos como aceptable para ser usado en los humanos o animales domésticos.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto las sales de adición básica como las de adición ácida.

Una "sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales
10 que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no sean indeseables desde un punto de vista biológico o de otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, entre otros, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares y con ácidos orgánicos tales como, entre otros, los ácidos acético, 2,2-
15 dicloroacético, adípico, alginico, ascórbico, aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, canfórico, canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, carbónico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glutárico, 2-oxo-glutárico, glicerofosfórico, glicólico, hipúrico, isobutírico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, malónico, mandélico,
20 metanosulfónico, mícico, nafalen-1,5-disulfónico, naftalen-2-sulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, propiónico, piroglutámico, pirúvico, salicílico, 4-aminosalicílico, sebácico, esteárico, succínico, tartárico, tiociánico, *p*-toluensulfónico, trifluoroacético, undecilénico y similares.

La expresión "sales de adición básica farmacéuticamente aceptables" se refiere a
25 aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres y que no sean indeseables biológicamente o de otra manera. Estas sales se preparan mediante la adición de una base orgánica o inorgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, entre otras, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las
30 de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, entre otras, las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo las aminas sustituidas que ocurren naturalmente, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como la resinas de amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol,
35 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son la isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina,
40 colina y cafeína.

A menudo las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. De la manera en que se utiliza en este documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas del solvente. Dicho solvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el solvente puede ser un solvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente intención pueden existir como hidratos, incluyendo monohidratos, dihidratos, hemihidratos, sesquihidratos, trihidratos, tetrahidratos y similares, así como en las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser un verdadero solvato, mientras que en otros casos, el compuesto puede simplemente retener agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún solvente adventicio.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para la entrega del compuesto biológicamente activo a los mamíferos, por ejemplo, los humanos. Tal medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes aceptables farmacéuticamente.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a esa cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se la administra a un mamífero, preferentemente un humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, de una enfermedad o afección mediada por SCD en un mamífero, preferentemente un humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" dependerá del compuesto, la afección y su seriedad y la edad del mamífero a ser tratado, pero puede ser determinada de manera rutinaria por una persona con capacitación normal en la técnica que tenga en cuenta sus conocimientos y lo que se enseña en esta divulgación.

Los términos "tratar" o "tratamiento", de la manera en que se utilizan en este documento, cubren el tratamiento de una enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferentemente un humano, que tenga dicha enfermedad o trastorno de interés e incluyen:

- (i) prevenir que la enfermedad o afección se desarrolle en un mamífero, particularmente, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección pero no se ha sido diagnosticado que la padece;
- (ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo; o
- (iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, causar la regresión de la enfermedad o afección.

Como se usan en este documento, los términos "enfermedad" o "afección" pueden utilizarse de manera indistinta o pueden diferir entre sí en que el desorden o afección en particular puede no tener un agente causante conocido (de manera tal que la etiología no se ha todavía desarrollado) y por lo tanto no se reconoce aún como una enfermedad si no sólo como una afección o síndrome indeseable, cuando los clínicos han identificado un conjunto de síntomas más o menos específicos.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto dar lugar a enantiómeros,

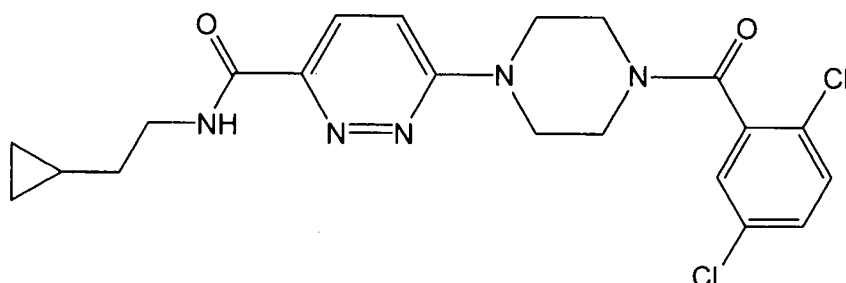
diaestereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de una estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-, o como (*D*)- o (*L*)- para los aminoácidos. Debe entenderse que la presente invención incluye todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y las ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*)- o (*D*)- y (*L*)- pueden prepararse utilizando 5 sintones o reactivos quirales, o resueltos utilizando técnicas convencionales, tal como HPLC con una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, debe considerarse que los compuestos incluyen ambos 10 isómeros geométricos *E* y *Z*. De la misma manera, se debe entender que están incluidas todas las formas tautoméricas.

Por "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales distintas, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y 15 mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", término que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares una de la otra que puedan ser superpuestas.

Por "tautómero" se refiere a un desplazamiento protónico de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye los 20 tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

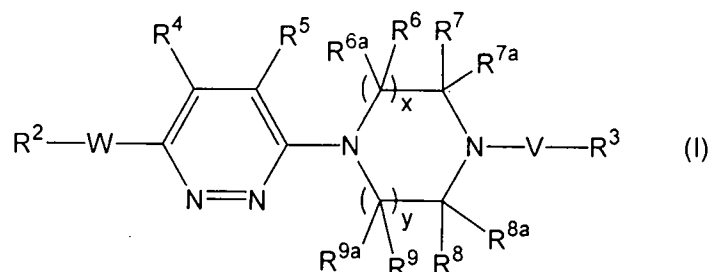
El protocolo de nomenclatura química y los diagramas de estructura utilizados en este documento emplean y se basan en las características de designación química utilizadas por la versión 7.0.1 de Chemdraw (disponibles a través deCambridgesoft Corp., Cambridge, MA). Para los nombres químicos complejos utilizados en este documento, un 25 grupo sustituyente se nombra antes del grupo al cual se une. Por ejemplo ciclopropiletilo comprende un núcleo etilo con un sustituyente ciclopropilo. En los diagramas de estructura química, se identifican todos los enlaces, excepto por algunos átomos de carbono que se suponen que están unidos a un número de átomos de hidrógeno suficiente como para completar la valencia.

30 Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (III), como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, donde *x* e *y* son ambos 1; *A* es oxígeno; *W* es -N(*R*¹)C(O)-; *R*¹, *R*⁴, *R*⁵, *R*⁶, *R*^{6a}, *R*⁷, *R*^{7a}, *R*⁸, *R*^{8a}, *R*⁹, y *R*^{9a} son cada uno hidrógeno; *R*² es 2-ciclopropiletilo y *R*³ es 2,5-diclorofenilo, es decir, un compuesto de la fórmula siguiente:



se designa en este documento como (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,5-diclorobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico.

Ciertos grupos radicales de los compuestos de la invención se presentan en este documento como uniones entre dos partes de los compuestos de la invención. Por ejemplo, en la siguiente fórmula (I):



1. W se describe, por ejemplo, como siendo $N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ o $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$; y V se describe como $-C(O)-$, $-C(S)-$ o $-C(R^{10})-$. Esta descripción tiene el propósito de describir un grupo W unido al grupo R^2 de la siguiente manera: $R^2-N(R^1)C(O)-$, $R^2-C(O)N(R^1)-$, o $R^2-N(R^1)C(O)N(R^1)-$; y tiene el propósito de describir un grupo V unido al grupo R^3 de la siguiente manera: $-C(O)-R^3$, $-C(R^{10})-R^3$, o $-C(S)-R^3$. En otras palabras, la descripción de los grupos de unión W y V debe leerse de izquierda a derecha vista la forma en que la fórmula (I) se muestra precedentemente.

15 Realizaciones de la invención

En una realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, un grupo de compuestos de la fórmula (II) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; W se selecciona de $-C(O)N(R^1)-$ y $-N(R^1)C(O)-$; cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_7-C_{12} , alquenilo C_3-C_{12} , hidroxialquilo C_7-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo $C_{13}-C_{19}$, heterociclilalquilo C_3-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_3 , $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, trihaloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_3-C_{12} , alquenilo C_3-C_{12} , hidroxialquilo C_3-C_{12} , hidroxialquenilo C_3-C_{12} , alcoxi C_3-C_{12} , alcoxialquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_5-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , halo, ciano, nitro, hidroxilo, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y

R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo o aralquilo; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

De este grupo de compuestos de la fórmula (II), un subgrupo de
5 compuestos se dirige a compuestos que se caracterizan porque W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno; R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ; R^3 es alquilo C_3-C_{12} o alquenilo C_3-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo, R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

Otro subgrupo de este grupo de compuestos de la fórmula (II) se dirige a
10 compuestos que se caracterizan porque W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno; R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ; R^3 es cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, trihaloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 ; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

Otro subgrupo de este grupo de compuestos de la fórmula (II) se dirige a
15 compuestos que se caracterizan porque W es $-N(R^1)C(O)-$; R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} y R^3 es hidroxialquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

Otro subgrupo de este grupo de compuestos de la fórmula (II) se dirige a
compuestos que se caracterizan porque W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno; R^2 es
20 cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ; R^3 es alcoxi C_3-C_{12} ; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

Otro subgrupo de este grupo de compuestos de la fórmula (II) se dirige a
compuestos que se caracterizan porque W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno; R^2 es
cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ; R^3 es aralquilo C_7-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más
25 sustituyentes independientemente seleccionados de halo o trihaloalquilo C_1-C_6 ; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

Otro subgrupo de este grupo de compuestos de la fórmula (II) se dirige a
compuestos que se caracterizan porque W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno; R^2 es
cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ; R^3 es heterociclilo C_3-C_{12} o heteroarilo C_5-C_{12} , cada uno
30 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 o aralquilo; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente
en el Resumen de la Invención, un grupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a
35 compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno o azufre; W se selecciona de $-C(O)N(R^1)-$ y $-N(R^1)C(O)-$; cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo, C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_6 , alcoxialquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo
40 C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; cada R^2 está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3 , $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, trihaloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

5 seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilcicloalquilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno

10 independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o R^6 y R^{6a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 ,

15 arilo o aralquilo; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

De este grupo de compuestos de la fórmula (III), un subgrupo de compuestos se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno o azufre; W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^4 y R^5 se

20 seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

De este subgrupo de compuestos de la fórmula (III), un conjunto de compuestos se dirige a compuestos que se caracterizan porque R^2 es cicloalquilalquilo

25 C_4-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_3 o arilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo; cada R^{11} se selecciona

30 independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque A es oxígeno; R^2 es alquilo C_1-C_{12} o alquenilo C_2-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del

35 grupo que consiste en halo, ariloxi, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$ o $-C(O)OR^{11}$; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo

40 C_3-C_6 , aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R^{12}

se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque A es oxígeno; R² es hidroxialquilo C₂-C₁₂ o hidroxialqueno C₂-C₁₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂ y cicloalquilo; cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque A es oxígeno; R² es C₇-C₁₂ aralquilo, donde la parte arilo del grupo aralquilo C₇-C₁₂ está opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)OR¹¹, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo y arilo y la parte alquilo del grupo aralquilo C₇-C₁₂ está opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halo, -OR¹¹ y -OC(O)R¹¹; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂ y cicloalquilo; cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque A es oxígeno; R² es alcoxi C₁-C₆ o alcoxialquilo C₃-C₁₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo o cicloalquilo C₃-C₆; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂ y cicloalquilo; cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o C₁-C₆ alquilo.

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque A es oxígeno; R² es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹²)₂, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con trihaloalquilo C₁-C₆ o trihaloalcoxi C₁-C₆; cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo o

arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque A es oxígeno; R^2 es C_1-C_{12} heteroarilo
5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3 , $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$ y trihaloalquilo C_1-C_6 ; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por trihaloalquilo C_1-C_6 o trihaloalcoxi C_1-C_6 ; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más
10 grupos halo); y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

De este conjunto de compuestos de la fórmula (III), un subconjunto de compuestos se dirige a compuestos que se caracterizan porque el heteroarilo C_1-C_{12} se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, purinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo y
15 piridazinilo.

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque A es oxígeno; R^2 es heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} o heteroarilalquilo C_3-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo,
20 alquilo C_1-C_3 , $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$ y trihaloalquilo C_1-C_6 ; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con halo, trihaloalquilo C_1-C_6 o trihaloalcoxi C_1-C_6 ; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

Del grupo de compuestos de la fórmula (III) que se establece precedentemente, otro subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno; W es $-C(O)N(R^1)-$; R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a}
25 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

De este subgrupo de compuestos, un conjunto de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_3 , trihaloalquilo C_1-C_6 o arilo;
35 R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 ; y cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque R^2 es alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , alcoxi
40

C₁-C₆ o alcoxilalquilo C₃-C₁₂, cada de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo y arilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con halo, trihaloalquilo C₁-C₆ o trihaloalcoxi C₁-C₆; cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque R² es aralquilo C₇-C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, C₁-C₃ alquilo, -OR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo y arilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con halo, trihaloalquilo C₁-C₆ o trihaloalcoxi C₁-C₆; cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, otro grupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno; W es -N(R¹)C(O)-; R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R² es ciclopropiletilo o ciclopropilmetilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo; R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; y R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, otro grupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno; W es -N(R¹)C(O)-; R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -C(O)OR¹¹; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo; R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} son cada uno hidrógeno; y R¹¹ es hidrógeno, metilo, etilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, otro grupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno; W es -N(R¹)C(O)-; R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R² es 2-feniletilo o 3-fenilpropilo donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, fluoro o -OR¹¹; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo; R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} son cada uno hidrógeno; y R¹¹ es hidrógeno, metilo, etilo o 1,1-dimetiletilo.

34
~~000101~~

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, otro grupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno; W es -C(O)N(R¹)-; R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R² es ciclopropiletilo, ciclopropilmetilo o
 5 ciclopentiletilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente
 10 en el Resumen de la Invención, otro grupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno; W es -C(O)N(R¹)-; R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R² es C₁-C₆ alquilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que
 15 consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, otro grupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno; W es
 20 -C(O)N(R¹)-; R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R² es 3-fenilpropilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el
 25 Resumen de la Invención, un grupo de compuestos de la fórmula (IV) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; cada R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₃-C₁₂, alquenilo C₃-C₁₂,
 hidroxialquilo C₃-C₁₂, hidroxialquenilo C₃-C₁₂, alcoxialquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂,
 30 cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; cada R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, tioxo,
 alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)OR¹¹, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo,
 heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo
 35 C₃-C₁₂, alquenilo C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₃-C₁₂, hidroxialquenilo C₃-C₁₂, alcoxi C₃-C₁₂,
 alcoxialquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₂,
 heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;
 donde cada uno de los grupos R³ precedentes está opcionalmente sustituido con uno o
 40 más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, halo, ciano, nitro, hidroxilo,

-N(R¹²)₂, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o R⁶ y R^{6a} juntos o R⁷ y R^{7a} juntos forman un grupo oxo mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o uno de los R⁶, R^{6a}, R⁷ y R^{7a} junto con uno de los R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o aralquilo; y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

De este grupo de compuestos de la fórmula (IV), un subgrupo de compuestos se dirige a compuestos que se caracterizan porque R² es cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OR¹¹, alquilo C₁-C₃ o arilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; y cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o aralquilo.

Otro subgrupo de este grupo de compuestos de la fórmula (IV) se dirige a compuestos que se caracterizan porque R² es aralquilo C₇-C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -OR¹¹ o alquilo C₁-C₃; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; y cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o aralquilo.

Otro subgrupo de este grupo de compuestos de la fórmula (IV) se dirige a compuestos que se caracterizan porque R² es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -OR¹¹ o alquilo C₁-C₃; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; y cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o aralquilo.

Otro subgrupo de este grupo de compuestos de la fórmula (IV) se dirige a compuestos que se caracterizan porque R² es alquilo C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₃-C₁₂ o alcoxialquilo C₃-C₁₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -OR¹¹ o -C(O)OR¹¹; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; y cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o aralquilo.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente

en el Resumen de la Invención, otro grupo de compuestos de la fórmula (IV) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; cada R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R² es bencilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, otro grupo de compuestos de la fórmula (IV) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; cada R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R² es pentilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, un grupo de compuestos de la fórmula (Va) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno independientemente 1; W es -N(R¹)C(O)-; cada R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₇-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₇-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, aralquilo C₁₃-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; cada R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; cada R³ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilcicloalquilo; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R¹²)₂; R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o aralquilo; y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o C₁-C₆ alquilo.

De este grupo de compuestos de la fórmula (Va), un subgrupo de compuestos se dirige a compuestos que se caracterizan porque R² es cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquilalquilo C₄-C₁₂; cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 , $-OR^{11}$, C_1-C_3 alquilo o arilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y
5 cicloalquilo; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

En los siguientes Esquemas de Reacción y Ejemplos de este documento se divulgan realizaciones específicas de los anteriormente descritos grupos, subgrupos y
10 conjuntos de compuestos de las fórmulas (II), (III), (IV) y (Va).

En una realización, los métodos de la invención se dirigen al tratamiento y/o la prevención de enfermedades mediadas por la esteroil-CoA desaturasa (SCD), especialmente la SCD humana (hSCD), preferentemente las enfermedades relacionadas con la dislipidemia y con los trastornos del metabolismo lípido, y especialmente con
15 enfermedades relacionadas con niveles elevados de lípidos del plasma, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contengan los compuestos de la invención. En una realización, la invención se relaciona
20 con una composición que comprende compuestos de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para modular el nivel de triglicéridos o para tratar enfermedades relacionadas con la dislipidemia y los trastornos del metabolismo lípido, cuando se administra dicha composición a un animal, preferentemente a un mamífero y más preferentemente a un paciente humano. En una
25 realización de dicha composición, el paciente tiene un nivel elevado de lípidos, tales como triglicéridos o colesterol, antes de que se le administre el compuesto de la invención y dicho compuesto se encuentra presente en una cantidad eficaz para reducir el nivel de dichos lípidos.

Utilidad y pruebas de los compuestos de la invención

30 La presente invención se relaciona con compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para utilizar dichos compuestos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la esteroil-CoA desaturasa (SCD), especialmente la SCD humana (hSCD), preferentemente las enfermedades relacionadas con la dislipidemia y los trastornos del metabolismo lípido, y especialmente
35 con una enfermedad relacionada con niveles elevados de lípidos en el plasma, especialmente la enfermedad cardiovascular, la diabetes, la obesidad, el síndrome metabólico y similares, mediante la administración, a un paciente que necesite dicho tratamiento, de una cantidad eficaz de un agente que module, especialmente que inhiba, la SCD.

En general, la presente invención proporciona un método para tratar a un paciente por una enfermedad, o prevenir que dicho paciente la sufra, relacionada con la dislipidemia y/o un trastorno del metabolismo lípido, donde los niveles de lípidos en un animal, especialmente un ser humano, se encuentren fuera del rango normal (es decir, un nivel anormal de lípidos tal como niveles elevados de lípidos en el plasma), especialmente niveles más altos que los normales, preferentemente cuando dicho lípido sea un ácido graso, tal como un ácido graso acomplejado o libre, triglicéridos, fosfolípidos o colesterol, tal como cuando los niveles de colesterol LDL son altos o los niveles de colesterol HDL son bajos o una combinación de ello, donde dicha afección o enfermedad relacionada con lípidos está mediada por SCD, donde el método comprende la administración a un animal, tal como un mamífero, especialmente un paciente humano, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención donde el compuesto modula la actividad de la SCD, preferentemente de la SCD1 humana.

Los compuestos de la invención modulan, preferentemente inhiben, la actividad de las enzimas SCD humanas, especialmente la SCD1 humana.

El valor general de los compuestos de la invención para la modulación, especialmente la inhibición, de la actividad de la SCD puede determinarse utilizando el ensayo descrito en el Ejemplo 33 más abajo. Alternativamente, el valor general de los compuestos para tratar trastornos y enfermedades puede establecerse mediante modelos animales estándar de la industria para demostrar la eficacia de los compuestos para el tratamiento de la obesidad, diabetes o niveles elevados de triglicéridos o colesterol o para mejorar la tolerancia a la glucosa. Dichos modelos incluyen las ratas *fa/fa* obesas de Zucker (disponibles a través de Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana)) o las ratas adiposas diabéticas de Zucker (ZDF/GmiCrl-*fa/fa*) (disponibles a través de Charles River Laboratories (Montréal, Quebec)).

Los compuestos de esta invención son inhibidores de las delta-9 desaturasas y son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos en los humanos y otros organismos, incluyendo aquellas enfermedades y trastornos humanos que son el resultado de una actividad biológica aberrante de las delta-9 desaturasas o que pueden ser aliviadas por modulación de la actividad biológica de las delta-9 desaturasas.

De la manera en que se define en este documento, una enfermedad o afección mediada por SCD incluye, entre otras, una enfermedad o afección que sea, o este relacionada con, la enfermedad cardiovascular, las dislipidemias (incluyendo, entre otros, los trastornos de los niveles en suero de triglicéridos, hipertrigliceridemia, VLDL, HDL, LDL, el Índice de Desaturación de los ácidos grasos (por ejemplo, el cociente de ácidos grasos 18:1/18:0, u otros ácidos grasos, como se define en otras partes de este documento), colesterol y colesterol total, hipercolesterolemia, así como trastornos del colesterol (incluyendo los trastornos caracterizados por el déficit de transporte de colesterol inverso), hiperlipidemia combinada familiar, enfermedad de las arterias coronarias, aterosclerosis, enfermedad del corazón, enfermedad cerebrovascular

(incluyendo, entre otras, apoplejía, apoplejía isquémica, ataque isquémico transitorio (TIA por sus siglas en inglés)), enfermedad vascular periférica y retinopatía isquémica. En una realización preferida, los compuestos de la invención incrementarán, en un paciente, los niveles de HDL y/o reducirán los niveles de triglicéridos y/o reducirán los niveles de LDL o del colesterol no HDL.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye el síndrome metabólico (incluyendo, entre otras, dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia e hipercoagulabilidad), síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia disminuida a la glucosa, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal (incluyendo, entre otros, obesidad, sobrepeso, caquexia y anorexia), pérdida de peso, índice de masa corporal y enfermedades relacionadas con la leptina. En una realización preferida, los compuestos de la invención pueden ser utilizados para tratar la diabetes mellitus y la obesidad.

Como se utiliza en este documento, el término "síndrome metabólico" es un término clínico reconocido que se utiliza para describir una afección que comprende combinaciones de diabetes tipo II, tolerancia menoscabada a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, tamaño abdominal incrementado, hipertrigliceridemia, bajo HDL, hiperuricemia, hipercoagulabilidad y/o microalbuminemia.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye el hígado adiposo, esteatosis hepática, hepatitis, hepatitis no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés), hepatitis alcohólica, adiposidad aguda del hígado, hígado adiposo del embarazo, hepatitis inducida por drogas, eritrohepática protoporfiria, trastornos de sobrecarga de hierro, hemocromatosis hereditaria, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hepatoma y condiciones relacionadas con las mismas.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye, entre otras, una enfermedad o afección que es o que está relacionada con la hipertrigliceridemia primaria o secundaria o a otro trastorno o enfermedad tal como hiperlipoproteinemias, reticulosis histiocítica familiar, deficiencias de la lipoproteína lipasa, deficiencias de la apolipoproteína (tal como deficiencia de ApoCII o de ApoE) y similares o hipertrigliceridemia de etiología desconocida o no especificada.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye un trastorno de los ácidos grasos polinsaturados (PUFA) o un trastorno de la piel, incluyendo, entre otros, eczema, acné, psoriasis, formación o prevención de cicatrices queloides, enfermedades relacionadas con la producción o secreciones de las membranas mucosas, tales como ácidos grasos monoinsaturados, ésteres de cera y similares.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye inflamación, sinusitis, asma, pancreatitis, osteoartritis, artritis reumatoidea, fibrosis quística y síndrome premenstrual.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye, entre otras, una

enfermedad o afección que es, o está relacionada con un cáncer, neoplasia, malignidad, metástasis, tumores (benignos o malignos), carcinogénesis, hepatomas y similares.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye una afección en que se desea aumentar la masa magra corporal o muscular, como por ejemplo cuando se desea incrementar el rendimiento a través del desarrollo muscular. También se incluyen en este documento miopatías y miopatías de lípidos tales como las deficiencias de la carnitina palmitoltransferasas (CPT I o CPT II). Tales tratamientos son útiles para los humanos y en la cría de animales, incluyendo para la administración a bovinos, porcinos y aves domésticas o cualquier otro animal para reducir la producción de triglicéridos y/o proporcionar productos de carne más magra y/o animales más saludables.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye una enfermedad o afección que sea o esté relacionada con enfermedades neurológicas, trastornos psiquiátricos, esclerosis múltiple, enfermedades del ojo y trastornos inmunitarios.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye una enfermedad o afección que sea o esté relacionada con enfermedades o infecciones causadas o relacionadas con virus, entre otros, todos los virus de ARN de cadena positiva, coronavirus, virus del SARS, coronavirus asociado al SARS, togavirus, picornavirus, Cocksackievirus, virus de la fiebre amarilla, Flaviviridae, ALFAVIRUS (TOGAVIRIDAE) incluidos el virus de la rubéola, virus de la encefalitis equina oriental, virus de la encefalitis equina occidental, virus de la encefalitis equina venezolana, virus de Sindbis, virus del bosque de Semliki, virus de Chikungunya, virus de O'nyong'nyong, virus del río Ross, virus de Mayaro, alfavirus; ASTROVIRIDAE incluidos astrovirus, astrovirus humano; CALICIVIRIDAE incluidos exantema vesicular del virus porcino, virus de Norwalk, calicivirus, calicivirus bovino, calicivirus porcino, virus de la hepatitis E; CORONAVIRIDAE incluidos coronavirus, virus del SARS, virus de la bronquitis infecciosa de las aves, coronavirus bovino, coronavirus canino, virus de la peritonitis infecciosa felina, coronavirus 229E humano, coronavirus OC43 humano, virus de la hepatitis murina, virus de la diarrea epidémica porcina, virus de la encefalomiелitis hemoaglutinante porcina, virus de la gastroenteritis transmisible porcina, coronavirus de la rata, coronavirus del pavo, coronavirus del conejo, virus de Berne, virus de Breda; FLAVIVIRIDAE incluidos el virus de la hepatitis C, virus del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis de St. Louis, grupo dengue, virus de la hepatitis G, virus de la encefalitis B japonesa, virus de la encefalitis de Murray Valley, virus de la encefalitis de Europa Central transmitido por la garrapata, virus de la encefalitis del Lejano Oriente transmitido por la garrapata, virus del bosque de Kyasanur, virus de la enfermedad de Louping, virus de Powassan, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, virus de Kumlinge, virus de Absetarov anzalova hyper, virus Ilheus, virus de la encefalitis de Rocío, virus de Langat, pestivirus, virus de la diarrea vírica bovina, virus del cólera del cerdo, grupo Rio Bravo, grupo Tyuleniy, grupo Ntaya, grupo Uganda S, grupo Modoc; PICORNAVIRIDAE incluidos el virus Cocksackie A, rinovirus, virus de la hepatitis A, virus de la encefalomiocarditis, mengovirus, virus ME,

poliovirus humano 1, Coxsackie B; POTYVIRIDAE incluidos el potivirus, Rymovirus, Bymovirus. Además, puede ser una enfermedad causada por, o vinculada con, los virus de la hepatitis virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y similares. Las infecciones virósicas que se pueden tratar incluyen
5 aquellas donde el virus emplea un ARN intermediario como parte del ciclo replicativo (hepatitis o VIH); además, puede ser una enfermedad o infección causada por, o vinculada con, los virus de ARN de cadena negativa, como los virus de la influenza y parainfluenza.

Los compuestos identificados en esta especificación inhiben la desaturación de
10 diversos ácidos grasos (tales como la desaturación C9-C10 del estearoil-CoA) que se logra mediante las delta-9 desaturasas, tal como la estearoil-CoA desaturasa 1 (SCD1). De esta manera los compuestos inhiben la formación de diversos ácidos grasos y los siguientes metabolitos corriente abajo de los mismos. Esto puede llevar a una acumulación de estearoil-CoA o palmitoil-CoA y otros precursores corriente arriba de
15 diversos ácidos grasos, lo que puede dar origen a un bucle de realimentación negativa que cause un cambio global en el metabolismo de los ácidos grasos. Cualquiera de estas consecuencias puede ser finalmente responsable del beneficio terapéutico global provisto por estos compuestos.

Típicamente, un agente terapéutico inhibidor de SCD exitoso satisfecerá algunos o
20 todos los siguientes criterios. La disponibilidad oral debe ser del 20% o superior. La eficacia del modelo animal es menor que aproximadamente 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0,5 mg/kg y la dosis humana objetivo es entre 50 y 250 mg/70 kg, aunque pueden ser aceptables dosis fuera de este rango ("mg/kg" significa miligramos del compuesto por kilogramo de masa corporal del sujeto al que se le administra el compuesto). El índice
25 terapéutico (o cociente de dosis tóxica a dosis terapéutica) debe ser mayor que 100. La potencia (expresada por el valor de CI_{50}) debe ser menor que 10 μ M, preferentemente menor que 1 μ M y más preferentemente menor que 50 nM. La CI_{50} ("Concentración Inhibitoria – 50%") es una medida de la cantidad del compuesto requerida para lograr una inhibición del 50% de la actividad de la SCD, en un período de tiempo específico, en una
30 prueba de la actividad biológica de la SCD. Cualquier proceso que pueda utilizarse para medir la actividad de las enzimas SCD, preferentemente las enzimas SCD de ratón o humanas, puede ser utilizado para probar la actividad de los compuestos útiles en los métodos de la invención para inhibir dicha actividad SCD. Los compuestos de la invención muestran una CI_{50} en un ensayo microsómico de 15 minutos preferentemente
35 menor que 10 μ M, menor que 5 μ M, menor que 2,5 μ M, menor que 1 μ M, menor que 750 nM, menor que 500 nM, menor que 250 nM, menor que 100 nM, menor que 50 nM y más preferentemente menor que 20 nM. El compuesto de la invención puede mostrar una inhibición reversible (es decir, una inhibición competitiva) y preferentemente no inhibe otras proteínas que se unan al hierro. La dosificación requerida preferentemente no debe
40 ser mayor que aproximadamente una a dos veces por día o con las comidas.

~~000109~~
42

La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores de SCD se logró fácilmente utilizando la enzima SCD y el procedimiento de prueba microsómica descrito por Brownlie et al, *supra*. Cuando fueron evaluados mediante esta prueba, los compuestos de la invención tuvieron menos de un 50% de actividad remanente de la SCD a una concentración 10 μ M del compuesto ensayado, preferentemente de menos de un 40% de actividad remanente de la SCD a una concentración 10 μ M del compuesto ensayado, más preferentemente de menos de un 30% de actividad remanente de la SCD a una concentración 10 μ M del compuesto ensayado y, aún más preferentemente, de menos de un 20% de actividad remanente de la SCD a una concentración 10 μ M del compuesto ensayado, demostrando esa manera que los compuestos de la invención son inhibidores potentes de la actividad de la SCD.

Estos resultados proveen la base para analizar la relación estructura-actividad (SAR por sus siglas en inglés) entre los compuestos de prueba y la SCD. Ciertos grupos R tienden a proporcionar compuestos inhibidores más potentes. El análisis SAR es una de las herramientas que aquellos capacitados en la técnica pueden ahora emplear para identificar realizaciones preferidas de los compuestos de la invención para su uso como agentes terapéuticos.

Otros métodos para evaluar los compuestos divulgados en este documento se encuentran fácilmente disponibles para aquellos capacitados en la técnica. Por lo tanto, dicho contacto puede además lograrse *in vivo*. En una de tales realizaciones, el contacto en el paso (a) se logra administrando dicho agente químico a un animal que sufra un trastorno relacionado con un triglicérido (TG)- o una lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y, subsecuentemente, detectando el cambio en el nivel de triglicéridos en el plasma en dicho animal, identificándose así un agente terapéutico útil para el tratamiento de un trastorno relacionado con un triglicérido (TG)- o una lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). En tal realización, el animal puede ser un ser humano, tal como un paciente humano que sufra dicho trastorno y necesite un tratamiento del mismo.

En algunas realizaciones específicas de tales procesos *in vivo*, dicho cambio en la actividad de SCD1 en dicho animal es una disminución de la actividad, preferentemente cuando dicho agente modulante de la SCD1 no inhibe sustancialmente la actividad biológica de la delta-5 desaturasa, delta-6 desaturasa o sintetasa de ácidos grasos.

Los sistemas modelos útiles para la evaluación de los compuestos pueden incluir, entre otros, el uso de microsomas del hígado, por ejemplo de ratones que hayan sido mantenidos con una dieta alta en carbohidratos, o de donantes humanos, incluyendo personas que sufran de obesidad. Se pueden utilizar también líneas celulares inmortalizadas, tales como HepG2 (del hígado humano), MCF-7 (del cáncer de mama humano) y 3T3-L1 (de adipocitos de ratón). También son útiles para probar los compuestos de la invención las líneas celulares primarias, tales como los hepatocitos primarios de ratón. Cuando se utilizan animales enteros, también pueden utilizarse ratones como fuente de hepatocitos primarios cuando los ratones se mantuvieron con una

dieta alta en carbohidratos para aumentar la actividad de la SCD en los microsomas y/o elevar los niveles de triglicéridos en el plasma (es decir, la relación 18:1/18:0); alternativamente, se pueden utilizar ratones con una dieta normal o con niveles normales de triglicéridos. Se encuentran también disponibles modelos de ratón que emplean ratones transgénicos diseñados para la hipertrigliceridemia así como la base de datos del fenoma de ratón. También son útiles como modelos animales los conejos y los hámsteres, particularmente aquellos que expresan la proteína de transferencia de colesteril éster (CETP por sus siglas en inglés).

Otro método apropiado para determinar la eficacia *in vivo* de los compuestos de la invención es medir indirectamente su impacto sobre la inhibición de la enzima SCD midiendo el Índice de Desaturación de un sujeto después de la administración del compuesto. La expresión "Índice de Desaturación" de la manera en que se emplea en esta especificación significa el cociente del producto sobre el sustrato para la enzima SCD medida en una muestra dada de tejido. Esto puede calcularse utilizando tres ecuaciones distintas: 18:1n-9/18:0 (ácido oléico sobre ácido esteárico); 16:1n-7/16:0 (ácido palmitoleico sobre ácido palmítico) y/o 16:1n-7 + 18:1n-7/16:0 (midiendo todo los productos de reacción de la desaturación 16:0 sobre el sustrato 16:0). El Índice de Desaturación se mide principalmente en triglicéridos del plasma o del hígado, pero también puede medirse en otras fracciones lípidas seleccionadas de una diversidad de tejidos. En términos generales, el Índice de Desaturación es una herramienta para la determinación de perfiles de lípidos en el plasma.

Diversas enfermedades y trastornos humanos son el resultado de la actividad biológica aberrante de la SCD1 y pueden aliviarse modulando dicha actividad biológica utilizando los agentes terapéuticos de la invención.

La inhibición de la expresión de la SCD puede también afectar la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos de membrana, así como la producción o los niveles de triglicéridos o ésteres de colesterol. La composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos determina en última instancia la fluidez de la membrana, mientras que los efectos sobre la composición de triglicéridos o ésteres de colesterol pueden afectar el metabolismo de las lipoproteínas y la adiposidad.

Para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención, se debe entender por cierto que la referencia a ejemplos específicos de soluciones amortiguadoras, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo y similares no tiene ningún fin limitativo, sino que debe interpretarse que incluye todos los materiales relacionados que una persona capacitada normalmente en la técnica debería reconocer como de interés o valor en el contexto específico en el cual se hace esta presentación. Por ejemplo, es a menudo posible sustituir un sistema amortiguador o un medio de cultivo por otro y todavía lograrse resultados similares si no idénticos. Aquellos capacitados en la técnica tendrán el conocimiento adecuado de tales sistemas y metodologías de manera tal de ser capaces, sin necesidad de una experimentación indebida, de hacer tales sustituciones que sean

44
~~000111~~

óptimas para los fines los cuales se utilizan los métodos y procedimientos divulgados en este documento.

Composiciones farmacéuticas de la invención y administración

La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención divulgada en este documento. En una realización, la presente invención se relaciona con una composición que comprende compuestos de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para modular el nivel de triglicéridos o tratar enfermedades relacionadas con la dislipidemia y los trastornos del metabolismo lipido, cuando se la administra a un animal, preferentemente un mamífero y más preferentemente a un paciente humano. En una realización de dicha composición, el paciente tiene un nivel elevado de lípidos, tales como triglicéridos o colesterol elevados, antes de la administración de dicho compuesto de la invención y el compuesto de la invención se encuentra presente en una cantidad eficaz como para reducir dicho nivel de lípidos.

Las composiciones farmacéuticas útiles en este caso también contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, incluyendo cualquier diluyente o excipiente apropiado, que incluya algún agente farmacéutico que no induzca la producción de anticuerpos dañinos para el individuo que reciba la composición, la que debe ser administrada sin ninguna toxicidad indebida. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, líquidos, por ejemplo agua, solución salina, glicerina, etanol y similares. Un tratamiento amplio de los vehículos, diluyentes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables se presenta en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. edición actual).

Las personas capacitadas en el arte saben cómo determinar las dosis apropiadas de los compuestos para utilizar en el tratamiento de las enfermedades y trastornos contemplados en este documento. Las dosis terapéuticas se identifican generalmente mediante un estudio del rango de dosificación en los humanos que se basa en pruebas preliminares obtenidas a partir de estudios con animales. La dosis debe ser suficiente para producir un beneficio terapéutico deseado sin causar efectos colaterales indeseables en el paciente. El rango de dosificación preferido para un animal es de 0,001 mg/kg a 10.000 mg/kg, incluyendo 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg y 2,0 mg/kg, aunque pueden ser aceptables dosis fuera de este rango. El esquema posológico puede ser de una a dos veces por día, aunque una dosificación más o menos a menudo puede ser satisfactoria.

Las personas capacitadas en la técnica también están familiarizadas con la determinación de los métodos de administración (oral, intravenoso, inhalación, subcutáneo, etc.), las formas de dosificación, los excipientes farmacéuticos apropiados y otras cuestiones pertinentes a la entrega de los compuestos a un sujeto que los necesita.

En un uso alternativo de la invención, los compuestos de la misma pueden utilizarse en estudios *in vitro* o *in vivo* como agentes ejemplares con fines comparativos

para encontrar otros compuestos que también sean útiles en el tratamiento de las diversas enfermedades divulgadas en este documento o en la protección contra de las mismas.

Preparación de los compuestos de la invención

5 Se entiende que en la descripción siguiente, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variaciones de las fórmulas representadas sólo si tales contribuciones resultan en compuestos estables.

10 Las personas capacitadas en la técnica también apreciarán que en el proceso descrito a continuación los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos mediante grupos protectores apropiados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores apropiados para el hidroxilo incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo, *t*-butyldimethylsililo, *t*-butyldiphenylsililo o trimethylsililo), tetrahydropyranylo, benzoylo y similares. Los grupos protectores apropiados para el amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxycarbonylo, benzoyloxycarbonylo y similares. Los grupos protectores apropiados para el mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alkilo, arilo o arylalkilo), *p*-methoxybenzoylo, tritylo y similares. Los grupos protectores apropiados para el ácido carboxílico incluyen ésteres de alkilo, arilo o arylalkilo.

15 Los grupos protectores puede ser agregados o separados mediante técnicas estándar que son muy conocidas por las personas capacitadas en la técnica y como se describe en este documento.

20 El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. y Wutze, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. El grupo protector puede ser también una resina polimérica tal como una resina de Wang o una resina de cloruro de 2-chlorotritylo.

25 Las personas capacitadas en la técnica también apreciarán que, aunque dichos derivados protegidos de los compuestos de esta invención puedan no tener una actividad farmacológica, los mismos pueden ser administrados a un mamífero y luego metabolizados en el cuerpo para formar compuestos de la invención que sean farmacológicamente activos. Tales derivados pueden por lo tanto ser descritos como "prodrugs". Todas las prodrugs de los compuestos de esta invención se incluyen dentro del ámbito de la misma.

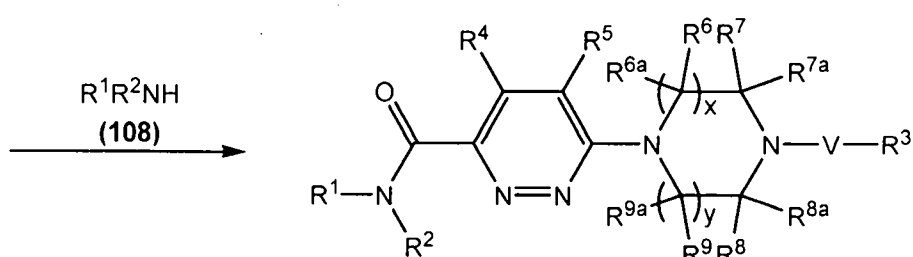
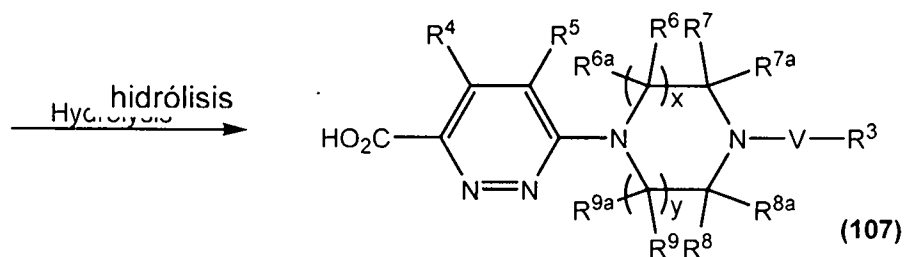
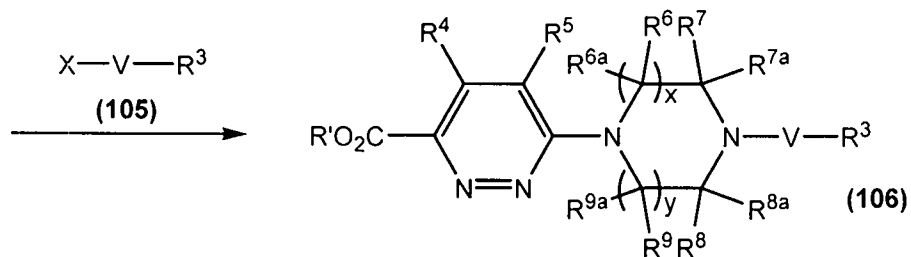
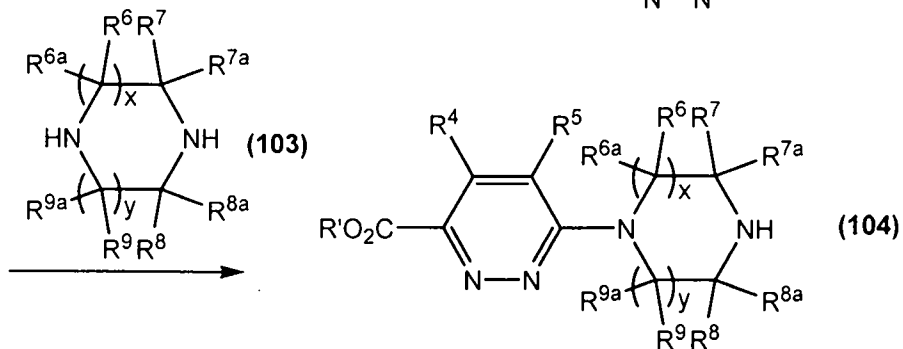
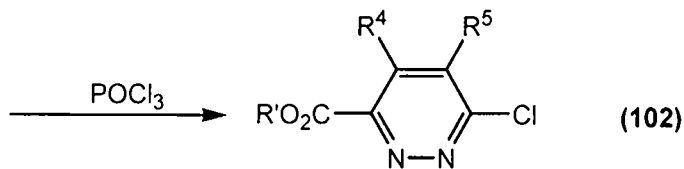
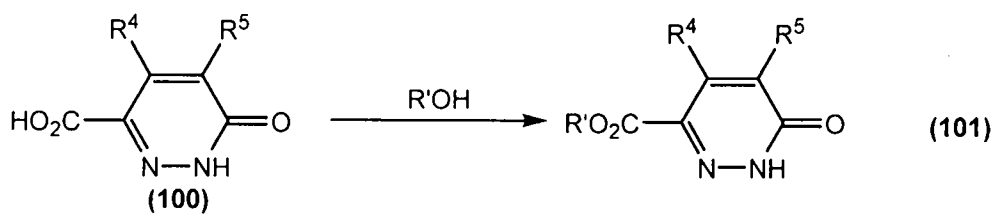
30 Los siguientes Esquemas de Reacción ilustran métodos para producir los compuestos de esta invención. Se entiende que una persona que esté capacitada en la técnica sería capaz de hacer estos compuestos mediante métodos similares o por métodos conocidos por aquellos capacitados en la técnica. En general, los compuestos de partida pueden obtenerse de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse de acuerdo con fuentes de información conocidas por aquellos capacitados en la técnica (véase, por

~~000113~~

ejemplo, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)) o prepararse de la manera en que se describe en esta invención.

En general, los compuestos de la fórmula (I) de esta invención donde W es
5 -N(R¹)C(O)- pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general que se describe en el Esquema de Reacción 1.

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Formula (I)

Los materiales de partida para el esquema de reacción precedente se encuentran disponibles comercialmente o pueden ser preparados por métodos conocidos por las personas capacitadas en la técnica o por los métodos divulgados en este documento. En general, de acuerdo con el esquema de reacción precedente, los compuestos de la

5 invención se preparan de la siguiente manera:

Compuesto 101. Un ácido carboxílico de fórmula (100) puede convertirse fácilmente a un éster de fórmula (101) siguiendo un procedimiento estándar de la literatura conocido por las personas capacitadas en la técnica.

Compuesto 102. Una mezcla de un compuesto de fórmula (101) obtenido

10 anteriormente y oxiclورو fosforoso se calienta cuidadosamente a reflujo durante 2-8 horas. Se enfría entonces la mezcla reaccionante y se quita el exceso de oxiclورو fosforoso. El residuo se vuelca entonces sobre agua helada. El precipitado obtenido se recoge por filtración, se lava con solución saturada de NaHCO_3 y agua, y se seca entonces para obtener el compuesto de fórmula (102).

Compuesto 104. Una mezcla del compuesto de fórmula (102) (1 equivalente) y el

15 compuesto de fórmula (103) (3 equivalentes) en un solvente tal como *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo, entre otros, es mantenida a reflujo durante 1-4 horas. Se separa entonces el solvente al vacío. El residuo se disuelve en un solvente tal como diclorometano o acetato de etilo, entre otros. La solución resultante se lava con agua y

20 salmuera y entonces se seca. La fase orgánica se concentra al vacío para obtener el compuesto de fórmula (104).

Compuesto 106. A una solución agitada de un compuesto de fórmula (104) (1

equivalente) en un solvente tal como diclorometano, tolueno o THF, entre otros, se agrega una solución de un cloruro o bromuro de la fórmula (105) (1 equivalente) ante la

25 presencia de una base tal como trietilamina o una base de Hünig, entre otras, a 0° C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 6-18 horas y entonces se apaga con agua. La fase orgánica se lava con agua y con salmuera, se seca y entonces se concentra al vacío para obtener el producto de fórmula (106) que se purifica adicionalmente por cromatografía o por cristalización.

Compuesto 107. Una solución de un compuesto de fórmula (106) obtenido

30 anteriormente se disuelve en un solvente apropiado y el éster se convierte a un ácido carboxílico en condiciones estándar conocidas por las personas capacitadas en la técnica para obtener el ácido carboxílico de fórmula (107).

Compuesto de fórmula (I). A una solución de un compuesto de fórmula (107) (1

35 equivalente) en un solvente tal como diclorometano, tolueno o THF, entre otros, se agrega una base tal como trietilamina o una base de Hünig, entre otras, (2,5 equivalentes), seguido de la adición de un agente acoplante tal como *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (1,1 equivalentes). La mezcla resultante se agita de 15 minutos a una hora y se agrega una amina de fórmula (108) (1,1 equivalentes). La

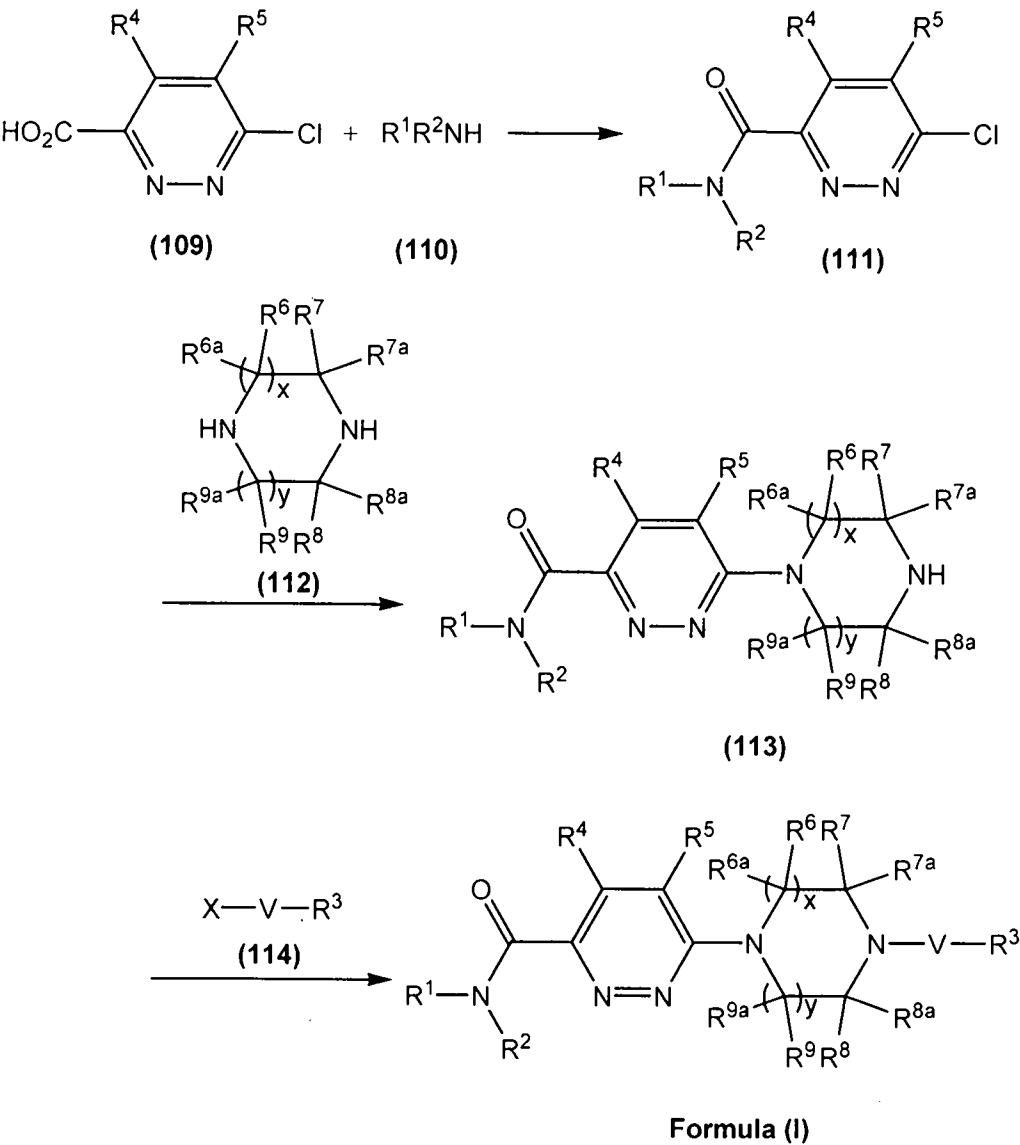
40 mezcla se agita durante 8 - 24 horas, entonces se lava con agua, se seca y se concentra

000135

al vacío. Una purificación por cromatografía en columna o cristalización a partir de un solvente apropiado produce el compuesto de fórmula (I).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) de esta invención donde W es – N(R¹)C(O)- pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general que se describe en el Esquema de Reacción 2.

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



Los materiales de partida para el esquema de reacción precedente se encuentran disponibles comercialmente o pueden ser preparados por métodos conocidos por las personas capacitadas en la técnica o por los métodos divulgados en este documento. En general, de acuerdo con el esquema de reacción precedente, los compuestos de la invención se preparan de la siguiente manera:

Compuesto 111. A una solución de ácido 6-cloropiridazinil-3-carboxílico sustituido de fórmula (109) (1 equivalente) en un solvente tal como diclorometano, tolueno o THF, entre otros, se agrega una base tal como trietilamina o una base de Hünig (2,5 equivalentes), entre otras, seguido de la adición de un agente acoplante tal como N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,1 equivalentes). La mezcla resultante se agita de 15 minutos a una hora y se agrega una amina de fórmula (110) (1,1 equivalentes). La

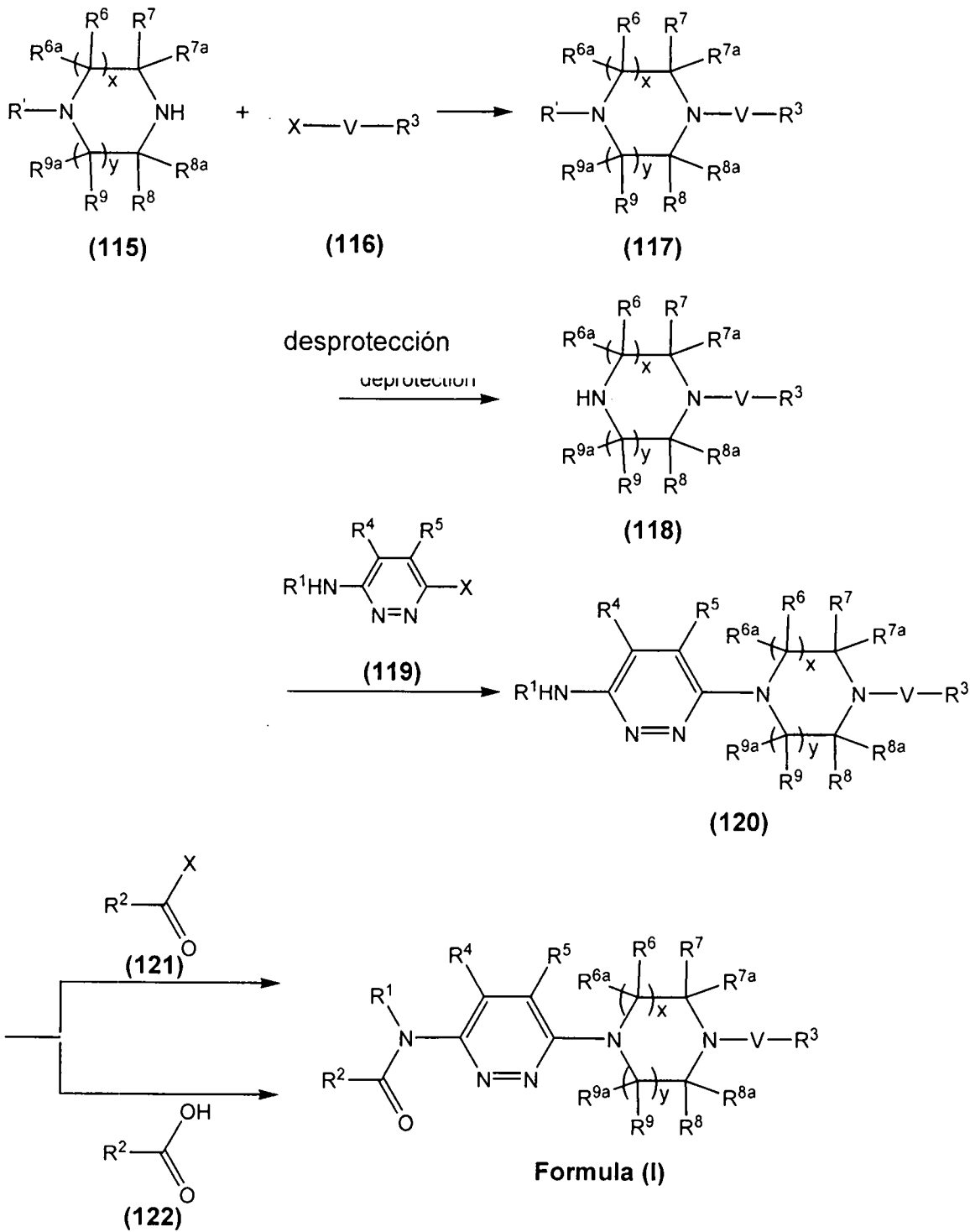
mezcla se agita durante 8 - 24 horas, entonces se lava con agua, se seca y se concentra al vacío. Una purificación por cromatografía en columna o cristalización a partir de un solvente apropiado produce el compuesto de fórmula (111).

5 **Compuesto 113.** Una mezcla del compuesto de fórmula (111) (1 equivalente) y el compuesto de fórmula (112) (3 equivalente) en un solvente tal como *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo, entre otros, se mantiene a reflujo durante 1-4 horas. Se separa entonces el solvente al vacío. El residuo se disuelve en un solvente tal como diclorometano o acetato de etilo, entre otros. La solución resultante se lava con agua y con salmuera y entonces se seca. La fase orgánica se concentra al vacío para obtener el
10 compuesto de fórmula (113).

15 **Compuesto de fórmula (I).** A una solución agitada del compuesto de fórmula (113) (1 equivalente) en un solvente tal como diclorometano, tolueno o THF, entre otros, se agrega una solución de un cloruro o bromuro de la fórmula (114) (1 equivalente) ante la presencia de una base tal como trietilamina o una base de Hünig, entre otras, a 0° C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 6-18 horas y entonces se
20 apaga con agua. La fase orgánica se lava con agua y con salmuera, se seca y entonces se concentra al vacío para obtener el compuesto de fórmula (I) que es adicionalmente purificado por cromatografía o cristalización.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) de esta invención donde W es
20 -C(O)N(R¹)- pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 3.

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



5 Los materiales de partida para el esquema de reacción precedente se encuentran disponibles comercialmente o pueden ser preparados por métodos conocidos por las personas capacitadas en la técnica o por los métodos divulgados en este documento. En general, de acuerdo con el esquema de reacción precedente, los compuestos de la invención se preparan de la siguiente manera:

10 **Compuesto 117.** A una solución agitada de la amina de fórmula (115) (1 equivalente) en un solvente tal como diclorometano o tolueno, entre otros, se agrega una solución de un cloruro o bromuro de fórmula (116) (1 equivalente) en un solvente tal como diclorometano o tolueno, entre otros, ante la presencia de una base tal como trietilamina o

una base de Hünig, entre otras. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por un período de tiempo adecuado y entonces se apaga con agua. La fase orgánica se lava con agua y con salmuera, se seca y entonces se concentra al vacío para obtener el producto de fórmula (117).

5 **Compuesto 118.** Una solución del compuesto de fórmula (117) obtenido anteriormente se disuelve en un solvente apropiado y el grupo protector R' se quita en condiciones estándar de desprotección tales como hidrólisis o hidrogenación para obtener la amina de fórmula (118).

10 **Compuesto 120.** Una mezcla de una cloropiridazina de fórmula (119) (1 equivalente) y la amina de fórmula (118) obtenida anteriormente (1,5 equivalentes) en un solvente apropiado se calienta a reflujo durante 4 - 24 horas. A la mezcla reaccionante se agrega una solución básica tal como una solución de NaOH. La capa acuosa se extrae con un solvente orgánico tal como diclorometano o acetato de etilo. La fase orgánica combinada se seca y entonces se evapora a sequedad. El compuesto crudo se purifica
15 por cromatografía en columna o cristalización para obtener el compuesto de fórmula (120).

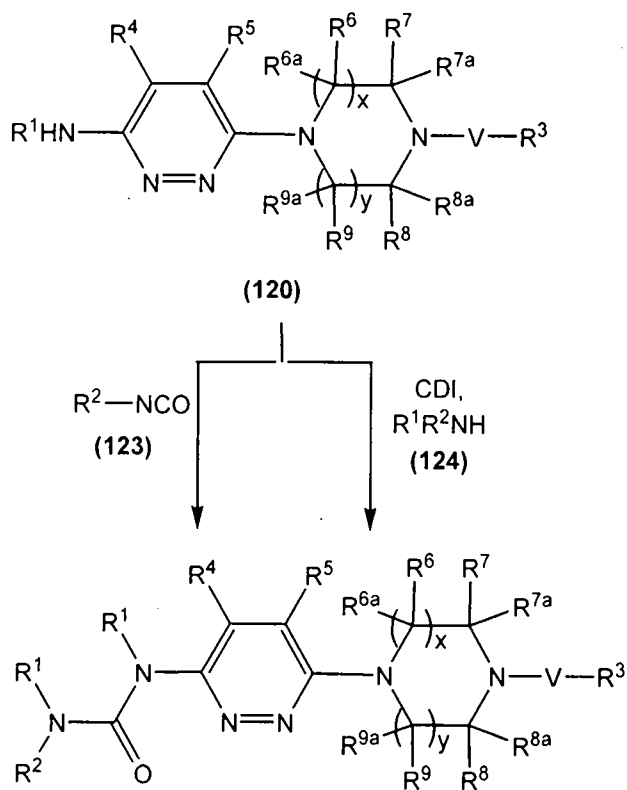
Compuesto de fórmula (I).

Método A. A una solución agitada del compuesto de fórmula (120) (1 equivalente) en un solvente tal como diclorometano, acetonitrilo o tolueno se agrega una solución de
20 un compuesto de fórmula (121) (1 equivalente) ante la presencia de una base tal como trietilamina o una base de Hünig (1 equivalente) a 0° C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 8 - 24 horas y entonces se apaga con agua. La fase orgánica se lava con agua y con salmuera, se seca y luego se concentra al vacío. Una purificación adicional mediante cromatografía en columna o cristalización a partir de un
25 solvente apropiado produce el compuesto de fórmula (I).

Método B. A una solución de un ácido carboxílico de la fórmula (122) (1 equivalente) en un solvente tal como diclorometano, tolueno o THF se agrega una base tal como trietilamina o una base de Hünig (2,5 equivalente), seguido de la adición de un agente acoplante tal como (3-dimetilaminopropil)etil carbodiimida (1,1 equivalente). La
30 mezcla resultante se agita durante 15 minutos a una hora y se agrega una amina de fórmula (120) (1,1 equivalente). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 8 a 24 horas, entonces se lava con agua, se seca y se concentra al vacío. Una purificación por cromatografía en columna o cristalización a partir de un solvente apropiado produce el compuesto de fórmula (I).

35 Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV) de esta invención pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 4.

ESQUEMA DE REACCIÓN 4

**Formula (IV)**

Los materiales de partida para el esquema de reacción precedente se encuentran disponibles comercialmente o pueden ser preparados por métodos conocidos por las personas capacitadas en la técnica o por los métodos divulgados en este documento. En general, de acuerdo con el esquema de reacción precedente, los compuestos de la invención se preparan de la siguiente manera:

Compuesto de fórmula (IV):

Método C. A una solución agitada de un compuesto de fórmula de (120) (1 equivalente) en un solvente anhidro tal como DMF, entre otros, se agrega un isocianato de la fórmula (123) (3 equivalentes) y la mezcla se calienta entonces a 60 - 80° C durante 4 - 24 horas. La mezcla se concentra al vacío. Una purificación del producto crudo por cromatografía en columna o cristalización a partir de un solvente apropiado produce el compuesto de fórmula (IV).

Método D. Se agrega lentamente un compuesto de la fórmula (120) (1 equivalente) a una solución helada de 1,1'-carbonildiimidazol (1,5 a 2,5 equivalentes) en un solvente anhidro tal como diclorometano. Se sube entonces la temperatura a la ambiente y la mezcla reaccionante se agita durante otras 2 a 8 horas. Se agrega entonces una amina de la fórmula (124) (1 equivalente) a la mezcla reaccionante which se agita a temperatura ambiente durante toda la noche bajo nitrógeno atmósfera. La mezcla reaccionante, se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se concentra y se purifica mediante cromatografía rápida (flash) en columna para obtener el compuesto de fórmula (IV).

Aunque toda persona capacitada en la técnica es capaz de preparar los

compuestos de la invención de acuerdo con las técnicas generales divulgadas más arriba, en otras partes de esta especificación, por conveniencia, se proporcionan detalles más específicos de las técnicas de síntesis. Nuevamente, todos los reactivos y condiciones de reacción empleadas en las síntesis son conocidos por las personas capacitadas en la técnica y se encuentran disponibles a través de fuentes comerciales comunes.

PREPARACIÓN 1

SÍNTESIS DE 2-CICLOPROPILETILAMINA

Se agregó por goteo ácido sulfúrico concentrado (20,66 ml) a una suspensión vigorosamente agitada de hidruro aluminio y litio (764,4 mmol) en 800 ml de etiléter anhidro (40 ml) a 0° C durante un período de al menos 2 horas. La mezcla reaccionante se calentó a temperatura ambiente y agitó durante 1 hora y se agregó por goteo una solución de ciclopropilacetonitrilo (246,5 mmol) en 100 ml de etiléter anhidro. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió entonces a 0° C y se apagó cuidadosamente con hielo triturado. Se agregó una solución de 38 g de NaOH en 350 ml de agua y se decantó la capa orgánica del precipitado de hidróxido de aluminio resultante. El precipitado se lavó minuciosamente con etiléter (3 x 600 ml). Se combinaron todos los extractos etéreos, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se separó por destilación para obtener 172,5 mmol de 2-ciclopropiletilamina como un líquido incoloro (punto de ebullición: ~ 100-108 °C). Rendimiento del 70%.

PREPARACIÓN 2

SÍNTESIS DEL ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución mecánicamente agitada de 3-cloro-6-metilpiridazin (155,6 mmol) en 140 ml de ácido sulfúrico concentrado, se agregó lentamente dicromato de potasio (55,40 g) finamente pulverizado, la temperatura se mantuvo por debajo de los 50° C. Cuando se completó la adición, se continuó agitando por otras 4 horas a 50° C. Se enfrió entonces el líquido viscoso de color verde oscuro y se agregó cuidadosamente hielo triturado. La mezcla reaccionante se extrajo con acetato de etilo (6 x 400 ml). Se combinaron los extractos de acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se concentró al vacío para obtener el ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (106,6 mmol) de color ligeramente rojizo. Este material se utilizó para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional. Rendimiento del 69%. Punto de fusión: 145° C (dec). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,1, 8,20, 8,05.

PREPARACIÓN 3

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (15,8 mmol) en diclorometano (95 ml) se agregó diisopropiletilamina (46,7 mmol), monohidrato de 1-

hidroxibenzotriazol (23,7 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (23,7 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y se agregó 2-ciclopropiletilamina (20,2 mmol). Después de agitar durante 36 horas a temperatura ambiente, la mezcla reaccionante se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó entonces con agua y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se separó al vacío. Una purificación mediante cromatografía en columna (30% de acetato de etilo en hexanos) produjo el compuesto del título (8,70 mmol). Rendimiento del 55%.

10 PREPARACIÓN 4

SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Se mantuvo una mezcla de monohidrato de ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (3,16 g; 20,0 mmol), dimetilformamida (0,5 ml) y cloruro de tionilo (5-7 ml) en cloroformo (70 ml) a 50-60° C durante toda la noche. La mezcla reaccionante se evaporó al vacío a sequedad. El residuo sólido se disolvió en diclorometano (70 ml) y se agregó por goteo a una mezcla de 3-metilbutilamina (30 mmol, 2,7 ml) y trietilamina (5 ml) en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 30 min, se lavó secuencialmente con solución de HCl al 10%, solución saturada de NaHCO₃ y agua y entonces se secó sobre MgSO₄. El compuesto final se aisló por recristalización de éter:hexanos (5:1) (19,76 mmol). Rendimiento del: 98%.

PREPARACIÓN 5

SÍNTESIS DE [4-(6-AMINOPIRIDAZIN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL](2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)METANONA

A, A una solución agitada de 1-Boc-piperazina (1,96 g, 10,5 mmol) en diclorometano (50 ml) se agregó cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo (2,09 g, 10,0 mmol) como una solución en diclorometano en presencia de trietilamina (3 ml) a 0° C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y entonces se apagó con agua (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y entonces se concentró al vacío para obtener el producto deseado como un sólido amarillo pálido que se utilizó en el próximo paso de la reacción sin ninguna purificación adicional.

B, Una solución del compuesto obtenido anteriormente (10 mmol) en 50 ml de una 1:4 mezcla de ácido trifluoroacético y diclorometano se agitó a temperatura ambiente por 5 h. Después de concentrar al vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y se lavó secuencialmente con NaOH 1 N (10 ml), agua y solución saturada de NaCl, se secó entonces sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona como un aceite amarillo claro. Este aceite se convirtió a una sal de HCl mediante la adición de 10 ml de HCl 2 N en éter y 100 ml de éter anhidro a

la solución del compuesto en 10 ml de diclorometano. El sólido blanco formado se filtró y secó para obtener la sal de HCl.

- C, Una mezcla de 3-amino-6-cloropiridazina (0,648 g, 5,00 mmol) y la sal de HCl obtenida anteriormente (7,5 mmol) se calentó a 150° C durante 24 horas. A la mezcla reaccionante se agregaron 10 ml de NaOH 1 N y 100 ml de diclorometano y la capa acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía rápida (flash) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo.

PREPARACIÓN 6

10 SÍNTESIS DE (5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILFENIL)PIPERAZIN-1-ILMETANONA

- A, A una solución de 1-bencilpiperazina (4,65 g, 4,58 ml, 26,4 mmol) en diclorometano (200 ml) se agregó diisopropiletilamina (4,65 g, 6,2 ml, 36,0 mmol) seguido de cloruro de 5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoílo (5,43 g, 3,63 ml, 23,9 mmol) a 0° C. La solución reaccionante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, se diluyó entonces con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). Luego de que el solvente se separó al vacío, se obtuvo el producto (9,81 g de rendimiento cuantitativo) como un aceite viscoso que se utilizó para el próximo paso de la reacción sin ninguna purificación adicional.

- B, El aceite viscoso se diluyó en metanol (100 ml) y se agregó Pd/C (981 mg). La mezcla se agitó bajo H₂ por 16 horas. Luego de la filtración, el filtrado se concentró al vacío para obtener 6,98 g (94%) del producto.

PREPARACIÓN 7

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO

25 6-PIPERAZIN-1-IL-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

- Una mezcla de piperazina (1,48 g, 17,2 mmol) y (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (1,29 g, 5,73 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se calentó a reflujo por 16 horas. Luego de que se enfrió la mezcla reaccionante, se diluyó el material gomoso con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó sobre MgSO₄. Luego de la filtración, el filtrado se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna eluyéndose con diclorometano (100%) y luego con metanol: diclorometano (1:9) para obtener 1,18 g (75%) del producto como un sólido.

PREPARACIÓN 8

35 SÍNTESIS DE 2-AMINO-1-CICLOPROPILETANOL

- A, A una mezcla agitada de aldehído ciclopropanocarboxílico (1,00 g, 14,3 mmol) y nitrometano (0,765 g, 14,3 mmol) en MeOH a 0° C se agregó por goteo una solución de NaOH (0,57 g) en agua. Se continuó agitando la mezcla reaccionante por 1 hora y se precipitó un sólido blanco. Se agregó por goteo ácido acético glacial (0,807 ml) a esta mezcla. La capa orgánica se extrajo con éter (3 x 7 ml) y se secó sobre MgSO₄.

para obtener 2-nitro-1-ciclopropiletanol que se utilizó para el siguiente paso de la reacción sin ninguna purificación adicional.

5 B. El compuesto nitro obtenido anteriormente se disolvió en 4 ml de éter seco y entonces se agregó por goteo a un barro agitado de hidruro de aluminio y litio (0,997 g, 26,3 mmol) en éter seco (30 ml) bajo reflujo por 1 hora. El reflujo se mantuvo por 2 horas más y se agregó entonces 2-propanol (9 ml) seguido de la adición de una solución saturada de NaCl (3 ml). La mezcla se agitó por otros 20 minutos y se extrajo entonces con una mezcla de 2-propanol:éter (1:3). Se obtuvo el 2-amino-1-ciclopropiletanol
10 después de separar los solventes y se lo utilizó para el próximo paso de la reacción sin ninguna purificación adicional.

PREPARACIÓN 9

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPIL-2-HIDROXIETIL)AMIDA DEL ÁCIDO

15 6-CLOROPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A la solución de ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (375 mg, 2,37 mmol) en 5 ml de dioxano se agregó cloruro de tionilo (420 mg, 3,56 mmol). La mezcla se mantuvo bajo reflujo por 4 horas y el solvente se separó al vacío. Se agregó 2-amino-1-ciclopropiletanol (479 mg, 4,73 mmol) en 5 ml de dioxano al residuo y se siguió con la adición de
20 trietilamina (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua a la mezcla y se extrajo entonces con acetato de etilo. Se separó el extracto orgánico, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Luego de separar el solvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna con elución de acetato de etilo:hexano (70:30) para obtener 58 mg del producto deseado de color blanco.

25

PREPARACIÓN 10

SÍNTESIS DE PIPERAZIN-1-IL-(2-TRIFLUOROMETILFENIL)METANONA

A. Se agregó por goteo cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo a una solución enfriada (0°C) y agitada de 1-Boc-piperazine (0,100 mol) y trietilamina (0,12 mol) en
30 diclorometano (250 ml) durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Se agregó entonces agua (100 ml) a la mezcla, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera; se secó sobre Na_2SO_4 y entonces se concentró al vacío para obtener el producto en un rendimiento cuantitativo.

35 B. Una solución del éster *t*-butilico del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-carboxílico obtenido anteriormente (10 mmol) en una mezcla de ácido trifluoroacético y diclorometano (1:4, 50 ml) se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y se lavó secuencialmente con solución saturada de bicarbonato
40 de sodio, agua y salmuera; se secó sobre anhidro Na_2SO_4 y se concentró para obtener

piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)-metanona con un rendimiento del 97%.

PREPARACIÓN 11

SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO

5 6-PIPERAZIN-1-YLPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Una solución de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (2,52 g, 11,0 mmol) y piperazina (2,83 g, 32,8 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se calentó a reflujo por 2 horas. El solvente se separó por evaporación, se disolvió el residuo en agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y entonces se evaporó. El residuo se hizo pasar por una almohadilla de gel de sílice y se concentró para obtener la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico (2,68 g, 88% de rendimiento). MS (ES+) *m/z* 278 (M+1).

PREPARACIÓN 12

15 SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO

6-PIPERAZIN-1-ILPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Una solución de la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (7,8 g, 34 mmol) y piperazina (8,93 g, 103 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se calentó a reflujo por 2 horas. El solvente se separó por evaporación y el residuo se disolvió en agua (100 ml). La solución acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 100 ml) y el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró para obtener la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazin-3-carboxílico (8,2 g, 88%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,90-7,87, 6,89, 3,78-3,50, 3,12-2,90, 1,77-1,49, 0,83-0,60, 0,51-0,36, 0,15-0,01.

25

PREPARACIÓN 13

SÍNTESIS DE LA [2-(3-FLUOROFENIL)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO

6-CLOROPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (0,31 g, 1,94 mmol) en diclorometano (15,5 ml) se agregó diisopropiletilamina (0,73 ml, 4,19 mmol), seguido de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,28 g, 2,1 mmol) y 1-(3-dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (0,37 ml, 2,1 mmol). La mezcla resultante se agitó por 15 minutos, seguido de la adición de 3-fluorofenilamina (0,28 ml, 2,1 mmol). Después de agitar durante 27 horas a temperatura ambiente, la mezcla reaccionante se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con agua (4 x 25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Una purificación por cromatografía en columna con elución por diclorometano: acetato de etilo (2:1) dio el producto como un polvo blanco (0,205 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26, 8,12, 7,67, 7,28-7,23, 6,95-6,89, 3,80-3,75, 2,95.

PREPARACIÓN 14

SÍNTESIS DEL ÁCIDO (E)-2-TRIFLUOROMETILCICLOPROPANOCARBOXÍLICO

A, A una solución agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio (4,85 g, 22,0 mmol) en DMSO (20 ml) bajo nitrógeno at 25-30° C se agregó en porciones una dispersión de
5 hidruro de sodio en un aceite mineral (0,88 g, 22 mmol). Luego de que se completó la liberación de hidrógeno (30 minutos), se agregó por goteo una solución de 4,4,4-trifluorocrotonato de etilo (3,36 g, 3 ml, 20 mmol) en DMSO (10 ml) de manera tal que la temperatura no excediera los 35° C. La mezcla resultante se agitó a 25-30° C durante 30 minutos y luego a 55-60° C durante 1 hora. La mezcla se vertió en 150 ml de una solución
10 acuosa de cloruro de amonio (4 g). La solución se extrajo con éter y el extracto etéreo se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto crudo.

B, A una solución del producto crudo obtenido anteriormente se agregó tetrahidrofurano (75 ml), agua (38 ml) e hidróxido de litio (3,36 g, 80 mmol). La mezcla se agitó y calentó a 80° C por 5,5 horas y entonces se evaporó para separar el
15 tetrahidrofurano. La capa acuosa se extrajo con hexanos (2 × 30 ml), se acidificó con HCl concentrado y entonces se extrajo con diclorometano (3 × 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La separación del solvente rindió el ácido 2-trifluorometilciclopropano-carboxílico (1,53 g).

20 PREPARACIÓN 15

SÍNTESIS DE LA PENTILAMIDA DEL ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A un matraz que contenía ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (375 mg, 2,37 mmol) en dioxano (5 ml) se agregó cloruro de tionilo (420 mg, 0,26 ml, 3,56 mmol). La mezcla marrón se mantuvo agitándose bajo reflujo en nitrógeno durante 6 horas. Luego de enfriar
25 a temperatura ambiente, el solvente se separó mediante un evaporador rotatorio. El material gomoso de color negro se diluyó con dioxano (5 ml) y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo y agua. A la solución enfriada se agregó amilamina (410 mg, 0,55 ml, 4,74 mmol). La solución de reacción resultante de color negro se agitó a temperatura ambiente por 16 horas bajo nitrógeno. El solvente se separó al vacío y el
30 residuo se disolvió en diclorometano (25 ml). La solución se lavó con agua (2 × 10 ml) y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se quitó el sólido por filtración y se concentró para obtener un material gomoso que se purificó por cromatografía en columna con elución con diclorometano para obtener 310 mg (57%) del producto como un sólido incoloro con un punto de fusión de 98-101°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,28, 8,05, 7,68, 3,51, 1,69-
35 1,63, 0,90. MS (ES+) *m/z* 228 (M+1).

PREPARACIÓN 16

SÍNTESIS DE 3-CICLOPROPILPROPILAMINA

A, Se agregó cloruro de *p*-toluensulfonilo (7,20 g, 37,8 mmol) a una solución
40 enfriada (0 °C) de 2-ciclopropiletanol (4,00 g, 46,4 mmol) en piridina (10 ml) y

diclorometano (60 ml). La mezcla reaccionante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se diluyó entonces con éter (200 ml) y se lavó secuencialmente con agua, HCl al 10%, agua y salmuera y entonces se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego de separar el solvente, se obtuvo el éster 2-ciclopropiletilo del ácido toluen-4-sulfónico (8,1 g, 89%) y se lo utilizó para el paso siguiente de la reacción sin ninguna purificación adicional.

B. Una mezcla del éster 2-ciclopropiletilo del ácido toluen-4-sulfónico (8,1 g, 33,7 mmol), cianuro de sodio (5,0 g, 102 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,5 g) en DMF (30 ml) se calentó a 90°C durante toda la noche. Se enfrió entonces la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluyó con éter (200 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego de separar el solvente, se obtuvo 3-ciclopropilpropionitrilo (3,2 g, 99%).

C. Se agregó por goteo ácido sulfúrico concentrado (2,73 ml) a una solución vigorosamente agitada de hidruro de aluminio y litio (3,792 g, 99,43 mmol) en 40 ml de éter a 0°C . Se entibió entonces la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se agregó por goteo una solución de 3-ciclopropilpropionitrilo (3,085 g, 32,47 mmol) en éter (10 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió entonces a 0°C y, a continuación, se apagó lentamente con agua. Se agregó una solución de NaOH (2 g en 18 ml de H_2O) y se decantó la fase orgánica del precipitado de hidróxido de aluminio resultante, el cual se lavó con éter (3 X 20 ml). Se combinaron todas las porciones etéreas, se separó el solvente por destilación y se obtuvo la 3-ciclopropilpropilamina como un líquido amarillo claro (2,01 g, 62,5%).

PREPARACIÓN 17

25 SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-(3,5-DIMETIL-PIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (0,57 g, 2,52 mmol) y Bu_4NBr (0,16 g, 0,50 mmol) en dioxano (20 ml) se agregó 1,8-diázabicyclo[5,4,0]undec-7-ano (DBU) (0,75 ml, 0,77 g, 5,04 mmol). La mezcla reaccionante de color marrón se calentó a reflujo por 16 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se separó al vacío. El material crudo se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con agua (3 x 20 ml) y se secó sobre MgSO_4 . Luego de filtrar, el solvente del filtrado se separó al vacío. El producto se aisló como un material gomoso de color marrón (0,72 g, 74%) que se utilizó directamente en el paso siguiente sin ninguna purificación adicional.

PREPARACIÓN 18

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO

6-[1,4]DIAZEPAN-1-IL-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 A, Una mezcla de la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (0,15 g, 0,665 mmol), el éster *terc*-butílico del ácido [1,4]diazepan-1-carboxílico (0,133 g, 0,665 mmol) y trietilamina (0,093 ml, 0,665 mmol) se calentó a reflujo en tolueno por 18 h. El solvente se separó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida (flash) en columna para obtener el producto (0,226 g, 87%) que se
10 utilizó para el paso siguiente de la reacción sin ninguna purificación adicional.

 B, El producto obtenido anteriormente se disolvió en una mezcla 2:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético, y la mezcla se agitó por 15 minutos. El solvente se separó entonces al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano y la solución resultante se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%, se secó y se concentró
15 para obtener la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[1,4]diazepan-1-il-piridazin-3-carboxílico.

PREPARACIÓN 19

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOBUTILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO

20 6-CLOROPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

 A, A una solución de ciclobutanometanol (4,00 g, 46,4 mmol) en diclorometano (60 ml) se agregó piridina (10 ml), seguido de la adición de cloruro de *p*-toluenosulfurilo (7,20 g, 37,8 mmol) a 0° C. La mezcla reaccionante se agitó por 23 h a temperatura ambiente y, entonces, se diluyó con dietiléter (350 ml) y se lavó
25 secuencialmente con agua, solución acuosa de HCl al 1%, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el producto (9,00 g, 80,7%).

 B, A una solución del éster ciclobutilmetilo del ácido toluen-4-sulfónico (9,00 g, 37,5 mmol) en DMF (34 ml) se agregó cianuro de sodio (5,62 g, 114,6 mmol) y yoduro de tetra-*n*-butilamonio (0,56 g, 1,41 mmol). La mezcla reaccionante se agitó entre 90 y
30 95° C durante 6,5 h. Luego de ser enfriada a temperatura ambiente, la mezcla reaccionante se diluyó con dietiléter (450 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión atmosférica para obtener un producto (3,50 g).

35 C, Se agregó por goteo ácido sulfúrico concentrado (1,71 ml, 32,6 mmol) a una solución vigorosamente agitada de hidruro de aluminio y litio (2,47 g, 65,1 mmol) en 65 ml de éter a 0 °C. La mezcla reaccionante se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h y se le agregó por goteo una solución de ciclobutilacetonitrilo (2 g, 21,03 mmol) en 9 ml de éter. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3,5 h y entonces
40 se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla reaccionante se enfrió a 0 °C y

se apagó lentamente con agua (16 ml). Se agregó una solución de hidróxido de sodio (7,85 g) en agua (69 ml) y se decantó la fase orgánica del precipitado de hidróxido aluminio resultante, el cual se enjuagó con tres porciones de 50-ml de éter. Se combinaron todas las porciones etéreas y se separó el solvente por destilación, lo que
5 dejó la 2-ciclobutiletilamina como un líquido incoloro (1,9 g, 91%).

D, En un matraz de fondo redondo de 100-ml se agregaron monohidrato de ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (0,64 g, 3,6 mmol), cloroformo (14 ml), dimetilformamida (0,1 ml) y cloruro de tionilo (1,2 ml). La mezcla reaccionante se agitó a 60° C durante 16 h. La mezcla reaccionante se evaporó al vacío a sequedad. El residuo
10 sólido se disolvió en diclorometano (13 ml) y se agregó por goteo una mezcla de ciclobutiletilamina (0,47 g, 4,74 mmol) y trietilamina (0,8 ml) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente. Luego de agitarse por 1 h, la mezcla reaccionante se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó secuencialmente con una solución acuosa de HCl al 10%, una solución saturada de NaHCO₃ y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄
15 y se evaporó al vacío. Una purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/EtOAc (2:1)) dio el producto como un polvo blanco (0,572 g, 59%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,25, 7,97, 7,65, 3,42, 2,36, 2,08, 1,91-1,59.

PREPARACIÓN 20

20 SÍNTESIS DE 3-CICLOBUTILPROPILAMINA

A, Una solución de trimetilfosfina en tolueno (1 M, 60 ml, 60 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno se diluyó con tolueno (30 ml) y tetrahidrofurano (30 ml). Entonces, se agregó por goteo yodoacetnitrilo (4,2 ml, 9,69 g, 58 mmol) mientras se agitaba vigorosamente, lo que causó la precipitación de un sólido incoloro. Cuando se completó la adición, se quitó
25 el baño de hielo y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 51 h. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con tolueno y se secó a presión reducida. Se recristalizó de acetonitrilo (37,5 ml) para obtener el compuesto como cristales incoloros (9,89 g, rendimiento del: 70%).

B, A una mezcla de ciclobutanometanol (0,861 g, 10 mmol) y yoduro de (cianometil)-trimetilfosfonio (6,20 g, 25,5 mmol) se agregaron propionitrilo (20 ml) y diisopropiletilamina (5,5 ml, 32 mmol), y la mezcla se agitó a 97° C durante 48 h. Se agregó agua (1 ml, 55,5 mmol) y se continuó agitando a 97° C durante otras 18 h. Se agregaron agua (125 ml) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml, 60 mmol) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 100 ml). Los extractos combinados se lavaron una vez con
35 salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a presión atmosférica para obtener el producto (1,09 g).

C, Se agregó por goteo ácido sulfúrico concentrado (3,15 ml, 60,05 mmol) a una solución vigorosamente agitada de hidruro de aluminio y litio (4,35 g, 113,8 mmol) en 114 ml de etiléter a 0° C. La mezcla reaccionante se calentó a temperatura ambiente y se
40 agitó por 1 h, y se le agregó por goteo una solución de ciclobutilpropionitrilo (1,09 g, 10

mmol) en 15 ml de éter. La mezcla resultante se calentó a reflujo por 2 h y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla reaccionante se enfrió a 0° C y se apagó lentamente con agua (12 ml). Se agregó una solución de hidróxido de sodio (5,89 g) en agua (52 ml) y se decantó la fase orgánica del precipitado de hidróxido de aluminio resultante, el cual se enjuagó con tres porciones de 50 ml de éter. Se combinaron todas las porciones etéreas y se separó el solvente por destilación para obtener 0,36 g (32%) de 2-ciclobutilpropilamina como un líquido incoloro.

PREPARACIÓN 21

10 SÍNTESIS DE LA (2-CICLOBUTILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-PIPERAZIN-1-ILPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de la (2-ciclobutiletíl)-amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (1,2 g, 5,00 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se agregó piperazina (1,29 g, 15,00 mmol). La mezcla reaccionante se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se evaporó y el residuo sólido se tomó en acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Se combinaron los extractos en acetato de etilo, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (1,14 g, 78,4% de rendimiento).

20 PREPARACIÓN 22

SÍNTESIS DE 2,2-(DIMETILCICLOPROPIL)METILAMINA

Se agregó hidruro de aluminio y litio (7,77 g, 0,194 mmol) a una solución de 2,2-dimetilciclopropanocarboxamida (10,0 g, 88,3 mmol) en THF (200 ml) a 0° C. La mezcla reaccionante se calentó a reflujo durante 5 h, se enfrió entonces a 0° C, se apagó con agua y se extrajo con dietiléter. La capa combinada de éter se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se destiló para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 36% (3,2 g). Punto de ebullición: 94-96° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,68-2,53, 1,13, 1,03, 1,00, 0,70-0,61, 0,38-0,34, -0,02 - -0,05.

30 PREPARACIÓN 23

SÍNTESIS DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A, A una solución de monohidrato del ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (5,00 g, 31,6 mmol) en metanol se agregó cloruro de tionilo (0,36 ml, 0,59 g, 4,94 mmol). La mezcla reaccionante se calentó a reflujo a 80° C por 16 h. El producto cristalizó luego de que la mezcla reaccionante se enfrió a temperatura ambiente. Se recogieron los cristales y se lavaron con metanol y el licor madre se concentró y nuevamente se cristalizó. La cantidad total de producto aislado fue de 4,954 g (100% de rendimiento).

40 B, Una mezcla del éster metílico del ácido 6-hidroxipiridazin-3-carboxílico

obtenido anteriormente y oxícloruro fosforoso se calentó cuidadosamente a la temperatura de reflujo y fue mantenida a la misma por 2,5 h. Se enfrió entonces la mezcla reaccionante y se la evaporó al vacío para quitar el exceso de cloruro de fosforilo y se virtió entonces el residuo en agua helada. El precipitado se recogió por filtración, se lavó
5 con solución saturada de NaHCO_3 y agua y se secó bajo vacío para obtener el producto como un sólido amarillo (4,359 g, 79% de rendimiento).

C, Una solución del éster metílico del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico obtenido anteriormente (4,359 g, 25,3 mmol) en dioxano (145 ml) se trató con la sal del ácido clorhídrico de la 1-(2-trifluorometil-benzoil)piperazina (7,80 g, 26,5 mmol) ante la
10 presencia de K_2CO_3 (10,14 g, 73,4 mmol) y yoduro de tetra-*n*-butilamonio (0,071g, 0,192 mmol). La mezcla reaccionante se calentó a reflujo por 24 h y se evaporó para separar el dioxano. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto deseado (8,666 g, 87% de rendimiento).

D, A una solución del éster metílico del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (4,436 g, 11,25 mmol) en
15 tetrahidrofurano (50 ml) y agua (25 ml) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (2,30 g, 54,81 mmol). La mezcla reaccionante se agitó a temperatura ambiente por 23 h y se ajustó el pH de la solución a ~3 con ácido clorhídrico concentrado (5,3 ml) a 0° C. La mezcla se concentró. Se agregó acetato de etilo (100 ml) al residuo y se precipitó el
20 producto. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (3,60 g). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener la segunda porción del compuesto del título (0,463 g). La cantidad total del producto fue de 4,063 g (95% de rendimiento).

25

PREPARACIÓN 24

SÍNTESIS DE LA PENT-4-ENILAMIDA DEL ÁCIDO

6-PIPERAZIN-1-ILPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A, A una solución de 4-penten-1-ol (4,8 ml, 4,00 g, 46,4 mmol) en
30 diclorometano (60 ml) se agregó piridina (10 ml), seguido de la adición de cloruro de *p*-toluenosulfurilo (7,2 g, 37,8 mmol) a 0 °C. La mezcla reaccionante se agitó por 21 h a temperatura ambiente. Se diluyó entonces la mezcla reaccionante con dietiléter (350 ml), se lavó secuencialmente con agua, HCl al 1%, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto, con un rendimiento del 93%
35 (8,48 g), que se utilizó en el paso siguiente de la reacción sin ninguna purificación adicional.

B, A una solución del tolueno-4-sulfonato de pent-4-enilo obtenido anteriormente (3,42 g, 14,3 mmol) en THF (55 ml) se agregó hidróxido de amonio (contenido de amoníaco: 28,0-30,0%) (100 ml, 1532,6 mmol). La mezcla reaccionante se

agitó a temperatura ambiente por 5 días y se extrajo luego con dietiléter. La solución de éter combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se destiló

a 50° C para obtener una solución de pent-4-enilamina en THF, que se utilizó para el próximo paso de la reacción sin ninguna purificación adicional.

5 C, Se agregaron monohidrato del ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (1,60 g, 10,1 mmol), cloroformo (36 ml), dimetilformamida (0,25 ml) y cloruro de tionilo (3,05 ml) a un matraz de fondo redondo de 100-ml. La mezcla reaccionante se agitó a 69° C por 43 h y entonces se evaporó a sequedad. El residuo sólido se disolvió en diclorometano y la solución se agregó por goteo a la mezcla de pent-4-enilamina en THF
10 preparada anteriormente y trietilamina a temperatura ambiente. Luego de agitar por 1 h, la mezcla reaccionante se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl al 10%, NaHCO_3 saturado y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. Una purificación por cromatografía en columna dio el producto como un polvo blanco (1,08 g, 61,6% de rendimiento).

15 D, A una solución de la pent-4-enilamida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico sintetizada anteriormente (1,08 g, 4,79 mmol) en acetonitrilo (39 ml) se agregó piperazina (1,25 g, 14,5 mmol). La mezcla reaccionante se calentó a reflujo durante toda la noche (se determinó que la reacción se había completado mediante cromatografía de capa fina, TLC por sus siglas en inglés). La mezcla se evaporó y el residuo sólido se
20 disolvió en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. La capa combinada de acetato de etilo se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (1,169 g, 88,6% de rendimiento).

La síntesis de los compuestos de esta invención se ilustra mediante, entre otros,
25 los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

SÍNTESIS DE LA {6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}AMIDA DEL ÁCIDO 4-METILPENTANOICO

A una solución agitada de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometil-
30 fenil)metanona (0,226 g, 0,645 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se agregó ácido 4-metilpentanoico (0,500 g, 4,30 mmol) seguido de (3-dimetilaminopropil)-etil carbodiimida (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 , se concentró y el residuo se disolvió nuevamente en una pequeña cantidad
35 de acetato de etilo. El sólido, que precipitó por la adición de hexano, se separó por filtrado y se secó al vacío para obtener el producto del título (0,070 g) como un sólido blanco con un rendimiento del 24%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,15, 8,36, 7,74, 7,63, 7,56, 7,36, 7,05, 4,03-3,98, 3,93-3,89, 3,69-3,62, 3,55-3,53, 3,33-3,31, 2,51, 1,63-1,61, 0,91.

000132
63

EJEMPLO 1.1

4-FENIL-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}BUTIRAMIDA

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar el ácido 4-fenilbutírico en lugar del ácido 4-metilpentanoico para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (9% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,13, 8,36, 7,74, 7,62, 7,56, 7,36, 7,28-7,25, 7,19-7,16, 7,05, 4,03-3,98, 3,93-3,88, 3,69-3,60, 3,54-3,52, 3,33-3,31, 2,70, 2,52, 2,06.

10 EJEMPLO 1.2.

4-(4-METHOXIFENIL)-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}BUTIRAMIDA

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar el ácido 4-(4-metoxifenil)butírico en lugar del ácido 4-metilpentanoico para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (20% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,14, 8,29, 7,67, 7,55, 7,49, 7,30, 7,01, 6,98, 6,73, 3,95-3,91, 3,86-3,81, 3,70, 3,61-3,55, 3,48-3,45, 3,26-3,24, 2,57, 2,45, 1,96.

20 EJEMPLO 2

SÍNTESIS DE 2-BENCILOXI-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL}ACETAMIDA

25 A una solución agitada del [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il]-(2-trifluorometilfenil)metanona (1,30 g, 3,7 mmol) en diclorometano (60 ml) se agregó diisopropiletilamina (1,5 g), seguido de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,1 g) y *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (2 ml). La mezcla resultante se agitó por 15 minutos y entonces se agregó ácido benciloxiacético (1,2 ml). Después de agitar la mezcla reaccionante durante 2 horas, se lavó con HCl al 10%, NaOH 1 N y agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para obtener la amida final como un aceite
30 amarillo oscuro. El aceite se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:MeOH = 98:2) lo que proporcionó 1,64 g del compuesto final puro como un sólido blanco con un rendimiento del 89%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,12, 8,29, 7,72, 7,63-7,49, 7,35-7,33, 6,99, 4,65, 4,10, 4,05-3,83, 3,66-3,54, 3,33-3,29. MS (ES+) *m/z* 500,2 (M+1).

EJEMPLO 2.1

35 4-CICLOHEXIL-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}BUTIRAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4-ciclohexilbutírico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se
40 obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (18% de rendimiento). ¹H RMN (300

MHz, CDCl₃) δ 9,04, 8,32, 7,68, 7,56, 7,49, 7,30, 7,04-7,00, 3,99-3,23, 2,40, 1,89-1,83, 1,69-0,84.

EJEMPLO 2.2

2-ETHOXI-*N*-(6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL)-

5 ACETAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido etoxiacético en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (67% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,18, 8,35, 7,75, 7,63, 7,56, 7,37, 7,04, 4,08, 4,04-3,88, 3,70-3,64, 3,60-3,58, 3,35-3,33, 1,31. MS (ES+) *m/z* 438,4 (M+1).

EJEMPLO 2.3

2-CICLOPROPILMETHOXI-*N*-(6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL)ACETAMIDA

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido ciclopropilmetoxiacético en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (41% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,17, 8,32, 7,72, 7,61, 7,54, 7,35, 4,10, 4,01-3,88, 3,69-3,61, 3,57-3,55, 3,43, 3,33-3,30, 1,14-1,08, 0,61-0,57, 0,27-0,24. MS (ES+) *m/z* 464,5 (M+1).

EJEMPLO 2.4

2-(2-METOXIETOXI)-*N*-(6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL)ACETAMIDA

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido (2-metoxietoxi)acético en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (72% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,53, 8,34, 7,74, 7,63, 7,56, 7,34, 7,02, 4,16, 4,04-3,89, 3,80-3,77, 3,69-3,65, 3,63-3,61, 3,59-3,56, 3,46, 3,34-3,32. MS (ES+) *m/z* 468,3 (M+1).

30

EJEMPLO 2.5

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}AMIDA DEL ÁCIDO 2,2,3,3-TETRAMETILCICLOPROPANOCARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (48% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,77, 8,28, 7,72, 7,60, 7,53, 7,34, 6,99, 4,01-3,85, 3,63-3,60, 3,52-3,45, 3,31-3,27, 1,78-1,74, 1,28, 1,20. MS (ES+) *m/z* 476,3 (M+1).

40

EJEMPLO 2.6

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}AMIDA DEL
ÁCIDO CICLOPROPANECARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios
necesarios para utilizar ácido ciclopropanocarboxílico en lugar de ácido benciloxiacético
para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona,
se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (32% de rendimiento). ¹H RMN
(300 MHz, CDCl₃) δ 10,07, 8,40, 7,72, 7,61, 7,53, 7,34, 7,03, 4,02-3,82, 3,67-3,55, 3,49-
3,46, 3,30-3,27, 2,09-2,01, 1,09-1,04, 0,88-0,82. MS (ES+) *m/z* 420,2 (M+1).

10

EJEMPLO 2.7

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}AMIDA DEL
ÁCIDO 1-TRIFLUOROMETILCICLOPROPANOCARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios
necesarios para utilizar ácido 1-trifluorometilciclopropanocarboxílico en lugar de ácido
benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-
trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco
(16% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,62, 8,18, 7,74, 7,63, 7,56, 7,34,
7,01, 4,03-3,89, 3,71-3,62, 3,60-3,58, 3,34-3,32, 1,54-1,52, 1,39-1,36. MS (ES+) *m/z*
20 487,9 (M+1).

EJEMPLO 2.8

N-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}-2-(3,3,3-
TRIFLUOROPROPOXI)ACETAMIDA

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios
necesarios para utilizar ácido (3,3,3-trifluoropropoxi)acético en lugar de ácido
benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-
trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (50%
de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,03, 8,32, 7,75, 7,63, 7,56, 7,37, 7,03,
30 4,13, 4,03-3,98, 3,94-3,89, 3,84, 3,71-3,63, 3,60-3,58, 3,35-3,32, 2,56-2,48. MS (ES+) *m/z*
506,5 (M+1).

EJEMPLO 2.9

3-METOXI-N-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-
35 IL}PROPIONAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios
necesarios para utilizar ácido 3-metoxipropiónico en lugar de ácido benciloxiacético para
reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se
obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (11% de rendimiento). ¹H RMN (300
40 MHz, CDCl₃) δ 9,44, 8,31, 7,74, 7,63, 7,55, 7,36, 7,02, 4,02-3,98, 3,94-3,89, 3,73, 3,70-

3,61, 3,57-3,54, 3,43, 3,33-3,31, 2,73. MS (ES+) m/z 438,1 (M+1).

EJEMPLO 2.10

3-FENOXI-N-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}PROPIONAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 3-fenoxipropiónico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (52% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,08, 8,40, 7,74, 7,61, 7,55, 7,34, 7,26-7,22, 7,05, 6,93, 6,88, 4,34, 4,01-3,96, 3,92-3,86, 3,68-3,60, 3,55-3,53, 3,29-3,27, 3,08. MS (ES+) m/z 500,3 (M+1).

EJEMPLO 2.11

3-(4-FLUOROFENIL)-N-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}PROPIONAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 3-(4-fluorofenil)propiónico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (58,5% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,33, 8,40, 7,78, 7,67, 7,60, 7,36, 7,14, 7,08, 6,85, 3,90, 3,51, 3,20, 3,02, 2,92. MS (ES+) m/z 502,7 (M+1).

EJEMPLO 2.12

2-BUTOXI-N-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ACETAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido butoxiacético en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (40,8% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,19, 8,35, 7,72, 7,55, 7,33, 7,03, 4,05, 3,94, 3,60, 3,31, 1,64, 1,43, 0,93. MS (ES+) m/z 465,6 (M+1).

EJEMPLO 2.13

CLORURO DE 2-METIL-1-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}CARBAMOIL}PROPILOAMONIO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-amino-3-metilbutírico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona y entonces tratar con HCl, se obtuvo la sal de HCl del compuesto del título como un polvo blanco (48% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,53, 8,50, 8,12, 7,84, 7,76, 7,68, 7,62, 7,54, 3,90, 3,36, 3,25, 2,20, 0,98. MS (ES+) m/z 451,2 (M+1).

EJEMPLO 2.14

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}AMIDA DEL
ÁCIDO 5-[1,2]DITIOLAN-3-IL-PENTANOICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios
necesarios para utilizar ácido lipoico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar
con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el
compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento del 8%). ¹H RMN (300 MHz,
CDCl₃) δ 10,11, 8,37, 7,72, 7,61, 7,53, 7,35, 7,04, 4,08-3,84, 3,70-3,57, 3,56-3,46, 3,33-
3,30, 3,17-3,02, 2,59, 2,39, 1,84, 1,78-1,56, 1,51-1,37. ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃):
10 172,52, 167,57, 157,94, 150,00, 134,42, 132,38, 129,45, 127,79, 127,29, 127,14, 126,93,
126,88, 126,82, 121,92, 116,27, 56,34, 46,47, 45,65, 45,33, 41,25, 40,26, 38,49, 37,05,
34,74, 28,85, 25,14. MS (ES+) *m/z* 540,1 (M+1).

EJEMPLO 2.15

15 2-(2-CICLOPROPILETOXI)-N-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-
PIRIDAZIN-3-IL}ACETAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios
necesarios para utilizar ácido 5-(2-ciclopropiletoxi)acético en lugar de ácido
benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-
20 trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco
(0,056 g, 41% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,15, 8,32, 7,73-7,7, 7,61-
7,53, 7,35-7,33, 7,0, 4,07, 3,97-3,89, 3,64, 3,57-3,54, 3,32-3,29, 1,57-1,51, 0,85-0,75,
0,52-0,48, 0,09-0,07. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 168,8, 167,5, 158,3, 148,3, 134,4,
132,3, 129,3, 127,7, 127,5, 127,2, 127,1, 126,8, 126,7, 126,3, 125,4, 121,8, 120,9, 115,5,
25 72,2, 70,2, 46,4, 45,5, 45,1, 41,2, 34,5, 7,8, 4,2. MS (ES+) *m/z* 478,3 (M+1).

EJEMPLO 3

SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(ISOXAZOL-5-
CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

30 A una solución agitada de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-
3-carboxílico (277 mg, 1 mmol) en diclorometano (15 ml) se agregó cloruro de isoxazol-5-
carbonilo (1,0 mmol) como una solución en diclorometano en presencia de trietilamina
(0,4 ml) a temperatura ambiente. Luego de 1 hora, se evaporó la mezcla y el residuo fue
tratado en una columna cromatográfica. El producto final se aisló como un sólido (0,107 g,
35 rendimiento del 29%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,34, 8,05, 7,83, 7,00, 6,86, 3,90-3,84,
3,51-3,45, 1,75-1,62, 1,53-1,46, 0,92. MS (ES+) *m/z* 373,3 (M+1).

EJEMPLO 3.1

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(1-METIL-5-TRIFLUOROMETIL-1H-PIRAZOL-4-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (47% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04, 7,82, 7,54, 6,99, 3,97, 10 3,90-3,54, 3,51-3,44, 1,75-1,62, 1,53-1,46, 0,92. MS (ES+) *m/z* 454,3 (M+1).

EJEMPLO 3.2

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4-METILPIPERAZINE-1-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 4-metilpiperazin-1-carbonilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (79% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,01, 7,83, 6,96, 3,77-3,73, 3,51-3,44, 3,42- 20 3,38, 3,36-3,33, 2,44-2,41, 2,31, 1,75-1,62, 1,48, 0,92. MS (ES+) *m/z* 404,4 (M+1).

EJEMPLO 3.3

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-(4-BENZOILPIPERAZIN-1-IL)-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

- 25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de benzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (92% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04, 7,97, 7,44, 6,98, 3,99-3,62, 3,55, 1,50, 30 0,80-0,66, 0,48-0,42, 0,11-0,06. MS (ES+) *m/z* 380,2 (M+1).

EJEMPLO 3.4

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-ETILBUTIRIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-etilbutirilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (71% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07, 8,00, 7,00, 3,86-3,90, 3,76, 3,68, 3,57, 2,57, 1,70, 1,50-1,55, 0,90, 0,45, 0,10. MS (ES+) *m/z* 374 (M+1).

10

EJEMPLO 3.5

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-(4-CICLOHEXANOCARBONILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de ciclohexanocarbonilo en lugar de isoxazol-5-carbonilo cloruro de para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (58% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06, 7,99, 6,99, 3,88, 3,79, 3,68, 3,56, 2,50, 1,67-1,84, 1,48-1,60, 1,24-1,34, 0,76, 0,47, 0,10. MS (ES+) *m/z* 386 (M+1).

20

EJEMPLO 3.6

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETOXIBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-trifluorometoxibenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (83% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06, 7,85, 7,53-7,32, 7,01, 4,12-3,36, 1,75-1,66, 1,54-1,48, 0,98. MS (ES+) *m/z* 466,2 (M+1).

30

EJEMPLO 3.7

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-CLORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-cloro-2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (80%). p.f. 148-151° C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06, 7,85, 7,67, 7,54-7,50, 7,35, 7,01, 4,05-3,34, 1,73-1,46, 0,98. MS (ES+) *m/z* 484,3 (M+1).

000139

72

EJEMPLO 3.8

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (92%). p.f. 95-98° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05, 7,96, 7,74, 7,65-7,52, 7,35, 6,99, 4,08-3,22, 1,55-1,46, 0,80-0,67, 0,48-0,42, 0,10-0,07. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167,6, 162,9, 160,0, 145,4, 134,2, 132,3, 129,5, 127,2, 127,1, 126,9, 121,8, 118,2, 112,5, 46,3, 44,5, 44,4, 41,2, 39,6, 34,5, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 448,2 (M+1).

EJEMPLO 3.9

15 (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-CLORO-5-FLUOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-cloro-5-fluorobenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (94% de rendimiento). p.f. 194-196° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05, 7,96, 7,41-7,37, 7,11-7,03, 7,00, 4,07-3,34, 1,55-1,46, 0,79-0,68, 0,48-0,42, 0,11-0,06. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165,7, 163,0, 160,0, 159,7, 145,5, 136,7, 131,5, 127,1, 125,3, 117,8, 115,2, 112,5, 46,0, 44,8, 44,6, 41,2, 39,6, 34,5, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 432,2 (M+1).

25 EJEMPLO 3.10

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(3,3,3-TRIFLUORO-2-METIL-2-TRIFLUOROMETILPROPIONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de (3,3,3-trifluoro-2-metil-2-trifluorometilpropionilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (35% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,02, 7,96, 6,80, 3,91-3,75, 3,58, 1,58-1,48, 0,78-0,63, 0,48-0,43, 0,11-0,04. MS (ES+) *m/z* 468,2 (M+1).

35 EJEMPLO 3.11

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,2-DIMETILPROPIONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2,2-dimetilpropionilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-

3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (64% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 8,01, 6,98, 3,86-3,73, 3,57, 1,57-1,48, 0,79-0,70, 0,52-0,45, 0,16-0,12. MS (ES+) m/z 360,0 (M+1).

5 EJEMPLO 3.12

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-CLORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-cloro-2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (58% de rendimiento). p.f. 164-166° C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07, 7,96, 7,69, 7,54, 7,02, 4,07-3,35, 1,52, 0,79-0,68, 0,48-0,43, 0,14-0,08. MS (ES+) m/z 482,1 (M+1).

EJEMPLO 3.13

15 (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (65% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,98, 7,74, 7,27-7,24, 7,09-7,06, 7,00, 4,08-3,96, 3,94-3,68, 3,55, 3,36, 1,50, 0,79-0,69, 0,48-0,42, 0,11-0,09.

EJEMPLO 3.14

25 (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,6-DIFLUOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2,6-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (44% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07, 8,07-7,99, 7,44-7,38, 7,02-6,96, 4,0-3,99, 3,86-3,83, 3,58-3,50, 3,39-3,38, 1,52, 1,15-1,10, 0,77-0,74, 0,49-0,45, 0,11-0,08.

EJEMPLO 3.15

35 (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(PIRROLIDIN-1-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de pirrolidin-1-carbonilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (54% de

rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04, 7,98, 6,99, 3,79, 3,56, 3,47-3,45, 3,40, 1,87-1,85, 1,52, 0,80-0,72, 0,48-0,46, 0,10-0,09.

EJEMPLO 3.16

5 (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,5-BIS-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2,5-bis-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (50% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08, 7,99, 7,92-7,9, 7,85-7,84, 7,65, 7,02, 4,13-4,08, 3,95-3,71, 3,57-3,55, 3,38-3,36, 1,57-1,44, 0,8-0,7, 0,48-0,46, 0,16-0,08.

EJEMPLO 3.17

15 (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,4-BIS-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2,4-bis-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (29% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08, 8,02-7,98, 7,91, 7,54, 7,03, 3,97-3,86, 3,85-3,72, 3,57, 3,36, 1,52, 0,77-0,74, 0,49-0,46, 0,12-0,09.

EJEMPLO 3.18

25 (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,5-DIFLUOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2,5-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (53% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08, 8,0, 7,17-7,11, 7,03, 4,02-3,92, 3,85-3,83, 3,59-3,5, 1,52, 0,74-0,69, 0,46-0,40, 0,09-0,04.

EJEMPLO 3.19

35 (3-CICLOPROPILPROPIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-ciclopopilpropil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (28% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07, 7,89, 7,76, 7,28-7,24, 7,10-7,08, 7,02,

4,06-4,03, 3,90-3,86, 3,82-3,72, 3,51, 3,37, 1,76-1,70, 1,30, 0,70-0,67, 0,44-0,40, 0,03-0,003.

EJEMPLO 3.20

5 (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-CLORO-4-TRIFLUOROMETILPIRIMIDIN-5-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilpirimidin-5-carbonilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (35% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,77, 8,08, 7,97, 7,01, 4,06-3,68, 3,55, 3,39, 1,50, 0,76-0,71, 0,48-0,42, 0,10-0,05.

15 EJEMPLO 3.21

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-FLUOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-fluorobenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (20,3% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04, 7,98, 7,47-7,40, 7,26-7,21, 7,15-7,09, 6,99, 3,95-3,78, 3,58-3,5, 1,54-1,47, 0,78-0,69, 0,48-0,42, 0,11-0,05.

25 EJEMPLO 3.22

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(3-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 3-fluoro-2-trifluorometilbenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (31% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,97, 7,65-7,59, 7,29, 7,12, 6,99, 4,05-3,99, 3,89-3,72, 3,54, 3,35, 1,50, 0,76-0,71, 0,48-0,42, 0,10-0,05.

35 EJEMPLO 3.23

(3-CICLOPROPILPROPIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometilbenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-

76
000133

piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (49% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04, 7,87, 7,45-7,3, 6,99, 4,09-3,98, 3,89-3,67, 3,49, 3,33, 1,75-1,66, 1,28, 0,69-0,62, 0,43-0,37, 0,04-0,03.

5 EJEMPLO 3.24

(3-CICLOPROPILPROPI)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-CLORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-cloro-2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (73% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,86, 7,68-7,65, 7,53-7,5, 7,35, 6,99, 4,05-3,99, 3,89-3,67, 3,52-3,46, 3,37-3,34, 1,75-1,6, 1,31-1,24, 0,71-0,62, 0,43-0,37, 0,02-0,03. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 165,9, 162,9, 159,9, 145,4, 138,8,
15 135,93, 135,9, 129,7, 128,6, 128,4, 121,4, 112,6, 46,3, 44,5, 44,3, 41,3, 39,2, 31,9, 29,5, 10,5, 4,4. MS (ES+) m/z 496,3 (M+1).

EJEMPLO 3.25

20 (4-METILPENTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (4-metilpentil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (10% de
25 rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04, 7,86, 7,75-7,71, 7,26-7,22, 7,08-7,04, 6,98, 4,10-3,98, 3,90-3,70, 3,46-3,40, 3,36-3,33, 1,61-1,50, 1,28-1,20, 0,85. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166,0, 162,9, 162,6, 159,9, 145,5, 136,8, 129,7, 127,6, 127,7, 127,2, 125,1, 123,3, 121,4, 116,8, 116,5, 114,9, 114,6, 113,9, 112,5, 46,3, 44,5, 44,3, 41,3, 39,7, 36,0, 27,8, 27,4, 22,5. MS (ES+) m/z 482,4 (M+1).

30

EJEMPLO 3.26

(4-METILPENTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (4-metilpentil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (65,5% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03, 7,86, 7,74-7,72, 7,62-7,54, 7,36-7,34, 6,98, 4,08-3,98, 3,92-3,65, 3,47-3,4, 3,35-3,31, 1,62-1,53, 1,28-1,21, 0,86. ^{13}C RMN (75
40 MHz, CDCl_3) δ 167,5, 162,9, 159,9, 145,3, 134,2, 132,3, 129,4, 127,0, 126,7, 126,2,

125,4, 121,7, 112,5, 46,3, 44,5, 44,3, 41,2, 39,6, 35,9, 27,7, 27,4, 22,4. MS (ES+) m/z 464,5 (M+1).

EJEMPLO 3.27

5 (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometilbenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (83,5% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,97, 7,46-7,42, 7,39-7,29, 6,97, 4,07-4,01, 3,89-3,67, 3,58-3,51, 3,36-3,32, 1,53-1,47, 0,76-0,69, 0,48-0,42, 0,10-0,06. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166,7, 163,9, 162,8, 160,6, 159,9, 145,4, 129,6, 129,5, 127,0, 119,7, 119,4, 114,8, 114,7, 114,4, 114,38, 112,5, 44,4, 44,5, 44,3, 41,3, 39,6, 34,4, 8,6, 4,1. MS
15 (ES+) m/z 466,1 (M+1).

EJEMPLO 3.28

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-NITROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-nitrobenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (72% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,24, 8,07, 7,84, 7,76, 7,63, 7,44, 7,01, 4,12-4,26, 3,75-3,95, 3,50, 3,41, 1,65-1,76, 1,52, 0,94. MS (ES+) m/z 427 (M+1).
25

EJEMPLO 3.29

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-CLOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-clorobenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (94% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,85, 7,43-7,46, 7,31-7,40, 7,00, 4,04-4,10, 3,75-3,94, 3,34-3,52, 1,65-1,75, 1,52, 0,94. MS (ES+) m/z 416 (M+1).
35

EJEMPLO 3.30

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,4-DICLOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios

necesarios para utilizar cloruro de 2,4-diclorobenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (90% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,07, 7,85, 7,47, 7,35, 7,28, 7,01, 4,02-4,09, 3,75-3,93, 3,33-3,52, 1,65-1,75, 1,52, 0,94. MS (ES+) m/z 450 (M).

EJEMPLO 3.31

ACETATO DE 2-{4-[6-(2-CICLOPROPILETILCARBAMOIL)PIRIDAZIN-3-IL]-PIPERAZINE-1-CARBONIL}FENILO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de acetilsaliciloilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (39% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,06, 8,00, 7,00, 7,47, 7,34-7,29, 7,18, 6,98, 4,00-3,72, 3,60-3,48, 2,28, 1,52, 0,76, 0,48, 0,10. MS (ES+) m/z 438 (M+1).

EJEMPLO 3.32

(2-CICLOBUTILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-COLORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometil)benzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclobutil-etil)amida del ácido 6-piperazin-1-ylpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (71% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07, 7,81, 7,66, 7,51, 7,34, 3,86-3,66, 3,40-3,34, 2,33, 2,03, 1,86-1,57. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166,0, 162,8, 159,8, 145,5, 138,9, 135,9, 129,8, 128,5, 127,5, 127,3, 125,6, 125,2, 112,7, 46,4, 44,6, 44,5, 41,3, 37,6, 36,5, 33,7, 28,3, 18,6. MS (ES+) m/z 496,5 (M+1).

EJEMPLO 3.33

30 (2-CICLOBUTILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclobutiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (71% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03, 7,83-7,71, 7,20, 7,06, 6,95, 4,01, 3,88-3,67, 3,40-3,28, 2,35, 1,89-1,57. ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 166,0, 162,8, 162,6, 159,9, 145,5, 137,0, 19,7, 127,2, 125,1, 121,5, 116,9, 116,6, 115,0, 114,7, 112,6, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3, 37,6, 36,5, 33,7, 28,3, 18,6. MS (ES+) m/z 480,5 (M+1).

000155
79

EJEMPLO 3.34

HEXILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-CLORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometil)bencil lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la hexilamida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (55% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07, 7,86, 7,66, 7,51, 7,34, 7,00, 4,00, 3,88-3,66, 3,47-3,33, 1,62-1,53, 1,38-1,27, 0,85. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166,0, 162,9, 10 159,9, 145,5, 138,9, 135,9, 129,8, 128,5, 127,5, 127,2, 125,6, 125,1, 121,5, 112,7, 46,4, 44,6, 41,3, 39,5, 31,5, 29,5, 26,6, 22,6, 14,0. MS (ES+) m/z 498,2 (M+1).

EJEMPLO 3.35

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-[1,4]DIAZEPAN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[1,4]diazepan-1-ilpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (60 % de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,07-7,85, 7,71-7,6, 7,23-7,08, 6,94-6,88, 6,34-6,31, 4,24-4,12, 3,98-3,73, 3,67-3,36, 3,29-3,25, 2,19-1,73, 1,53-1,46, 0,81-0,68, 0,48-0,4, 0,11-0,03. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 167,3, 167,2, 165,7, 163,1, 162,9, 162,3, 158,9, 158,4, 144,8, 144,6, 137,1, 129,7-129,2, 127,4, 127,2, 125,0, 121,4, 116,7, 116,6, 116,4, 116,3, 114,9, 114,8, 114,6, 114,5, 111,5, 111,3, 48,8, 48,6, 47,6, 25 47,5, 45,8, 45,7, 44,1, 39,6, 34,5, 26,8, 25,4, 8,6, 4,2. MS (ES+) m/z 480,1 (M+1).

EJEMPLO 4

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO SÍNTESIS DE 6-(4-BENCILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

30 Una mezcla de (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (0,113 g, 0,5 mmol), 1-bencilpiperazina (90 mg, 0,5 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (27 mg, 0,084 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (152 mg, 1,0 mmol) se calentó bajo reflujo en dioxano (10 ml) durante toda la noche. Se evaporó el solvente y el residuo se trató con metanol al 2% en agua (25 ml). Se separó por filtración el precipitado sólido y se 35 secó al vacío para obtener 138 mg (0,376 mmol) del compuesto del título con un rendimiento del 75%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,98, 7,87, 7,36-7,32, 6,94, 3,76-3,74, 3,57, 3,50-3,46, 2,60-2,58, 1,74-1,68, 1,52-1,48, 0,94. MS (ES+) m/z 368,2 (M+1).

EJEMPLO 5

SÍNTESIS DE 1-(2-FENILCICLOPROPIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

A una solución de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometil-
5 fenil)metanona (123 mg, 0,35 mmol) en DMF (20,0 ml) se agregó (2-
isocianatociclopropil)benceno (111 mg, 0,7 mmol). La mezcla se agitó a 60° C durante
toda la noche. Luego de enfriar, la mezcla se vertió en agua (120 ml). El sólido blanco
precipitado se separó por filtración y se secó al vacío para obtener el producto del título
(162 mg) como un sólido blanco con un rendimiento del 90%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)
10 δ 8,01-7,97, 7,73, 7,60, 7,55, 7,32, 7,22-7,10, 7,06, 4,00-3,95, 3,87-3,86, 3,62-3,52, 3,43-
3,41, 3,25-3,22, 2,85-2,82, 2,14-2,10, 0,91-0,86. MS (ES+) *m/z* 511,2 (M+1).

EJEMPLO 5.1

3-(3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL}-
15 UREIDO)PROPIONATO DE ETILO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios
necesarios para utilizar 3-isocianatopropionato de etilo en lugar de (2-
isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-
il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco
20 (37% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,12, 7,92, 7,74, 7,62, 7,55, 7,36,
7,11, 6,65, 3,95-3,90, 3,59, 3,49-3,40, 3,28, 2,36-2,33, 1,63-1,61, 0,94-0,93.

EJEMPLO 5.2

1-PENTIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-
25 IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios
necesarios para utilizar pentilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para
reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se
obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (45,5% de rendimiento). ¹H RMN
30 (400 MHz, CDCl₃) δ 10,60, 7,82, 7,74, 7,13, 7,63, 7,56, 7,52, 7,36, 7,08, 4,29, 4,0-4,09,
3,85-3,95, 3,50-3,70, 3,40-3,47, 3,25-3,36, 1,50-1,60, 1,22-1,36, 0,80-0,92. MS (ES+) *m/z*
465 (M+1).

EJEMPLO 5.3

1-BENCIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-
35 IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios
necesarios para utilizar bencilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para
reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se
40 obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (45,6% de rendimiento). ¹H RMN

(500 MHz, CDCl_3) δ 12,0, 8,28, 7,80, 7,67, 7,62, 7,32, 7,23, 7,02-7,14, 4,54, 3,85-3,91, 3,69-3,76, 3,28-3,40, 2,94-3,10.

EJEMPLO 5.4

5 1-(4-FLUOROFENIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]- PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 4-fluorofenilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (32,3% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 12,0, 8,20, 7,53, 7,64, 7,59, 7,39, 7,33, 7,16, 6,91-6,98, 3,96-4,04, 3,83-3,90, 3,52-3,65, 3,37-3,45, 3,20-3,26. MS (ES+) m/z 489 (M+1).

15 EJEMPLO 5.5

1-(2-FLUOROFENIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]- PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-fluorofenilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (32% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,90-8,30, 7,99, 7,75, 7,63, 7,57, 7,34, 7,10-7,17, 7,01-7,07, 3,94-4,01, 3,85-3,92, 3,56-3,66, 3,41-3,49, 3,24-3,29.

25 EJEMPLO 5.6

1-FENETIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3- IL}ÚREA

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-feniletilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (19% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,92, 7,60, 7,64, 7,58, 7,37, 7,13-7,24, 7,09, 3,96-4,03, 3,82-3,89, 3,40-3,56, 3,22-3,34, 2,86.

35 EJEMPLO 5.7

1-(4-FLUOROBENCIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]- PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 4-fluorobencilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-

il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (56% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,13, 7,78, 7,66, 7,60, 7,33, 7,21, 7,09, 6,83, 4,50, 3,91-4,00, 3,73-3,80, 3,34-3,48, 3,05-3,22. MS (ES+) m/z 503 (M+1).

5 EJEMPLO 5.8

1-BUTIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar butilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (92% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,84, 7,74, 7,63, 7,56, 7,36, 7,08, 4,00-4,07, 3,88-3,94, 3,54-3,66, 3,42-3,46, 3,27-3,36, 1,51-1,57, 1,30-1,40, 0,89. MS (ES+) m/z 451 (M+1).

EJEMPLO 5.9

15 1-CICLOPENTIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ciclopentilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (91% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,02, 7,82, 7,75, 7,65, 7,58, 7,51, 7,34, 3,91-3,98, 3,67-3,80, 3,46-3,58, 3,36-3,44, 3,11-3,35, 1,80-1,88, 1,46-1,67, 1,30-1,40. MS (ES+) m/z 451 (M+1).

EJEMPLO 5.10

25 1-HEXIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar hexilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (50% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,83, 7,76, 7,69, 7,52, 7,44, 7,39, 3,87-4,00, 3,66, 3,50, 3,25-3,43, 1,53-1,67, 1,28-1,48, 0,84-0,98. MS (ES+) m/z 479 (M+1).

EJEMPLO 5.11

35 1-HEPTIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar heptilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, el compuesto del título was obtenido as polvo blanco (46% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,12, 7,82, 7,75, 7,65, 7,50-7,57, 7,35, 3,69-3,80, 3,45-3,60, 3,38-3,43,

3,28-3,34, 3,20-3,26, 3,06-3,17, 1,45, 1,15-1,28, 0,85.

EJEMPLO 5.12

1-(3,4-DICLOROBENCIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-
5 PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 3,4-diclorobencilisocianato en lugar de (2-isocianato-ciclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, el compuesto del título was obtenido as polvo blanco (44% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38, 8,30, 7,85, 7,77, 7,67, 7,59, 7,52-7,57, 7,39, 7,29, 4,38, 3,70-3,82, 3,50-3,62, 3,42-3,47, 3,34-3,38, 3,23-3,29, 3,15-3,20. MS (ES+) *m/z* 553 (M+1).

EJEMPLO 5.13

15 1-CICLOHEXIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ciclohexilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, el compuesto del título was obtenido as polvo blanco (34% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05, 7,82, 7,74, 7,65, 7,55, 7,52, 7,35, 3,69-3,79, 3,44-3,58, 3,35-3,42, 3,20-3,26, 3,11-3,18, 1,75-1,84, 1,58-1,67, 1,47-1,55, 1,10-1,35.

EJEMPLO 6

25 SÍNTESIS DE 2-FENOXI-N-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ACETAMIDA:

30 A una solución agitada del [4-(6-aminopiridazin-3-il)-piperazin-1-il]-(2-trifluorometilfenil)metanona (105 mg, 0,300 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó cloruro de fenoxiacetilo (56 mg, 0,32 mmol) seguido de la adición de trietilamina (0,15 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con HCl diluido, bicarbonato de sodio y una solución de salmuera; entonces se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se redisolvió en pequeñas cantidades de diclorometano y se purificó por cromatografía en columna. El
35 compuesto del título se aisló como un sólido blanco con un rendimiento del 34% (50 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,28, 8,38, 7,75, 7,64, 7,56, 7,35, 7,04, 4,65, 4,01, 3,68, 3,34.

EJEMPLO 6.1

(2-FENILCICLOPROPANECARBONIL){6-[4-(2-
TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}AMIDA DEL ÁCIDO 2-
FENILCICLOPROPANOCARBOXÍLICO Y {6-[4-(2-
5 TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}AMIDA DEL ÁCIDO 2-
FENILCICLOPROPANOCARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-fenilciclopropanocarbonilo en lugar de cloruro de fenoxiacetilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-
10 trifluorometilfenil)-metanona, de la reacción se obtuvieron ambos compuestos. La 2- (2-fenilciclopropanecarbonil){6-[4-(2trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido 2-fenilciclopropanocarboxílico se aisló por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc:hexano en una proporción de 40:60 y se obtuvo como un polvo blanco (20% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73, 7,62, 7,54, 7,34, 7,22, 7,16, 7,04, 6,84,
15 3,99, 3,82, 3,63, 3,28, 2,62, 2,31, 1,76, 1,38. MS (ES+) *m/z* 640,3 (M+1). La {6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido 2-fenilciclopropanocarboxílico se aisló por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc:hexano en una proporción de 50:50 y se obtuvo como un polvo blanco (16% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,36, 8,39, 7,76, 7,64, 7,57, 7,34, 7,18, 7,12,
20 3,92, 3,52, 3,37, 3,18, 2,64, 2,30, 1,34. MS (ES+) *m/z* 496,3 (M+1).

EJEMPLO 6.2

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}AMIDA DEL ÁCIDO HEXANOICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de hexanoilo en lugar de cloruro de fenoxiacetilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (30% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11,65, 8,62, 7,75, 7,65, 7,58, 7,46-7,53, 7,37, 4,08, 3,88, 3,52-3,78, 3,30-
30 3,40, 2,63, 1,72-1,79, 1,24-1,40, 0,90. MS (ES+) *m/z* 449,7 (M+1).

EJEMPLO 6.3

4-FLUORO-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL}BENZAMIDA

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 4-fluorobenzoilo en lugar de cloruro de fenoxiacetilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (62% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78-7,85, 7,77, 7,66, 7,52, 7,44, 7,25-7,35, 3,10-3,80.

EJEMPLO 7

SÍNTESIS DE {6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}CARBAMATO DE BUTILO

A una solución agitada de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona (100 mg, 0,285 mmol) en diclorometano (5 ml) se agregó cloroformiato de *n*-butilo (0,285 mmol) ante la presencia de trietilamina (0,313 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 24 h y entonces se apagó con agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua, NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄ y entonces se concentró al vacío para obtener el producto deseado como un sólido blanco (0,095 g, 74% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,10, 7,73, 7,63, 7,55, 7,36, 7,04, 4,19, 3,96-4,02, 3,89-3,95, 3,61-3,66, 3,52-3,56, 3,32, 1,64-1,70, 1,38-1,46, 0,95.

EJEMPLO 7.1

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}CARBAMATO DE PROPILO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloroformiato de propilo en lugar de cloroformiato de *n*-butilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (72% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,10, 7,73, 7,62, 7,55, 7,37, 7,04, 4,14, 3,96-4,02, 3,88-3,94, 3,61-3,66, 3,52-3,56, 3,32, 1,66-1,75, 0,98. MS (ES+) *m/z* 438 (M+1).

EJEMPLO 7.2

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}CARBAMATO DE ISOBUTILO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloroformiato de 2-metilpropilo en lugar de cloroformiato de *n*-butilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (47% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,09, 7,73, 7,65, 7,63, 7,55, 7,36, 7,04, 3,96, 3,95-4,02, 3,88-3,94, 3,61-3,65, 3,52-3,56, 3,32, 1,94-2,04, 0,96. MS (ES+) *m/z* 452 (M+1).

EJEMPLO 7.3

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}CARBAMATO DE ETILO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloroformiato de etilo en lugar de cloroformiato de *n*-butilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se

obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (35% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,30, 7,82-7,85, 7,76, 7,67, 7,52, 7,37, 4,15, 3,15-3,85, 1,10. MS (ES+) m/z 424 (M+1).

5 EJEMPLO 8

SÍNTESIS DE 1-(3-CICLOPROPILPROPIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Se agregó [4-(6-Aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona (200 mg, 0,57 mmol) lentamente a una solución helada de 1,1'-carbonildiimidazol (110 mg, 0,683 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml). La temperatura se subió entonces a la temperatura ambiente y la mezcla reaccionante se agitó por otras 4 horas. Se agregó entonces 3-ciclopropilpropilamina (48,5 mg, 0,569 mmol) a la mezcla reaccionante la que se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo nitrógeno. La mezcla reaccionante se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera, se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida (flash) en columna para obtener el producto como un sólido blanco (23 mg, 8,5% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,2, 7,68-7,83, 7,72, 7,65, 7,63, 7,55, 7,36, 7,04, 3,95-4,02, 3,83-3,95, 3,50-3,68, 3,40-3,50, 3,26-3,38, 1,60-1,72, 1,17-1,30, 0,71-0,80, 0,44-0,50, -0,06-0,013. MS (ES+) m/z 477 (M+1).

20

EJEMPLO 8.1

1-{6-[4-(2,6-DIFLUOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}-3-(3-METILBUTIL)ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 3-metilbutilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2,5-difluorofenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (27% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,75, 7,68, 7,32-7,43, 7,07, 6,89-7,00, 3,85-4,00, 3,25-3,75, 1,40-1,65, 0,89. MS (ES+) m/z 432,8 (M+1).

30

EJEMPLO 8.2

1-CICLOPROPILMETIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ciclopropilmetilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (50% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80-7,54, 7,37, 7,09, 4,07-3,18, 1,12-0,98, 0,52-0,46, 0,27-0,22. MS (ES+) m/z 449,9 (M+1).

EJEMPLO 8.3

1-(3,3-DIMETILBUTIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 3,3-dimetilbutilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (56% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04-7,54, 7,37, 7,09, 4,08-3,16, 1,52-1,44, 0,88. MS (ES+) *m/z* 479,3 (M+1).

10

EJEMPLO 8.4

1-(2-CICLOPROPILETIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-ciclopropiletilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (65% de rendimiento). p.f. >300° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73, 7,62, 7,55, 7,36, 7,07, 4,04-7,00, 3,94-3,89, 3,64-3,56, 3,47-3,45, 3,40-3,32, 1,46, 0,69-0,66, 0,47-0,38, 0,06-0,00. MS (ES+) *m/z* 463 (M+1).

20

EJEMPLO 8.5

1-(2-ISOPROPOXIETIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-isopropoxietilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (15% de rendimiento). p.f. >300° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69, 7,60-7,56, 7,51, 7,35, 3,98-3,92, 3,74-3,64, 3,45-3,44, 3,38-3,19, 3,09-2,97, 2,95-2,86, 2,84-2,77, 2,00-1,74, 1,77-1,74, 1,38. MS (ES+) *m/z* 470 (M+1).

30

EJEMPLO 8.6

1-(3-HIDROXI-4,4-DIMETILPENTIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 3-hidroxi-4,4-dimetilpentilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (32% de rendimiento). p.f. 218-221° C. MS (ES+) *m/z* 470 (M+1).

EJEMPLO 8.7

1-(2-CICLOPROPILETIL)-3-{6-[4-(2-FLUORO-6-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-
PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios
necesarios para utilizar 2-ciclopropiletilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para
reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-fluoro-6-trifluorometilfenil)-
metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (48% de rendimiento).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14, 7,58-7,54, 7,43, 7,38-7,34, 7,10-7,05, 4,01-3,94, 3,58-
3,32, 1,46, 0,72-0,67, 0,45-0,39, 0,08-0,02.

10

EJEMPLO 8.8

1-(2-CICLOPROPILETIL)-3-{6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-
PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios
necesarios para utilizar 2-ciclopropiletilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para
reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](5-fluoro-2-trifluorometilfenil)-
metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (30% de rendimiento).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30, 7,76-7,71, 7,23, 7,10-7,06, 4,00-3,97, 3,91-3,87, 3,65-
3,45, 3,88-3,40, 1,26-1,24, 0,74-0,68, 0,44-0,43, 0,05-0,04.

20

EJEMPLO 8.9

1-(2-CICLOPROPILETIL)-3-{6-[4-(2,6-DIFLUOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-
3-IL}ÚREA

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios
necesarios para utilizar 2-ciclopropiletilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para
reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2,6-difluorofenil)metanona, se
obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (14,1% de rendimiento). ¹H RMN
(400 MHz, CDCl₃) δ 9,16, 7,89, 7,62-7,52, 7,37, 7,26-7,21, 3,81-3,78, 3,58-3,52, 3,44-
3,37, 3,32-3,28, 3,24-3,18, 1,36, 0,70-0,65, 0,42-0,37, 0,07-0,03.

30

EJEMPLO 8.10

1-(3-CICLOPROPILPROPIL)-3-{6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-
PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios
necesarios para utilizar [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-
trifluorometilfenil)metanona en lugar de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](5-fluoro-2-
trifluorometilfenil)metanona para reaccionar con 3-ciclopropilpropilamina, se obtuvo el
compuesto del título como un polvo blanco (15% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz,
CDCl₃) δ 8,32-8,31, 7,76-7,73, 7,76-7,73, 7,25-7,22, 7,13-7,06, 4,14-3,98, 3,95-3,85, 3,68-
40 3,52, 3,40-3,32, 1,70-1,60, 1,28-1,21, 0,65-0,62, 0,40-0,36, 0,03-0,02.

89
~~000158~~

EJEMPLO 8.11.

1-(4-METILPENTIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 4-metilpentilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (0,039 g, 29% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,7-10,2, 7,85-7,77, 7,73, 7,65-7,5, 7,35, 7,1-7,07, 4,08-3,95, 3,94-3,83, 3,64-3,52, 3,48-3,38, 3,35-3,21, 1,6-1,45, 1,25-1,12, 0,83. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 167,5, 156,8, 155,8, 151,7, 134,4, 132,3, 129,4, 127,2, 126,8, 126,7, 125,4, 121,8, 121,3, 118,4, 46,4, 46,02, 45,8, 40,3, 36,1, 28,3, 27,8, 22,5. MS (ES+) m/z 479,4 (M+1).
- 10

15 EJEMPLO 9

SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,5-DICLOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

- Una mezcla de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico (0,255 mmol), ácido 2,5-diclorobenzoico (0,31 mmol), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (0,51 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,31 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente por 15 min. Se agregó entonces 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,31 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se diluyó entonces con EtOAc (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida (flash) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (102 mg, 89 % de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,07, 7,85, 7,32-7,40, 7,01, 4,01-4,08, 3,77-3,93, 3,35-3,55, 1,65-1,75, 1,52, 0,94. MS (ES+) m/z 450 (M+1).
- 20
- 25

30 EJEMPLO 9.1

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-METIL-2-TRIFLUOROMETILFURAN-3-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 5-metil-2-trifluorometilfuran-3-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (53% de rendimiento). p.f. 128-130° C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,08, 7,99, 7,01, 6,15, 3,89-3,94, 3,77-3,82, 3,52-3,60, 2,39, 1,52, 0,71-0,80, 0,45-0,49, 0,08-0,13. MS (ES+) m/z 452 (M+1).
- 35

000157
90

EJEMPLO 9.2

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-CLOROPIRIDIN-3-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-cloropiridin-3-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (44% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,50, 8,08, 7,99, 7,71, 7,37, 7,02, 4,05-4,13, 3,78-3,95, 3,34-3,60, 1,51, 0,71-0,80, 0,45-0,49, 0,08-0,12. MS (ES+) m/z 415 (M+1).

10

EJEMPLO 9.3

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-METIL-5-TRIFLUOROMETILOXAZOL-4-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-metil-5-trifluorometiloxazol-4-carboxílico ácido en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (58% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,98, 6,99, 3,75-3,95, 3,50-3,59, 2,55, 1,51, 0,71-0,80, 0,45-0,49, 0,06-0,12. MS (ES+) m/z 453 (M+1).

20

EJEMPLO 9.4

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,6-DICLOROPIRIDIN-3-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2,6-dicloropiridin-3-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (19% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,06, 7,97, 7,65, 7,37, 7,01, 3,70-4,10, 3,29-3,61, 1,52, 0,68-0,80, 0,42-0,49, 0,06-0,13. MS (ES+) m/z 449 (M+1).

30

EJEMPLO 9.5

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(1-BENCIL-5-TRIFLUOROMETIL-1H-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBONIL)-PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 1-bencil-5-trifluorometil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (32% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03, 7,81, 7,33-7,27, 6,86, 5,92, 5,39, 3,71, 3,47, 3,05, 2,63, 2,43, 1,65, 1,48, 0,92. MS (ES+) m/z 531,2 (M+1).

000158
91

EJEMPLO 9.6

METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(3-BENCIL-5-TRIFLUOROMETIL-3H-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO (3-

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 3-bencil-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (37% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04, 7,83, 7,36, 7,28, 6,99, 5,69, 3,94, 3,84, 3,70, 3,46, 1,75-1,61, 1,49, 0,91. MS (ES+) m/z 531,2 (M+1).

10

EJEMPLO 9.7

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-METIL-5-TRIFLUOROMETIL-2H-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (15% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05, 7,83, 7,00, 4,28, 3,97-3,67, 3,51-3,45, 1,75-1,68, 1,49, 0,92. MS (ES+) m/z 455,2 (M+1).

20

EJEMPLO 9.8

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-TRIFLUOROMETIL-3H-IMIDAZOL-4-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 5-trifluorometil-3H-imidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (48% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03, 7,86, 7,70, 6,99, 3,80, 3,46, 1,75-1,62, 1,48, 0,92. MS (ES+) m/z 440,2 (M+1).

30

EJEMPLO 9.9

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-METANOSULFONILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-metanosulfonilbenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (97% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11, 8,03, 7,85, 7,74-7,62, 7,38, 4,32-3,33, 3,27, 1,73-1,62, 1,52-1,46, 0,94. MS (ES+) m/z 484,3 (M+1).

EJEMPLO 9.10

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,2-DIMETILBUTIRIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2,2-dimetilbutírico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (46% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 8,01, 6,98, 3,86-3,73, 3,57, 1,68, 1,52, 0,92, 0,80-0,72, 0,49-0,45, 0,14-0,08. MS (ES+) m/z 374,3 (M+1).

10

EJEMPLO 9.11

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,2-DIMETILPENTANOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2,2-dimetilpentanoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (61% de rendimiento). ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,96, 6,98, 3,85-3,72, 3,56, 1,64-1,45, 1,23, 0,96, 0,82-0,62, 0,49-0,45, 0,12-0,07. MS (ES+) m/z 388,2 (M+1).

20

EJEMPLO 9.12

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-METOXIBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 5-fluoro-2-metoxibenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (61% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03, 7,96, 7,10-6,98, 6,86-6,84, 4,03-3,37, 1,51, 0,80-0,72, 0,49-0,44, 0,15-0,10. MS (ES+) m/z 428,1 (M+1).

30

EJEMPLO 9.13

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-DIMETILAMINOBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-dimetilaminobenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (61% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04, 7,96, 7,36-7,25, 7,05-6,94, 4,17-3,40, 2,80, 1,51, 0,80-0,73, 0,47-0,42, 0,12-0,07.

000150

93

EJEMPLO 9.14

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-CLORO-5-DIMETILAMINO BENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-cloro-5-dimetilaminobenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (53% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04, 7,96, 7,39, 6,94, 6,66, 6,55, 4,14-3,32, 2,93, 1,52, 0,75-0,69, 0,48-0,42, 0,11-0,05. MS (ES+) m/z 457,4 (M+1).

10

EJEMPLO 9.15

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,5-DIMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2,5-dimetilbenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (56% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,96, 7,16-7,11, 7,03-6,97, 4,12-3,67, 2,23, 2,22, 1,52, 0,82-0,69, 0,48-0,42, 0,11-0,05. MS (ES+) m/z 408,3 (M+1).

20

EJEMPLO 9.16

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,5-DICLOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2,5-diclorobenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (56% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,96, 7,38-7,30, 6,97, 4,12-3,23, 1,50, 0,80-0,67, 0,51-0,38, 0,16-0,06. MS (ES+) m/z 448,2 (M+1).

30

EJEMPLO 9.17

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(1-METIL-1H-PIRROL-2-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (51,8% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,07, 8,01, 7,00, 6,75, 6,40, 6,12, 4,00-3,80, 3,58, 1,52, 0,76, 0,48, 0,10. MS (ES+) m/z 383 (M+1).

000161

94

EJEMPLO 9.18

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUOROBUT-2-ENOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4,4,4-trifluorobut-2-enoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (19,6% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,09, 8,00, 7,00, 6,81, 3,96-3,88, 3,78, 3,57, 1,53, 0,76, 0,48, 0,10. MS (ES+) m/z 398 (M+1).

10

EJEMPLO 9.19

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(1-HIDROXICICLOPROPANOCARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (53,4% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,07, 8,03, 7,01, 3,98-3,73, 3,58, 1,53, 1,16, 1,02, 0,76, 0,48, 0,10. MS (ES+) m/z 360 (M+1).

20

EJEMPLO 9.20

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-3-HIDROXI-3-TRIFLUOROMETILBUTIRIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-trifluorometilbutírico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (45,6% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,08, 8,03, 7,98, 7,00, 3,95-3,71, 3,56, 2,89, 1,55, 0,75, 0,48, 0,10. ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 168,5, 162,8, 159,8, 145,8, 127,3, 112,5, 45,5, 44,5, 44,1, 41,3, 39,7, 34,5, 27,2, 8,6, 4,2. MS (ES+) m/z 484 (M+1).

30

EJEMPLO 9.21

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-3-HIDROXI-3-METILBUTIRIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutírico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (50,1% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07, 7,96, 6,98, 6,23, 4,05-3,52, 2,90, 2,47, 1,53-1,43, 0,76, 0,46, 0,09. MS (ES+) m/z 430 (M+1).

40

000162 95

EJEMPLO 9.22

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-(4-CICLOBUTANOCARBONILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4-ciclobutanocarboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (45,6% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03, 7,97, 6,97, 3,82-3,64, 3,57-3,49, 3,26, 2,43-2,27, 2,22-2,05 2,02-1,81, 1,50, 0,75, 0,46, 0,08. MS (ES+) m/z 358 (M+1).

10

EJEMPLO 9.23

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILCICLOPROPANOCARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-trifluorometilciclopropanocarboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (30,9% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03, 7,98, 7,00, 3,97-3,57, 2,20, 1,65, 1,50, 20 1,26, 0,75, 0,46, 0,09. MS (ES+) m/z 412 (M+1).

EJEMPLO 9.24

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-3-TRIFLUOROMETILBUT-2-ENOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4,4,4-trifluoro-3-trifluorometilbut-2-enoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (45,4% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,07, 7,97, 7,10, 7,01, 3,87-3,74, 3,58-3,50, 1,54-1,47, 30 0,78-0,68, 0,48-0,42, 0,10-0,05. ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 162,8, 161,1, 159,8, 145,8, 135,2, 135,1, 127,3, 124,5, 112,7, 45,5, 44,4, 44,3, 40,9, 39,7, 34,5, 8,6, 4,2. MS (ES+) m/z 466 (M+1).

EJEMPLO 9.25

35 CICLOBUTILMETILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-trifluorometilbenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la ciclobutilmetilamida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (45,0% de

40

000163 96

rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,04, 7,83, 7,72, 7,64-7,51, 7,32, 7,00, 4,10-4,01, 3,90-3,66, 3,49-3,27, 2,63-2,47, 2,11-1,67. ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 167,7, 162,9, 159,8, 145,4, 134,2, 132,4, 129,6, 127,4, 126,9, 126,8, 125,4, 121,8, 112,8, 46,4, 44,6, 41,2, 35,1, 25,7, 18,3. MS (ES+) m/z 448 (M+1).

5

EJEMPLO 9.26

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-{4-[2-(2-TRIFLUOROMETILFENIL)ACETIL]PIPERAZIN-1-IL}PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido (2-trifluorometilfenil)acético en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-piperazin-1-ylpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (78,7% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03, 7,97, 7,67-7,64, 7,53-7,48, 7,39-7,35, 6,96, 3,91, 3,87-3,67, 3,66-3,6, 3,58-3,51, 1,53-1,46, 0,78-0,64, 0,48-0,42, 0,10-0,06. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 168,8, 162,9, 159,9, 145,3, 133,2, 132,0, 131,5, 128,5, 128,2, 127,2, 127,0, 126,3, 126,2, 125,5, 112,3, 45,0, 44,7, 44,2, 41,2, 39,6, 37,13, 37,11, 34,4, 8,6, 4,2. MS (ES+) m/z 462,2 (M+1).

15

EJEMPLO 9.27

20 (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-CIANOBEZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-cianobenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (25,8% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,97, 7,76-7,72, 7,69-7,66, 7,58-7,55, 7,53-7,43, 6,99, 4,3-3,94, 3,88-3,85, 3,58-3,51, 1,49, 0,78-0,65, 0,48-0,37, 0,16-0,02. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166,5, 162,8, 159,9, 145,3, 139,3, 133,3, 133,04, 129,9, 127,6, 127,03, 116,8, 112,4, 109,9, 46,4, 44,7, 44,6, 41,6, 39,6, 34,4, 8,6, 4,1. MS (ES+) m/z 405,2 (M+1).

30

EJEMPLO 9.28

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4-TRIFLUOROMETILPIRIDIN-3-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4-trifluorometilpiridin-3-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (69% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,87, 8,69, 8,05, 7,82, 7,62, 7,00, 4,10-3,69, 3,51-3,44, 3,38-3,35, 1,75-1,61, 1,52-1,45, 0,90. MS (ES+) m/z 451,3 (M+1).

EJEMPLO 9.29

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-3-METILBUT-2-ENOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4,4,4-trifluoro-3-metilbut-2-enoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (62% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,83, 7,00, 6,55, 3,86-3,83, 3,80-3,73, 3,62-3,60, 3,48, 2,01, 1,75-1,62, 1,49, 0,92. MS (ES+) m/z 414,4 (M+1).

10

EJEMPLO 9.30

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(1-TRIFLUOROMETILCICLOPROPANOCARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 1-trifluorometilciclopropanocarboxílico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (72% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,83, 6,98, 3,90-3,80, 3,48, 1,66, 1,48, 1,39-1,35, 1,18-1,14, 0,92. MS (ES+) m/z 414,2 (M+1).

20

EJEMPLO 9.31

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(PIRIDIN-2-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido piridin-2-carboxílico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (70% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,60-8,58, 8,03, 7,98, 7,86-7,79, 7,73-7,71, 7,39-7,35, 6,98, 3,96-3,83, 3,54, 30 1,50, 0,78-0,69, 0,47-0,41, 0,08-0,05. MS (ES+) m/z 381,2 (M+1).

EJEMPLO 9.32

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILFURAN-3-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-trifluorometilfuran-3-carboxílico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (71% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04, 7,96, 7,56, 7,00, 6,54, 3,9-3,7, 3,6-3,5, 1,49, 0,79-0,66, 0,47-0,41, 0,09-40 0,04. ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 161,78, 160,01, 145,60, 145,05, 138,14, 137,57,

127,15, 121,74, 120,54, 112,54, 110,88, 46,33, 44,59, 41,43, 39,67, 34,52, 8,64, 4,23. MS (ES+) m/z 438,2 (M+1).

EJEMPLO 10

5 SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-TRIFLUOROMETIL-3H-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Se disolvió la (3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(3-bencil-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (0,4 g, 0,75 mmol) en 10 ml de MeOH con 3 gotas de ácido acético y se agregó 0,2 g de 10% Pd/C. La mezcla
10 reaccionante se mantuvo bajo una pressure normal de H₂ a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego de filtrar, la mezcla reaccionante se evaporó bajo presión reducida y el residuo se recrystalizó de 3 ml de EtOH para obtener 120 mg (36% de rendimiento) de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico como un polvo blanco. ¹H RMN (500 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8,18, 7,91, 7,32, 3,92-3,72, 3,45, 1,67, 1,52, 0,92.
15

EJEMPLO 11

SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENCIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

20 Una mezcla de (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico (0,255 mmol), cloruro de 2-trifluorometilbencilo (0,255 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,77 mmol) se agitó y calentó a 60° C durante toda la noche. Se diluyó entonces la mezcla reaccionante con EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 20 ml) y con salmuera (2 x 20 ml). La capa
25 orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida (flash) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 72 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,00, 7,86, 7,82, 7,65, 7,55, 7,37, 6,95, 3,74-3,79, 3,73, 3,46-3,52, 2,62, 1,65-1,76, 1,52, 0,94. MS (ES+) m/z 436 (M+1).

30

EJEMPLO 11.1

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENCIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico en lugar de (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico para reaccionar con cloruro de 2-trifluorometilbencilo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (32% de rendimiento). p.f. 106-108° C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,97-8,04, 7,83, 7,65, 7,55, 7,37, 6,96, 3,77, 3,73, 3,56, 2,63, 1,52, 0,71-0,80, 0,45-0,49,
40 0,08-0,13. MS (ES+) m/z 434 (M+1).

EJEMPLO 11.2

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENCIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (40% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,95-8,01, 7,57-7,68, 7,04, 6,95, 3,79, 3,71, 3,56, 2,64, 1,51, 0,68-0,82, 0,43-0,51, 0,06-0,13. MS (ES+) m/z 452 (M+1).

10

EJEMPLO 11.3

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENCIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (38% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,96-8,04, 7,81, 7,36, 7,20-7,29, 6,96, 3,76, 3,68, 3,56, 2,61, 1,51, 0,68-0,84, 0,43-0,51, 0,06-0,13. MS (ES+) m/z 452 (M+1).

20

EJEMPLO 11.4

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-CLORO-2-TRIFLUOROMETILBENCIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-cloro-2-trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (48% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,96-8,05, 7,87, 7,58, 7,34, 6,97, 3,80, 3,70, 3,56, 2,64, 1,53, 1,51, 0,70-0,83, 0,43-0,51, 0,07-0,13. MS (ES+) m/z 468 (M+1).

30

EJEMPLO 11.5

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-CLORO-4-FLUOROBENCIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-cloro-4-fluorobencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (26% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,92-8,03, 7,38-7,50, 7,06-7,14, 6,88-7,03, 3,68-3,78, 3,62, 3,46-3,58, 2,55-2,69, 1,42-1,54, 0,68-0,80, 0,40-0,49, 0,02-0,13. MS (ES+) m/z 418 (M+1).

40

EJEMPLO 11.6

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,5-DICLOROBENCIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2,5-diclorobencil en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencil para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (43% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,96-8,04, 7,53, 7,16-7,33, 6,96, 3,75-3,84, 3,64, 3,56, 2,62-2,70, 1,53, 1,51, 0,70-0,83, 0,43-0,51, 0,06-0,13. MS (ES+) m/z 434
10 (M+1).

EJEMPLO 11.7

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENCIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (34% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02, 7,82-7,92, 7,57-7,68, 7,00-7,09, 6,96,
20 3,79, 3,71, 3,50, 2,64, 1,64-1,78, 1,51, 0,94. MS (ES+) m/z 454 (M+1).

EJEMPLO 11.8

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,4-DICLOROBENCIL)-PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2,4-diclorobencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (75% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,95-8,02, 7,44, 7,38, 7,23, 6,93,
30 3,70-3,77, 3,60-3,63, 3,54, 2,60-2,65, 1,50, 0,74, 0,45, 0,08. MS (ES+) m/z 434 (M+1).

EJEMPLO 11.9

(3-CICLOPROPILPROPIl)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENCIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con la (3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (34% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,98, 7,88, 7,55-7,65, 7,2, 6,93, 3,68-
40 3,85, 3,50, 2,60, 1,70, 1,25, 0,65, 0,40, 0,09. MS (ES+) m/z 466 (M+1).

EJEMPLO 11.10

SÍNTESIS DE LA PENT-4-ENILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-(trifluorometil)bencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con la pent-4-enilamida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (17,3% de rendimiento). ^1H RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 7,99, 7,92, 7,77, 7,27, 7,11, 7,00, 5,91-5,78, 5,09-4,95, 4,08-3,65, 3,47-3,27, 2,18-2,11, 1,75-1,65. ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 166,1, 165,7, 162,9, 162,7, 160,2, 145,5, 138,0, 129,3, 129,6, 129,5, 116,7, 114,9, 114,8, 114,6, 10 112,4, 46,3, 44,4, 41,2, 38,7, 31,1, 28,9. MS (ES+) m/z 466,3 (M+1).

EJEMPLO 12

SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-AMINO BENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

15 Se hidrogenó la (3-metil-butil)amida del ácido 6-[4-(2-nitrobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (100 mg, 0,235 mmol) con 10 mg de Pd/C al 10% como catalizador a temperatura ambiente bajo 1 atm por 24 horas. La mezcla se filtró a través de una torta de celita. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida (flash) (con acetato de etilo) para obtener un sólido blanco (83% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,86, 7,19-7,23, 7,10-7,13, 6,99, 4,40, 3,74-3,88, 3,50, 1,65-1,75, 1,52, 0,94. MS (ES+) m/z 397 (M+1).

EJEMPLO 13

25 SÍNTESIS DE {6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}CARBAMATO DE 3,3-DIMETILBUTILO

A una solución de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometil-fenil)metanona (200 mg, 0,57 mmol) en 10 ml de dioxano se agregó cloroformiato de triclorometilo (112,7 mg, 0,57 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Luego de 30 30 minutos, se agregaron 3,3-dimetilbutan-1-ol (175,5 mg, 1,71 mmol) y trietilamina (57,6 mg, 0,57 mmol) y se subió la temperatura a 80° C. La mezcla se agitó por 3 h bajo N_2 y entonces se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), y se lavó con HCl 1 N (2 x 20 ml), NaHCO_3 saturado (2 x 20 ml) y finalmente con salmuera (2 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó 35 entonces por cromatografía en columna eluyendo con hexano: acetato de etilo (1:2). El producto se obtuvo como un sólido blanco (30 mg, 11% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,38, 7,89, 7,83, 7,77, 7,67, 7,54, 7,47, 4,14, 3,10-3,90, 1,55, 0,95.

EJEMPLO 13.1

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}CARBAMATO DE 2-CICLOPROPILETO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-ciclopropiletanol en lugar de 3,3-dimetilbutan-1-ol para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (8,3% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,11, 7,73, 7,65, 7,63, 7,55, 7,36, 7,04, 4,25, 3,95-4,02, 3,88-3,94, 3,61-3,65, 3,52-3,56, 3,32, 1,58, 0,71-0,80, 0,44-0,50, 0,05-0,013. MS (ES+) *m/z* 464
10 (M+1).

EJEMPLO 14

SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-2-METILBUTIRIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

15 Una mezcla de sal TFA de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico (100 mg, 0,25 mmol), ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico (47,8 mg, 0,31 mmol), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (77,8 mg, 0,51 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (41,4 mg, 0,31 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se agregó 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (47,6 mg, 0,31
20 mmol) a esta solución. La mezcla reaccionante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se diluyó entonces con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 20 ml) y finalmente con salmuera (2 x 20 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó entonces por cromatografía en columna elucionada con hexanos:acetato de etilo (1:2). El producto se
25 obtuvo como un sólido blanco escamoso (80 mg, 75% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07, 7,85, 7,01, 3,60-4,00, 3,50, 3,15, 2,80, 2,21, 1,70, 1,50, 1,25, 0,95. MS (ES+) *m/z* 416 (M+1).

EJEMPLO 14.1

30 (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-3-METILBUTIRIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4,4,4-trifluoro-3-metilbutírico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-
35 il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco escamoso (63% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07, 7,85, 7,00, 3,69-3,98, 3,67, 3,50, 3,00, 2,71, 2,35, 1,70, 1,50, 1,20, 0,95. MS (ES+) *m/z* 415 (M+1).

EJEMPLO 14.2

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUOROBUTIRIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4,4,4-trifluorobutírico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco escamoso (49% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07, 7,85, 7,00, 3,91, 3,82, 3,72, 3,67, 3,50, 2,50-2,67, 1,70, 1,50, 0,95. MS (ES+) m/z 402 (M+1).

10

EJEMPLO 14.3

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(6-CLOROPIRIDIN-2-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 6-cloropiridin-2-carboxílico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco escamoso (12% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,87, 7,82, 7,70, 7,43, 7,00, 3,80-4,00, 3,50, 1,70, 1,53, 0,95. MS (ES+) m/z 417 (M+1).

20

EJEMPLO 14.4

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-METILCICLOHEXANOCARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-metilciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (60% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,08, 8,00, 7,00, 3,50-4,00, 2,70, 2,05, 1,20-1,90, 0,90, 0,75, 0,45, 0,10. MS (ES+) m/z 400 (M+1).

30

EJEMPLO 14.5

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(3-METILCICLOHEXANOCARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 3-metilciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (27% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,06, 7,99, 6,99, 3,89, 3,79, 3,65-3,72, 3,56, 2,55, 1,20-1,86, 0,99, 0,92, 0,75, 0,47, 0,10. MS (ES+) m/z 400 (M+1).

EJEMPLO 14.6

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4-METILCICLOHEXANOCARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4-metilciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (43% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07, 7,09, 7,05, 3,89, 3,79, 3,64-3,70, 3,56, 2,40-2,60, 1,65-1,88, 1,50-1,62, 0,99, 0,91, 0,75, 0,48, 0,10. MS (ES+) m/z 400 (M+1).

EJEMPLO 14.7

2-{4-[6-(2-CICLOPROPILETILCARBAMOIL)PIRIDAZIN-3-IL]PIPERAZINE-1-CARBONIL}BENZOATO DE METILO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ftalato de monometilo en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (97% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02-8,06, 7,96, 7,88, 7,60, 7,48, 7,30, 6,98, 3,72-4,02, 3,54, 3,33, 1,49, 0,74, 0,45, 0,08. MS (ES+) m/z 438 (M+1).

EJEMPLO 14.8

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXI-2-METILPROPIONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropiónico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (55% de rendimiento). p.f. 181-183° C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07, 7,98, 7,01, 4,86, 3,92-3,81, 3,55, 1,74, 1,51, 0,81-0,68, 0,46, 0,09. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 167,2, 163,1, 160,0, 145,4, 127,1, 126,3, 122,5, 112,5, 76,8-75,6 (q, $J = 117$ Hz, $\text{C}-^{19}\text{F}$), 44,6, 39,7, 35,3, 20,5, 8,5, 4,8. MS (ES+) m/z 416 (M+1).

EJEMPLO 15

35 SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPIL-2-HIDROXIETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (58 mg, 0,24 mmol) en 10 ml de DMF se agregó 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,109 g), piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona (86,7 mg, 0,33 mmol) y Bu_4NI (4 mg, 0,01 mmol). La mezcla se calentó a 80° C durante toda la noche. Se agregó

000172
105

agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). El extracto orgánico se lavó con HCl diluido, seguido de solución de bicarbonato y salmuera, entonces se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano y se purificó por cromatografía en columna eluida con acetato de etilo para obtener el
5 producto como un sólido blanco (35,5 mg, 32% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24, 8,02, 7,73, 7,58, 7,34, 6,98, 4,04, 3,85, 3,52, 3,33, 3,10, 2,60-2,41, 0,95, 0,52, 0,32. MS (ES+) *m/z* 464,3 (M+1).

EJEMPLO 15.1

10 4-METIL-2-({6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBONIL}AMINO)PENTANOATO DE METILO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-[(6-cloropiridazin-3-carbonil)amino]-4-metilpentanoato de metilo en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico
15 para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (36% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16, 8,04, 7,85, 7,66-7,53, 7,28, 7,00, 4,82-4,77, 4,14-3,68, 3,58-3,51, 1,83-1,60, 1,03-0,95.

EJEMPLO 15.2

20 CICLOPROPILMETILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la ciclopropilmetilamida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para
25 reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (31% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,16-7,88, 7,75, 7,68-7,46, 7,18, 7,00, 4,17-3,64, 3,21-3,12, 1,07-1,00, 0,61-0,44, 0,26-0,20.

EJEMPLO 15.3

30 [2-(4-METOXIFENIL)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(4-metoxifenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el
35 compuesto del título como un sólido blanco (12% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04, 7,93, 7,74, 7,63, 7,56, 7,36, 7,12, 6,92, 6,81, 4,08-3,46, 3,33, 2,87.

EJEMPLO 15.4

(3-FENILPROPIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-fenilpropil)amida del 6 ácido -cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (15% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,93, 7,74, 7,63, 7,56, 7,39, 7,29-7,13, 6,92, 4,12-3,29, 2,68, 2,02-1,83.

10

EJEMPLO 15.5

[2-(4-CLOROFENOXI)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(4-clorofenoxi)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloro-piridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (13% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27, 8,05, 7,74, 7,64, 7,57, 7,37, 7,25-7,20, 7,00, 6,85-6,82, 4,02-3,32.

20

EJEMPLO 15.6

[2-(4-FLUOROFENOXI)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(4-fluorofenoxi)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (49% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,28, 8,05, 7,74, 7,63, 7,56, 7,35, 7,03-6,92, 6,87-6,81, 4,02-3,30.

30

EJEMPLO 15.7

[2-(2,4-DIFLUOROFENIL)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(2,4-difluorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (33% de rendimiento). p.f. 179-181° C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04, 7,91, 7,75, 7,61, 7,37, 7,30-6,89, 4,09-3,66, 3,38-3,32, 2,88. MS (ES+) m/z 520 (M+1).

40

EJEMPLO 15.8

(3,3-DIMETILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (17% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,83-7,72, 7,64, 7,57, 7,38, 6,98, 4,09-3,66, 3,50-3,45, 3,37-3,34, 1,57-1,52, 0,96. MS (ES+) m/z 464,6 (M+1).

EJEMPLO 15.9

(2-FENILCICLOPROPILMETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-fenilciclopropilmetil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (25% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09-8,03, 7,76, 7,64, 7,57, 7,36, 7,28-7,21, 7,17-7,12, 7,07-6,96, 4,09-3,32, 1,92-1,86, 1,47-1,38, 1,01-0,96. MS (ES+) m/z 510,4 (M+1).

EJEMPLO 15.10

25 (3-CICLOPROPILPROPILO)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (28% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04, 7,89, 7,73, 7,65, 7,58, 7,38, 6,99, 4,08-3,67, 3,54-3,46, 3,39-3,31, 1,77-1,66, 1,34-1,23, 0,72-0,62, 0,45-0,36, 0,06-0,04. MS (ES+) m/z 462,2 (M+1).

EJEMPLO 15.11

35 4-[6-(2-CICLOPROPILETILCARBAMOIL)PIRIDAZIN-3-IL]PIPERAZINE-1-CARBOXILATO DE T-BUTILO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo, se obtuvo el compuesto del título

como un sólido blanco (47% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04-7,95, 6,97, 3,62-3,54, 1,59-1,44, 1,34-1,23, 0,72-0,62, 0,45-0,36, 0,06-0,04. MS (ES+) m/z 376,3 (M+1).

5 EJEMPLO 15.12

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(TETRAHIDROFURAN-2-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(tetrahidrofuran-2-il)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (47% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12-7,88, 6,97, 4,64-4,60, 3,93-3,42, 2,56-2,35, 2,10-1,93, 1,52-1,38, 0,84-0,62, 0,50-0,38, 0,17-0,05. MS (ES+) m/z 374,3 (M+1).

15

EJEMPLO 15.13

[2-(3-FLUOROFENIL)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(3-fluorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (71% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,93, 7,74, 7,64-7,56, 7,37-7,35, 7,26-7,24, 7,01-6,90, 4,10-4,03, 3,89-3,70, 3,36-3,33, 2,92.

25

EJEMPLO 15.14

[2-(4-FLUOROFENIL)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(4-fluorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (59,8% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,92, 7,72-7,76, 7,66-7,54, 7,38-7,34, 7,20-7,14, 7,0-6,94, 4,10-4,02, 3,92-3,84, 3,80-3,68, 3,37-3,36, 2,90.

35

EJEMPLO 15.15

[2-(2-FLUOROFENIL)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(2-fluorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (70,7% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04, 7,95, 7,75-7,72, 7,63, 7,55, 7,36, 7,22-7,15, 7,05-6,97, 4,07-4,02, 3,89-3,83, 3,79-3,67, 3,35-3,32, 2,96.

EJEMPLO 15.16

15 [2-(4-CLOROFENIL)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

- 20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(4-clorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo claro (46,5% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,10, 7,95, 7,75, 7,65, 7,58, 7,35, 7,25, 7,15, 7,00, 4,10, 3,95-3,66, 3,38, 2,90.

EJEMPLO 15.17

25 [2-(3-CLOROFENIL)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

- 30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(3-clorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo claro (59,6% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,05, 7,94, 7,75, 7,64, 7,57, 7,37, 7,26, 7,24-7,19, 7,12, 7,00, 4,10, 3,95-3,66, 3,38, 2,90.

EJEMPLO 15.18

35 (2-FENILPROPIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

- 40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-fenilpropil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del

título como un polvo blanco (63,2% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,97, 7,80, 7,68, 7,57, 7,50, 7,30, 7,24, 7,20-7,12, 6,92, 3,98, 3,80, 3,74-3,60, 3,53, 3,28, 3,00, 1,28.

5 EJEMPLO 15.19

(2-BIFENIL-4-IL-ETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-bifenil-4-il-etil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (63,2% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,07, 7,98, 7,76, 7,64, 7,60-7,52, 7,44, 7,38-7,30, 7,00, 4,06, 3,88, 3,82-3,68, 3,36, 2,98.

15 EJEMPLO 15.20

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (63,2% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,98, 7,75, 7,64, 7,57, 7,37, 7,00, 4,06, 3,89, 3,82-3,64, 3,49, 3,36, 1,70, 1,50, 0,95.

25 EJEMPLO 15.21

(4-HIDROXIBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (4-hidroxibutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (30% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,98, 7,75, 7,63, 7,57, 7,37, 6,99, 4,06, 3,88, 3,82-3,67, 3,52, 3,36, 1,70.

35 EJEMPLO 15.22

(2-HIDROXI-2-FENILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO (R)-6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-hidroxi-2-feniletal)amida del ácido (R)-6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-

carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (64,5% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,28, 8,05, 7,76, 7,64, 7,58, 7,44-7,32, 7,29, 7,00, 4,96, 4,08, 3,92-3,68, 3,61, 3,36.

5

EJEMPLO 15.23

(2-HIDROXI-2-FENILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO (S)-6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-hidroxi-2-feniletíl)amida del ácido (S)-6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (64,5% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,28, 8,05, 7,76, 7,64, 7,58, 7,44-7,32, 7,29, 7,00, 4,96, 4,08, 3,92-3,68, 3,61,
15 3,36. MS (ES+) m/z 500 (M+1).

EJEMPLO 15.24

4-({6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBONIL}AMINO)BUTIRATO DE ETILO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-[(6-cloropiridazin-3-carbonil)amino]butirato de etilo en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (37,8% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,96, 7,75,
25 7,65, 7,57, 7,37, 7,00, 4,16-4,04, 3,92-3,70, 3,56, 3,36, 2,40, 1,25. MS (ES+) m/z 494 (M+1).

EJEMPLO 15.25

30 (3-HIDROXI-4,4-DIMETILPENTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el
35 compuesto del título como un polvo blanco (39% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,18, 8,05, 7,74, 7,63, 7,56, 7,36, 6,99, 4,05, 3,92-3,67, 3,45-3,32, 3,26, 1,76, 1,55, 0,88. MS (ES+) m/z 494 (M+1).

EJEMPLO 15.26

(3-HIDROXI-3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-hidroxi-3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (46,4% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,30, 8,05, 7,75, 7,65, 7,57, 7,37, 6,98, 4,06, 3,88, 3,81-3,69, 3,64, 3,40-3,32, 10 1,80, 1,64, 1,30. MS (ES+) m/z 466 (M+1).

EJEMPLO 15.27

(2-ETOXIETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-etoxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (24,8% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,18, 20 8,07, 7,76, 7,65, 7,58, 7,38, 7,00, 4,07, 3,90, 3,83-3,65, 3,60, 3,52, 3,36, 1,20. MS (ES+) m/z 452 (M+1).

EJEMPLO 15.28

25 PENTILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la pentilamida del 6 ácido -cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (94% de rendimiento). p.f. 123-125° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03, 7,85, 7,62, 7,54, 7,35, 6,97, 4,06-3,99, 3,91-3,69, 3,44, 3,33, 1,62-1,55, 1,37-1,33, 0,95-0,81. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167,6, 162,9, 160,0, 145,5, 132,4, 129,5, 127,2, 127,1, 126,9-127,8, 112,5, 77,2, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3, 39,4, 29,3, 29,1, 22,4, 14,0. MS (ES+) m/z 450,2 (M+1), 472,2 (M+Na).

35

EJEMPLO 15.29

(2-HIDROXI-3,3-DIMETILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-

carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón (75% de rendimiento). p.f. 236-240° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,90, 7,83-7,79, 7,75-7,73, 7,69-7,65, 7,54-7,52, 7,30, 4,29, 3,91-3,73, 3,43-3,32, 3,20-3,11, 2,81, 2,77, 0,95. MS (ES+) *m/z* 480 (M+1).

EJEMPLO 15.30

(2-HIDROXI-3,3-DIMETILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(5-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón (51% de rendimiento). p.f. 186-189° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20, 8,04, 7,75, 7,22, 7,07, 6,98, 4,06-3,98, 3,91-3,71, 3,47-3,23, 2,45, 0,96. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166,3, 164,1, 160,1, 160,0, 130,1, 127,2, 116,9, 116,6, 115,0, 114,7, 112,4, 79,4, 46,4, 44,5, 44,3, 41,9, 41,3, 34,4, 25,7. MS (ES+) *m/z* 498 (M+1).

20 EJEMPLO 15.31

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-METILCICLOPROPANOCARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-metilciclopropil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (88% de rendimiento). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,1, 163,5, 159,5, 144,9, 131,3, 126,4, 115,1, 49,7, 45,2, 39,5, 37,5, 37,2, 35,3, 34,6, 29,9, 28,5, 26,5, 23,4, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 360 (M+3).

30

EJEMPLO 15.32

PENTILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la pentilamida del 6 ácido -cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(5-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (31% de rendimiento). p.f. 162-164° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05, 7,87, 7,24, 7,07, 6,99, 4,08-3,99, 3,90-3,66, 3,45, 3,35, 1,65-1,55, 1,37-1,30. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166,1, 162,9, 160,0, 145,7, 129,7, 127,2, 116,9, 116,6,

40

115,0, 114,7, 112,6, 77,2, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3, 39,4, 29,3, 29,1, 22,4, 14,0.

EJEMPLO 15.33

5 (4-METILPENTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (4-metilpentil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (36% de rendimiento). p.f.43-45° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71, 7,66-7,52, 7,34, 6,96, 4,06-3,98, 3,87-3,68, 3,63, 3,53, 3,19, 3,25, 3,09, 1,65-1,58, 1,36-1,33, 1,26-1,12, 0,85. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167,6, 166,9, 166,2, 159,0, 158,9, 149,5, 149,4, 134,4, 132,4, 129,5, 129,2, 127,2, 126,9, 126,8, 112,6, 112,5, 51,4, 48,8, 46,4, 44,7, 44,4, 41,3, 37,8, 34,8, 34,0, 29,7, 29,0, 28,7, 27,1, 26,7, 22,5, 22,3, 15 14,0, 13,9. MS (ES+) *m/z* 464,2 (M+1), 486,2 (M+Na).

EJEMPLO 15.34

20 (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(5-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (28,3% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05, 7,86, 7,78-7,75, 7,28-7,22, 7,12-7,08, 7,02, 4,08-4,01, 3,91-3,86, 3,82-3,68, 3,55-3,46, 3,38, 1,73-1,65, 1,56-1,48, 0,94.

EJEMPLO 15.35

30 (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(4-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (63,8% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08, 7,85, 7,48-7,46, 7,41-7,32, 7,02, 4,08-4,05, 3,95-3,88, 3,80-3,68, 3,52-3,45, 3,35, 1,73-1,68, 1,51, 0,94.

EJEMPLO 15.36

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-FLUORO-6-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(6-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (16,8% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06, 7,85, 7,57-7,55, 7,39-7,36, 7,01, 4,04-3,94, 3,86-3,79, 3,49, 3,44-3,36, 10 1,73-1,68, 1,52, 0,94.

EJEMPLO 15.37

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,6-DIFLUOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-metilbutil)amida del 6- ácido cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2,6-difluorofenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (42,2% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07, 7,85, 20 7,44-7,38, 7,03-6,97, 4,0-3,99, 3,86-3,83, 3,52-3,48, 1,73-1,67, 1,51, 0,94.

EJEMPLO 15.38

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,2,3,3-TETRAMETILCICLOPROPANOCARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (35% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07, 8,01, 7,01, 3,91-3,89, 3,81-3,65, 3,57, 1,21, 1,19, 0,79-0,72, 0,49-0,46, 0,11-0,10. MS (ES+) *m/z* 400 (M+1).

EJEMPLO 15.39

35 (2-METILCICLOPROPILMETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-metilciclopropilmetil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el

compuesto del título como un sólido blanco (26% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,06, 7,96, 7,75, 7,65, 7,58, 7,38, 7,01, 4,04-4,10, 3,86-3,93, 3,69-3,83, 3,25-3,42, 1,12, 1,05, 0,71-0,80, 0,64-0,72, 0,39-0,45, 0,25-0,30. MS (ES+) m/z 448 (M+1).

5 EJEMPLO 15.40

4-[6-(3-METILBUTILCARBAMOIL)PIRIDAZIN-3-IL]PIPERAZINE-1-CARBOXILATO DE T-BUTILO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (83% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,03, 7,86, 6,97, 3,75, 3,56-3,63, 3,49, 1,65-1,76, 1,52, 0,94. MS (ES+) m/z 378 (M+1).

15 EJEMPLO 15.41

(2-CICLOBUTILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-ciclobutiletíl)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (47% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02, 7,74, 7,73, 7,57, 7,35, 6,98, 4,03, 3,89-3,66, 3,40-3,31, 2,36, 2,09-2,00, 1,92-1,57. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 167,6, 134,3, 132,4, 129,5, 127,2, 127,0, 126,9, 126,8, 126,7, 25 125,5, 121,8, 112,6, 46,4, 44,6, 44,5, 41,3, 37,6, 36,5, 33,7, 28,3, 18,6. MS (ES+) m/z 462,3 (M+1).

EJEMPLO 15.42

30 HEXILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la hexilamida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometil-fenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (35% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02, 7,85, 7,72, 7,56, 7,34, 6,97, 4,00, 3,90-3,64, 3,48-3,28, 1,58, 1,29, 0,85. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 167,6, 162,9, 160,0, 145,5, 134,3, 132,8, 129,5, 127,6, 127,2, 126,9, 125,4, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3, 39,4, 31,5, 29,5, 26,6, 22,6, 14,0. MS (ES+) m/z (%) 464 (M+1).

000184

117

EJEMPLO 15.43

(3-CICLOBUTILPROPILO)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-ciclobutilpropil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (28% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03, 7,85, 7,73, 7,57, 7,34, 6,99, 4,05, 3,89-3,65, 3,45, 3,33, 2,27, 1,99, 1,76, 1,58-1,39. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 167,6, 162,8, 159,9, 145,4, 134,2, 132,4, 129,5, 127,2, 126,9, 126,7, 112,7, 46,4, 44,6, 44,5, 41,2, 39,4, 35,7, 34,1, 28,3, 27,2, 18,4. MS (ES+) m/z 475,9 (M+1).

EJEMPLO 15.44

15 HEPTILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la heptilamida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometil-fenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (41% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 7,85, 7,72, 7,58, 7,34, 6,98, 4,03, 3,94-3,64, 3,47-3,28, 1,58, 1,32-1,25, 0,84. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 167,6, 162,9, 160,0, 145,5, 134,3, 132,4, 129,5, 126,9, 126,3, 125,4, 121,8, 112,6, 46,4, 44,5, 41,3, 39,4, 31,7, 29,6, 29,0, 26,9, 22,6, 14,1. MS (ES+) m/z 478,2 (M+1).

25

EJEMPLO 15.45

(4-CICLOPROPILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (4-ciclopropilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (3-ciclobutilpropil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometil-fenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (21% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03, 7,86, 7,72, 7,58, 7,34, 6,98, 4,05, 3,89-3,62, 3,48-3,31, 1,64-1,41, 1,20, 0,60, 0,39-0,30, - 0,04. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 167,6, 162,9, 160,0, 145,4, 134,3, 132,4, 129,5, 127,2, 126,9, 126,7, 125,4, 121,8, 112,6, 46,4, 44,6, 44,4, 41,2, 39,5, 34,4, 29,4, 27,0, 10,7, 4,4. MS (ES+) m/z 476,1 (M+1).

35

EJEMPLO 16

SÍNTESIS DEL ÁCIDO 4-METIL-2-({6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBONIL}AMINO)PENTANOICO

Se agregó monohidruro de hidróxido de litio (25 mg, 0,595 mmol) a una solución de 4-metil-2-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}-amino)pentanoato de metilo (130 mg, 0,256 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (1,5 ml) y la mezcla reaccionante se agitó a temperatura ambiente por 3 horas; se separó el THF por evaporación y el pH del residuo se ajustó a aproximadamente 6 con citric ácido al 5%. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener ácido 4-metil-2-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)pentanoico (94 mg, 74%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,17, 8,02, 7,78, 7,66-7,53, 7,38, 6,99, 6,72, 4,88-4,73, 4,25-3,60, 3,44-3,21, 1,79-1,06, 1,33-1,19, 1,03, 0,99.

EJEMPLO 17

SÍNTESIS DE CLORHIDRATO DE (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-{4-[1-(2-TRIFLUOROMETILFENIL)ETIL]PIPERAZIN-1-IL}-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Se agregó isopropóxido de titanio (0,6 ml, 2,0 mmol) a una solución de la 2-(ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico (282 mg, 1,02 mmol) y 2-(trifluorometil)acetofenona (0,23 ml, 1,53 mmol) en THF (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Se agregó cianoborohidruro de sodio (130 mg, 1,96 mmol) y se continuó agitando por otras 13 horas. Se agregó hidróxido de sodio acuoso (2,0 ml, 1,0 M). Luego de agitar por 5 minutos a temperatura ambiente, la mezcla reaccionante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y entonces se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. Una purificación via cromatografía rápida (flash) produjo la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-{4-[1-(2-trifluorometilfenil)etil]piperazin-1-il}-piridazin-3-carboxílico (126 mg). Este producto se disolvió en CH_2Cl_2 (2 ml) y se agregó entonces HCl en éter (7 M, 0,2 ml, 1,4 mmol). Esta mezcla se mantuvo a temperatura ambiente por 2 horas. Se recogió el precipitado de color blanco por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (104 mg, 21% de rendimiento). p.f. 158-163° C. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,10, 8,81, 8,67, 7,90-7,81, 7,64, 7,40, 4,70-2,85, 1,69, 1,38, 0,72-0,58, 0,40-0,32, 0,023-0,02. MS (ES+) m/z 374,3 (M+1-HCl).

EJEMPLO 18

SÍNTESIS DE LA (2-OXO-2-FENILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de la (2-hidroxi-2-feniletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (0,517 g, 1,03 mmol) en diclorometano (10 ml), se agregó de una vez 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-

3(1H)-ona (0,53 g) agitando en un baño de agua fría. Luego de agitar en un baño de agua fría por 15 minutos y luego a temperatura ambiente por 2 horas, la mezcla reaccionante se diluyó con dietiléter (20 ml). Se vertió entonces la mezcla en tiosulfato de sodio (1,176 g, 7,44 mmol) en una solución acuosa saturada de biocarbonato de sodio (29 ml). La
5 mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (2×15 ml) y agua (2×15 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron entonces con acetato de etilo (2×80 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron; el solvente se separó entonces al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, mediante eluciones en
10 secuencia con hexano:acetato de etilo (1:1), hexano:acetato de etilo (1:2) y acetato de etilo puro. El producto se obtuvo como un polvo blanco (0,261 g, 51% de rendimiento). p.f. 196-198° C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,72, 7,97-8,06, 7,74, 7,47-7,66, 7,36, 6,99, 4,96, 4,02-4,11, 3,70-3,92, 3,27-3,42. ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 193,4, 167,7, 163,4, 160,0, 145,1, 134,6, 134,2, 134,0, 132,4, 129,6, 128,9, 128,0, 127,2, 126,9, 126,8, 112,3, 46,4,
15 44,7, 44,4, 41,3. MS (ES+) m/z 498 (M+1).

EJEMPLO 19

SÍNTESIS DE ACETATO DE 1-FENIL-2-((6-[4-(2-TRIFLUOROMETIL-BENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBONIL)AMINO)ETILO

20 A una solución de (2-hidroxi-2-feniletil)amida de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (50 mg, 0,1 mmol) en cloroformo (2 ml), se agregaron anhídrido acético (0,25 ml), trietilamina (0,25 ml) y 4-dimetilaminopiridina (18 mg). Luego de agitar a temperatura ambiente por 6 horas, la mezcla reaccionante se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (3×10 ml)
25 y se secó sobre Na_2SO_4 . El producto crudo obtenido después de separar el el solvente se purificó por cromatografía en columna eluyendo en secuencia con hexano:acetato de etilo en proporciones 1:1 y 1:2 para obtener un polvo blanco (49,6 mg, 91,5% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,10, 8,04, 7,75, 7,65, 7,57, 7,40-7,28, 7,00, 5,92, 4,07, 3,98, 3,90, 3,82-3,68, 3,36, 2,10. MS (ES+) m/z 508 (M+1).

30

EJEMPLO 19.1

ACETATO DE 1,1-DIMETIL-3-((6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBONIL)AMINO)PROPILO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-hidroxi-3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-hidroxi-2-feniletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico para reaccionar con anhídrido acético, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (80% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,05, 8,01, 7,75, 7,65, 7,57,
40 7,37, 6,99, 4,06, 3,88, 3,81-3,67, 3,58, 3,36, 2,06, 2,01, 1,52. MS (ES+) m/z 508 (M+1).

EJEMPLO 20

SÍNTESIS DE LA (2-METOXI-3,3-DIMETILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de la (2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (81,6 mg, 0,17 mmol) en THF (1,0 ml) se agregó hidruro de sodio (5,0 mg, 0,19 mmol) seguido de yoduro de metilo (15 ml, 0,26 mmol). La mezcla reaccionante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas y se separó entonces el solvente. El material gomoso se diluyó con diclorometano (5 ml), se lavó con agua (2 x 2 ml), se secó sobre MgSO_4 y se separó el sólido por filtración. Luego de que se concentró el solvente a sequedad, se trató el material crudo en una columna cromatográfica eluyendo secuencialmente con acetato de etilo:hexano (1:1) y acetato de etilo para obtener 25,3 mg (30%) del producto como un sólido. p.f. 65-68° C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,73-7,69, 7,62, 7,53, 7,33, 6,98-6,93, 4,18-3,59, 3,48, 3,41, 3,37-3,26, 3,18, 3,03-2,98, 1,76, 0,98, 0,75. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 167,6, 166,4, 158,9, 149,8, 149,3, 134,3, 132,4, 129,5, 129,4, 129,3, 129,1, 127,2, 126,9-126,7, 112,7, 88,1, 61,7, 61,4, 52,7, 52,0, 46,4, 44,7, 44,6, 44,5, 44,4, 41,3, 41,2, 40,5, 35,8, 35,3, 35,0, 26,0, 25,9, 25,7. MS (ES+) m/z 508 (M+1).

EJEMPLO 21

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[3,5-DIMETIL-4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridazin-3-carboxílico (0,40 g, 1,33 mmol) en diclorometano (15 ml) se agregó diisopropiletilamina (0,34 g, 0,46 ml, 2,66 mmol) seguido de cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo (0,31 g, 0,22 ml, 1,46 mmol) a temperatura ambiente. La solución reaccionante se agitó por 16 horas y se vertió en agua fría (10 ml). La capa orgánica se extrajo con diclorometano (50 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (2 x 10 ml) y se secó sobre MgSO_4 . Luego de filtrar, el filtrado se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo (100%) para obtener 0,18 g de un sólido incoloro (28% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03-7,91, 7,70, 7,63-7,49, 7,32, 6,99-6,95, 5,00, 4,39-4,22, 3,64, 3,55-3,47, 3,39-3,17, 1,51-1,38, 1,24-1,14, 0,76-0,67, 0,42, 0,05. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 168,0, 163,0, 160,9, 144,9, 132,3, 131,9, 129,4, 129,3, 127,2, 127,0, 126,8, 111,5, 50,4, 49,1, 48,7, 48,5, 48,2, 45,5, 45,3, 39,6, 34,6, 20,2, 19,5, 8,6, 4,2.

35

EJEMPLO 22

SÍNTESIS DE LA PENTILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[2,5-DIMETIL-4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una mezcla de pentilamida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (304 mg, 1,00 mmol) en 2-propanol (12 ml) se agregó 2,5-dimetilpiperazina (1,37 g, 12,0 mmol). La

40

~~000188~~ 121

mezcla reaccionante se mantuvo bajo reflujo por 2 days. Se agregaron otros 0,25 g de 2,5-dimetilpiperazine y 1,0 ml de trietilamina a la mezcla reaccionante y se continuó calentando por otras 24 horas. La mezcla reaccionante se enfrió entonces a temperatura ambiente y se separó el solvente en un evaporador rotatorio. A la solución del material
5 crudo en diclorometano (20 ml) se agregó una solución de cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo (0,63 g, 3,00 mmol) en diclorometano (20 ml) y la mezcla reaccionante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La capa orgánica se diluyó con diclorometano (50 ml) y entonces se lavó con HCl al 10% y se secó sobre MgSO₄. Luego de filtrar, se concentró el filtrado al vacío. El material crudo se purificó mediante
10 cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo (100%) para obtener 300 mg (31% de rendimiento) del producto como un sólido incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,74-7,43, 7,36-7,24, 5,17-5,04, 4,91-4,79, 4,52, 4,52, 3,68-3,57, 3,54-3,44, 3,39-3,11, 2,93, 2,85-2,71, 1,36-1,31, 1,27-1,15, 1,23-1,05.

15 EJEMPLO 23

SÍNTESIS DEL ÁCIDO 2-{4-[6-(2-CICLOPROPILETILCARBAMOIL)PIRIDAZIN-3-IL]PIPERAZIN-1-CARBONIL}BENZOICO

Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (0,066 g, 1,57 mmol) a una solución de 2-{4-[6-(2-ciclopropiletilcarbamoil)piridazin-3-il]piperazin-1-carbonil}benzoato de metilo
20 (0,230 g) en tetrahidrofurano(10 ml) y agua (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se separó el THF al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se neutralizó mediante la adición de una solución de HCl al 5%, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se recrystalizó de diclorometano y hexanos para obtener 0,107 g del compuesto del título (42% de
25 rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,67, 9,07-7,87, 7,54, 7,41, 7,26-7,24, 6,95, 4,12-3,27, 1,55-1,40, 0,77-0,64, 0,50-0,34, 0,13-0,01; ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170,7, 168,2, 163,2, 159,9, 145,0, 137,7, 133,1, 131,2, 129,2, 127,9, 127,2, 126,6, 112,6, 46,2, 44,1, 41,4, 39,7, 34,4, 8,6, 4,2; MS (ES+) *m/z* 424,2 (M+1).

30 EJEMPLO 24

SÍNTESIS DE LA 2,2-(DIMETILCICLOPROPILMETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (1,00 mmol) en diclorometano (20 ml) se agregó diisopropiletilamina (0,8 ml,
35 4,60 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,203 g, 1,50 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (0,384 mg, 2,00 mmol). La mezcla resultante se agitó por 15 min, se agregó entonces 2,2-(dimetilciclopropil)metilamina (0,149 mg, 1,5 mmol). Se siguió agitando durante otras 24 h. La mezcla reaccionante se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó entonces
40 sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. Una purificación mediante cromatografía rápida

000189
122

(flash) sobre gel de sílice (acetato de etilo) y recristalización desde acetato de etilo y hexanos produjo el compuesto del título (0,089 g, 19%). p.f. 132-134° C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,06-8,02, 1,90-7,80, 7,75, 7,64-7,52, 7,34, 6,98, 4,05-3,33, 1,11, 1,04, 0,89-0,79, 0,50-0,46, 0,16-0,13; ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 167,6, 162,7, 159,9, 145,4, 134,2, 132,3, 129,5, 127,2, 126,8, 125,4, 121,8, 112,5, 46,3, 44,6, 44,4, 40,5, 27,1, 23,5, 19,9, 18,7, 15,9; MS (ES+) m/z 462 (M+1).

EJEMPLO 24.1

(2-TIOFEN-2-IL-ETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 24, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-tiofen-2-il-etilamina en lugar de 2,2-(dimetilciclopropil)metilamina para reaccionar con ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (40% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01, 7,73, 7,58, 7,34, 7,12, 6,98, 6,90, 6,84, 4,03, 3,89-3,55, 3,33, 3,12. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 167,6, 163,1, 160,0, 145,2, 141,1, 134,2, 132,4, 129,5, 127,2, 127,0, 126,9, 125,3, 123,9, 121,8, 112,5, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3, 40,9, 30,9. MS (ES+) m/z 490,0 (M+1).

EJEMPLO 24.2

(6-CLOROPIRIDAZIN-3-IL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 24, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 3-amino-6-cloropiridazina en lugar de 2,2-(dimetilciclopropil)metilamina para reaccionar con ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (8% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,75, 8,62, 8,06, 7,75-7,50, 7,36, 7,03, 4,12-3,76, 3,36. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 167,7, 162,2, 160,1, 154,0, 152,3, 143,8, 134,1, 132,4, 129,7, 129,6, 127,3, 127,2, 126,94, 126,88, 126,7, 120,7, 112,2, 46,3, 44,6, 44,3, 41,3. MS (ES+) m/z 492,1 (M + 1).

EJEMPLO 25

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPIL-2-OXOETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Se agregó periodinano de Dess-Martin (0,55 g, 1,3 mmol) a una solución de (2-ciclopropil-2-hidroxi)etil)amida del ácido (6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (0,50 g, 1,07 ácido mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 h, entonces se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con solución $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10%, NaHCO_3 saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por

123
000190

cromatografía rápida (flash) y se recrystalizó desde acetato de etilo-hexanos para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 87% (0,43 g). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,45-8,41, 8,02, 7,72, 7,63-7,51, 7,34, 7,00, 4,48, 4,47-3,28, 2,00-1,94, 1,18-1,11, 1,10-0,82. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 204,4, 167,6, 163,1, 159,8, 144,9, 134,2, 132,3, 129,5, 129,0, 127,5, 127,2, 126,9, 121,8, 118,1, 112,4, 49,5, 46,3, 44,6, 44,4, 41,2, 18,7, 11,4. MS (ES+) m/z 462,0 (M+1).

EJEMPLO 26

SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-SULFAMOILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución helada de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-metanosulfonilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (0,078 g, 0,17 mmol) en 5 ml de THF se agregó cloruro de metilmagnesio (0,071 ml, 0,212 mmol). La mezcla resultante se agitó por 15 minutos a 0°C y luego 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante se enfrió nuevamente a 0°C y se agregó entonces tributilborano (0,255 ml, 0,255 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y entonces se calentó a reflujo por 18 h. Luego de que la mezcla se enfrió a 0°C , se agregaron acetato de sodio, agua e hidroxilamina del ácido o- sulfónico (0,067 g). La mezcla se agitó por 3 h y entonces se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sodio saturado y salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (flash) en columna utilizando metanol al 20% en acetato de etilo para obtener el producto del título (0,033 g, 42% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,58, 7,98, 7,81, 7,75-7,68, 7,64-7,58, 7,43, 7,19, 4,03-3,88, 3,78-3,59, 3,21-3,20, 3,152-3,147, 1,65-1,50, 1,46-1,35, 0,85. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170,1, 165,5, 161,7, 146,3, 139,1, 137,3, 135,5, 131,3, 130,9, 128,8, 127,9, 114,4, 45,6, 45,2, 44,96, 42,6, 39,5, 38,8, 27,1, 22,9. MS (ES+) m/z 460,1 (M+1).

EJEMPLO 27

SÍNTESIS DE LA (4-CLOROFENIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Se agregó 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (0,105 g, 0,60 mmol) a una solución enfriada (0°C) de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (0,190 g, 0,50 mmol) y metilmorfolina (0,07 ml, 0,63 mmol) en THF (10 ml). La mezcla reaccionante se agitó a 0°C por 15 min y a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó entonces 4-cloroanilina (0,0765 g, 0,60 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente por 20 h, la mezcla reaccionante se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. Una purificación mediante cromatografía rápida (flash) y recrystalización desde acetato de etilo/hexanos produjo el compuesto del título con un rendimiento del 67% (0,164 g). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,79, 8,08, 7,82-7,55, 7,36-7,28, 7,02, 4,10-4,00, 3,93-3,68, 3,35. ^{13}C RMN (75 MHz,

CDCl₃) δ 167,6, 160,7, 160,0, 144,8, 136,2, 134,2, 132,4, 129,5, 129,2, 129,1, 127,2, 126,9, 126,8, 126,7, 125,4, 121,8, 120,7, 112,6, 46,3, 44,5, 44,3, 41,2. MS (ES+) *m/z* 490,1 (M+1).

5 EJEMPLO 27.1

(5-CLOROPIRIDIN-2-IL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-amino-5-cloropiridina en lugar de 4-cloroanilina, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (36% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,32, 8,32, 8,27, 8,08, 7,83-7,47, 7,36, 7,02, 4,11-4,03, 3,92-3,71, 3,36. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167,6, 161,4, 160,0, 149,4, 146,9, 144,4, 137,8, 134,1, 132,4, 129,5, 127,2, 126,9, 126,8, 126,7, 125,4, 121,8, 114,5, 112,2, 46,3, 44,5, 44,3, 41,2. MS (ES+) *m/z* 491,0 (M+1).

15

EJEMPLO 27.2

(2,2-DIFLUORO-2-PIRIDIN-2-ILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2,2-difluoro-2-piridin-2-iletilamina en lugar de 4-cloroanilina, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (49%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,65, 8,27, 8,01, 7,81-7,46, 7,38-7,32, 6,96, 4,43-4,31, 4,12-3,64, 3,32. ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ 167,6, 163,3, 159,9, 153,4, 153,1, 149,4, 144,8, 137,2, 134,2, 132,3, 129,5, 127,4, 127,2, 126,9, 126,8, 126,7, 126,3, 125,4, 125,2, 121,95, 121,81, 120,6, 120,5, 25 118,7, 115,5, 112,4, 46,3, 44,5, 44,4, 43,4, 43,0, 42,6, 41,2; MS (ES+) *m/z* 521,2 (M+1).

EJEMPLO 27.3

(2,2-DIFLUORO-2-FENILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2,2-difluoro-2-feniletilamina en lugar de 4-cloroanilina, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (53%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,17, 8,00, 7,71, 7,64-7,50, 7,41-7,27, 6,97, 4,17-4,01, 3,89-3,66, 3,33. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167,6, 163,2, 159,9, 144,6, 134,6, 134,1, 132,3, 130,3, 129,5, 128,5, 127,3, 35 127,2, 126,8, 125,3, 121,8, 120,3, 117,1, 112,4, 46,3, 45,3, 44,5, 44,3; MS (ES+) *m/z* 520,2 (M+1).

125
~~100-92~~

EJEMPLO 27.4

[2-(3-FLUOROFENIL)-2-HIDROXIETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-amino-1-(3-fluorofenil)etanol en lugar de 4-cloroanilina, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (34%). p.f. 117-119 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,25, 8,98, 7,72, 7,64-7,52, 7,35-7,23, 7,14-7,10, 6,97-6,78, 4,93, 4,05-3,31, 3,31. ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ 167,6, 164,5, 164,3, 161,3, 159,9, 144,8, 144,6, 10 144,5, 134,1, 132,3, 130,0, 129,9, 129,5, 127,5, 127,2, 127,1, 126,9, 126,8, 126,7, 125,4, 121,8, 121,4, 114,7, 114,4, 113,0, 112,7, 112,4, 73,1, 47,5, 47,0, 46,3, 44,5, 44,3, 41,2; MS (ES+) m/z 518,3 (M+1).

EJEMPLO 28

- 15 SÍNTESIS DE LA PIRIDIN-2-ILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (0,400 g, 1,052 mmol) se agregó DMF (0,03 ml) y cloruro de tionilo (0,5 ml). La mezcla reaccionante se mantuvo a reflujo a 70° C por 17,5 h. La mezcla se evaporó y el 20 residuo se secó durante toda la noche. El residuo seco se disolvió en diclorometano (8 ml) como una solución stock del cloruro ácido para el paso siguiente de la reacción.

A una solución de 2-aminopiridina (0,038 g, 0,395 mmol) y trietilamina (0,1 ml) en diclorometano (2 ml) se agregó por goteo la anterior solución stock del cloruro ácido (0,1315 M, 2 ml, 0,263 mmol), a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante se agitó a 25 temperatura ambiente por 4 h y entonces se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 37% (0,044 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,30, 8,35, 8,09, 7,75-6,69, 7,65-7,52, 7,35, 7,09-6,96, 4,10-4,02, 3,92-3,71, 3,35. ¹³C 30 RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167,7, 161,5, 160,1, 151,1, 148,3, 144,8, 138,2, 134,2, 132,4, 129,6, 127,2, 126,9, 126,8, 125,5, 121,8, 119,9, 114,0, 112,2, 46,4, 44,6, 44,3, 41,3. MS (ES+) m/z 457,3 (M+1).

EJEMPLO 28.1

- 35 PIRIDAZIN-3-ILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar piridazin-3-ilamina en lugar de 2-aminopiridina para reaccionar con cloruro de 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-carbonilo, se obtuvo 40 el compuesto del título como un polvo blanco (17,3% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz,

CDCl₃) δ 10,81, 9,05, 8,70, 8,13, 7,87-7,57, 7,39, 6,95, 4,16-3,80, 3,40. ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 167,7, 162,3, 160,1, 148,6, 144,1, 132,4, 129,6, 128,1, 127,2, 126,9, 118,3, 112,1, 43,4, 44,6, 44,3, 41,3. MS (ES+) *m/z* 458,3 (M+1).

5 EJEMPLO 28.2

(2-PIRIDIN-2-ILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-piridin-2-iletilamina en lugar de 2-aminopiridina para reaccionar con cloruro de 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonilo, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (30%). p.f. 151-154 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,07, 8,78, 8,43, 7,99-7,61, 7,52, 7,34, 3,79-3,60, 3,35-3,14. MS (ES+) *m/z* 485,3 (M+1).

15 EJEMPLO 29

SÍNTESIS DE LA (BENZO[1,3]DIOXOL-5-IL-METIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

20 A, Una solución de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (0,300 g, 0,789 mmol) en diclorometano (12 ml) y THF (6 ml) se enfrió a 0° C. Se cargó *N*-metilmorfolina (0,806 g, 0,789 mmol), seguido de una adición por goteo de cloroformiato de isobutilo (0,109 g, 0,789 mmol). La mezcla se evaporó luego de agitar a 0° C durante 20 min y a temperatura ambiente durante 1,5 h. El residuo se disolvió en diclorometano (60 ml) y la solución se enfrió a 0° C. Agitando, se agregó agua (5 ml) a la solución. La mezcla se transfirió prontamente a un embudo de separación de 100 ml. 25 Luego de separarla rápidamente del agua, la capa orgánica se evaporó a 10° C. Se disolvió entonces el residuo seco en diclorometano seco (15 ml) y quedó listo para el próximo paso de la reacción.

30 B, A la anterior solución stock anhidra mezclada (0,053 M, 5 ml, 0,263 mmol) se agregó por goteo una solución de piperonilamina en diclorometano (0,5 M, 0,52 ml, 0,26 mmol), a temperatura ambiente, durante un período 5 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título con un 93% rendimiento del (0,136 g).

EJEMPLO 30

35 SÍNTESIS DE LA(PIRIDIN-2-IL-METIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Una mezcla de 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxilato de metilo (0,099 g, 0,25 mmol), piridin-2-il-metilamina (0,7 ml) y cianuro de sodio (0,245 g, 0,5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 40 48% (0,057 g). p.f. 179-181° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,81, 8,59, 8,12, 7,78-7,50,

127
000194

7,37, 7,21-7,13, 6,93, 4,83, 4,17-3,66, 3,37. ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3) δ 167,6, 163,3, 160,0, 156,5, 149,0, 145,3, 137,0, 134,2, 132,4, 129,5, 127,2, 122,5, 121,9, 112,3, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3. MS (ES+) m/z 471 (M+1).

5 EJEMPLO 30.1

(2-BENZO[1,3]DIOXOL-5-IL-ETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-benzo[1,3]dioxol-5-iletilamina en lugar de piridin-2-ilmetilamina, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (99%). p.f. 162-164° C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02, 7,89, 7,72, 7,64-7,51, 7,34, 6,97, 6,72-6,63, 5,89, 4,10-3,63, 3,34-3,31, 2,81. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 167,6, 163, 159,9, 147,7, 146,1, 145,2, 134,2, 132,4, 132,3, 129,5, 127,2, 127,1, 126,9, 126,8, 126,7, 121,6, 112,4, 109,0, 108,4, 100,8, 46,3, 44,5, 44,4, 41,2, 40,8, 35,5. MS (ES+) m/z 528,2 (M+1).

15

EJEMPLO 31

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILTIOBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

20 A, Una mezcla de 4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,58 g, 10,0 mmol) y reactivos de Lawesson (2,12 g, 5,2 mmol) en tolueno se calentó a reflujo por 4 h y entonces se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (flash) en columna para obtener 4-(2-trifluorometiltiobenzoil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,87 g, 76%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,64, 7,54, 7,42, 7,21, 4,53-4,45, 4,27-4,19, 3,71-3,25, 1,42.

25 B, Una solución de 4-(2-trifluorometiltiobenzoil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,1 g, 5,61 mmol) en diclorometano y ácido trifluoroacético (30 ml, 2:1) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes se separaron por evaporación. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y con salmuera, se secó sobre anhidro Na_2SO_4 y se concentró para 30 obtener piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanotiona (1,47 g, 5,36 mmol) que se utilizó directamente para el paso siguiente sin ninguna purificación adicional.

35 C, Una mezcla de piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanotiona (1,1 g, 4,0 mmol), (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (0,98 g, 3,98 mmol), K_2CO_3 (0,83 g, 6,0 mmol) y $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (0,010 g) en dioxano (10 ml) se calentó a reflujo por 21 h y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna y 40 recrystalization desde acetato de etilo y hexanos para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 76% (1,42 g). p.f. 117-120 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05-7,93, 7,65, 7,55, 7,44, 7,24, 6,98, 4,61-4,40, 3,98-3,40, 1,51-1,47, 0,73-0,64, 0,44-0,35, 0,07-0,01. ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3) δ 197,0, 162,8, 159,6, 145,6, 140,2, 132,4, 128,8, 127,2, 127,0, 126,9, 125,5, 124,8, 124,4, 124,0, 121,8, 112,5, 50,4, 47,6, 44,2, 43,6, 40,0, 39,6,

000193
128

34,4, 8,6, 4,2. MS (ES+) m/z 464,0 (M+1).

EJEMPLO 32

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante los procesos de síntesis
5 anteriormente descritos:

(2-fenoxietil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

[3-(4-fluorofenil)propil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

10 1-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;

1-[3-(4-fluorofenil)propil]-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;

15 3-ciclopentil-*N*-(6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il)propionamida;

fenetilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(5-trifluorometilpiridin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

20 (4-carbamoilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-carbamoilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

25 *m*-tolilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

p-tolilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

o-tolilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

30 (2-propilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-propilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

35 (4-isopropilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-isopropilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-cloro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

40 (2-ciano-3-fluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-

129
~~000196~~

- il]piridazin-3-carboxílico;
 (2,4-dimetilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (2,5-dimetilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 5 (2,6-dimetilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (2,3-dimetilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 10 (3,5-dimetilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (3,4-dimetil-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (4-etil-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 15 (2-etil-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (3-fluoro-2-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 20 (2-fluoro-4-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (4-fluoro-2-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (2-fluoro-5-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 25 (3-fluoro-5-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (3-fluoro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 30 (2-fluoro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (4-fluoro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (2,4-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 35 (2,5-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (3,4-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 40 (2,3-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-

~~000187~~ 130

- il]piridazin-3-carboxílico;
 (2,6-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (7*H*-purin-6-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 5 pirazin-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 indan-1-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 10 (1*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (3-metil-isoxazol-5-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 15 (5-metil-isoxazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (1*H*-pirazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 20 (5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 pirimidin-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 pirazin-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 25 (4-metil-pirimidin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 30 (6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (2-oxo-1,3-diazabicyclo[3,1,0]hex-3-en-4-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 35 [1,3,4]tiadiazol-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 tiazol-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 40 indan-5-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-

~~000-98~~

- carboxílico;
piridin-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
piridin-3-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
5 piridin-4-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
(6-oxo-1,6-dihidro[1,3,5]triazin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
10 (5-fluoro-piridin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
(4-ciano-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
(2-ciano-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
15 (3-ciano-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
(5-ciano-piridin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
20 (4,6-dimetilpirimidin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
(2-cloro-piridin-4-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
(1*H*-indol-6-il)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
25 (1*H*-indol-4-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
(1*H*-indazol-5-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
30 (1*H*-indazol-6-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
(4-metil-tiazol-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
(5-metil-tiazol-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
35 (5-tioxo-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
(1*H*-benzoimidazol-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
40 (6-metilpiridazin-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-

- il]piridazin-3-carboxílico;
 (6-metoxipiridazin-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (3-cloro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 5 (3-cloro-2-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (2-cloro-3-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 10 (2,5-diclorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (2-cloro-5-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (2-cloro-6-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 15 (4-cloro-2-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (4-cloro-3-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 20 (3-cloro-4-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (2-cloro-4-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (2-cloro-5-fluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 25 (5-cloro-2-fluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (2,5-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 30 (2,6-diclorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (2-trifluorometilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 (4-trifluorometilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 35 (3-trifluorometilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 fenilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;
 40 (5-cloro-2-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-

il]piridazin-3-carboxílico;

(2,5-dimetoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

5 (2-cloro-4-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

10 (3-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

4-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)-benzoato de metilo;

15 ácido 4-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)-benzoico;

2-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)-benzoato de metilo;

ácido 2-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)-benzoico;

20 (3,4-diclorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

1-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}úrea.

25 EJEMPLO 33

MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA ESTEAROIL-COA DESATURASA DE UN COMPUESTO DE PRUEBA UTILIZANDO MICROSOMAS DEL HÍGADO DE RATÓN.

30 La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores de SCD se logró fácilmente utilizando las enzimas SCD y el procedimiento de prueba microsómico descrito en Brownlie *et al*, solicitud de patente bajo el PCT publicada, WO 01/62954.

Preparación de microsomas de hígado de ratón:

35 Se sacrificaron ratones ICR machos, con una dieta alta en carbohidratos y baja en grasas, con una anestesia de halotano (15% en aceite mineral), por desangramiento durante periodos de alta actividad enzimática. De inmediato se enjuagaron los hígados con una solución fría de NaCl al 0,9%, se pesaron y desmenuzaron con tijeras. Todos los procedimientos se llevaron a cabo a 4° C, a menos que se especifique lo contrario. Los hígados se homogeneizaron en una solución (1:3 peso/volumen) que contenía sacarosa 0,25, buffer de fosfato de potasio 62 mM (pH 7,0), KCl 0,15 M, *N*-acetilcisteína 1,5 mM,

MgCl₂ 5 mM y EDTA 0,1 mM utilizando 4 golpes de un homogenizador de tejidos Potter-Elvehjem. Se centrifugó la mezcla homogeneizada a 10.400 veces la aceleración de la gravedad durante 20 min para eliminar la mitocondria y el residuo celular. Se filtró el sobrenadante a través de estopilla de tres capas y se centrifugó a 105.000 x g durante 60 min. La partícula microsómica se suspendió de nuevo, de una manera suave, en la misma solución de homogenización y se almacenó a -70° C. Se evaluó enzimáticamente la ausencia de contaminación mitocondriaca. La concentración de proteína se midió utilizando albúmina de suero bovino como estándar.

Incubación de microsomas de hígado de ratón con los compuestos de prueba:

10 Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 2 mg de proteína microsómica a tubos preincubado que contenían 0,20 µCi del ácido graso sustrato (ácido 1-¹⁴C palmitico) a una concentración final de 33,3 µM en 1,5 ml de solución de homogenización, la cual contenía NaF 42 mM, niacinamida 0,33 mM, ATP 1,6 mM, NADH 1,0 mM, coenzima A 0,1 mM y el compuesto de prueba a una concentración de 10 µM. Se generaron vórtices en los tubos de manera vigorosa y luego de 15 min de incubación en un baño de agua sacudido (37° C), se detuvieron las reacciones y se analizaron los ácidos grasos.

Los ácidos grasos se analizaron de la siguiente manera: La mezcla reaccionante se saponificó con KOH al 10% para obtener los grasos grasos libres que fueron adicionalmente metilados utilizando BF₃ en metanol. Los ésteres de los ácidos grasos se analizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC por sus siglas en inglés) utilizando un cromatógrafo Hewlett Packard 1090, Series II con un conjunto de arreglos de diodos de detección a 205 nm, un detector de radioisótopos (Model 171, Beckman, CA) con un cartucho de centelleo sólido (con una eficacia del 97% para la detección de ¹⁴C) y una columna Beckman de fase inversa ODS (C-18) (250 mm x 4,6 mm i.d. [diámetro interior]; tamaño de partículas de 5 µm) unida a la precolumna con un inserto µBondapak C-18 (Beckman). Los ésteres metílicos de los ácidos grasos se separaron isocráticamente con acetonitrilo/agua (95:5 v:v) a un caudal de 1 ml/min y se identificaron por comparación con estándares auténticos. En la alternativa, los ésteres metílicos de los ácidos grasos pueden analizarse por cromatografía de gases (GC) en columna capilar o cromatografía de capa fina (TLC por sus siglas en inglés).

Las personas capacitadas en la técnica son conscientes de que diversas modificaciones de este ensayo pueden ser útiles para medir la inhibición de la actividad de la esteroil-CoA desaturasa en microsomas por los compuestos de prueba.

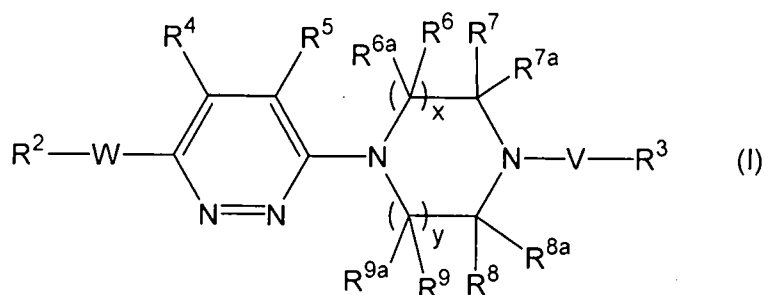
35 Los compuestos representativos de la invención mostraron actividad como inhibidores de SCD cuando se probaron mediante este ensayo. La actividad se definió en términos del porcentaje de actividad enzimática remanente de la SCD a la concentración deseada del compuesto de prueba.

Todas las patentes de los Estados Unidos, publicaciones de solicitudes de patente de los Estados Unidos, solicitudes de patente de los Estados Unidos, patentes extranjeras, solicitudes de patente extranjeras y publicaciones no relacionadas con patentes a las que se hace referencia en esta especificación y/o son detalladas en la Hoja de Datos de la Solicitud se incorporan en su totalidad a este documento por referencia.

De lo precedente se notará que, aunque algunas realizaciones específicas de la invención se han descrito en este documento con fines ilustrativos, se pueden hacer diversas modificaciones sin desviarse del ámbito y el espíritu de la invención. Por lo tanto, la invención no está limitada de manera alguna, excepto por las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para inhibir la actividad de la estearoil-CoA desaturasa humana (hSCD) que comprende contactar una fuente de hSCD con un compuesto de la fórmula (I):



que se caracteriza porque:

x e y son cada uno independientemente 1, 2 ó 3, con la condición que x e y no sean ambos 1;

W es -C(O)N(R¹)-; -C(O)N[C(O)R^{1a}]-, -N(R¹)C(O)N(R¹)- o -N(R¹)C(O)-;

$$Ves -C(O)-, -C(S)- o -C(R^{10})H;$$

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxi;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

o R^2 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos caracterizada porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroalquilo C₂-C₁₂, hidroalquenilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoalquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂,

heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

o R³ es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos caracterizada porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;?

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R¹²)₂;

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o R⁶ y R^{6a} juntos o R⁷ y R^{7a} juntos o R⁸ y R^{8a} juntos o R⁹ y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R⁷ y R^{7a} juntos o R⁸ y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

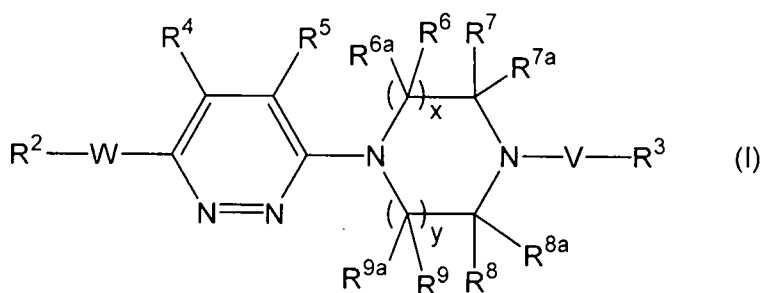
o uno de los R⁶, R^{6a}, R⁷ y R^{7a} junto con uno de los R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} forman un puente alquilenos, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

2. Un método para tratar una enfermedad o afección mediada por esteroil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero, que se caracteriza porque el método comprende administrar al mamífero que la necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I):



que se caracteriza porque:

x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3, con la condición que x e y no sean ambos 1;

W es $-C(O)N(R^1)-$; $-C(O)N[C(O)R^{1a}]-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ o $-N(R^1)C(O)-$;

V es $-C(O)-$, $-C(S)-$ o $-C(R^{10})H$;

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxil;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

o R^2 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos caracterizada porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

o R^3 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos caracterizada porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$;

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea $-C(O)-$, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos, no formen un grupo oxo;

o uno de los R^6 , R^{6a} , R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno;

R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y
cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;
un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo, una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

3. El método de la Reivindicación 2 que se caracteriza porque el mamífero es un humano.

4. El método de la Reivindicación 3 que se caracteriza porque la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en diabetes tipo II, tolerancia disminuida a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, hígado adiposo, esteatohepatitis no alcohólica, dislipidemia, acné y síndrome metabólico y cualquier combinación de las mismas.

5. El método de la Reivindicación 4 que se caracteriza porque la enfermedad o afección es la diabetes tipo II.

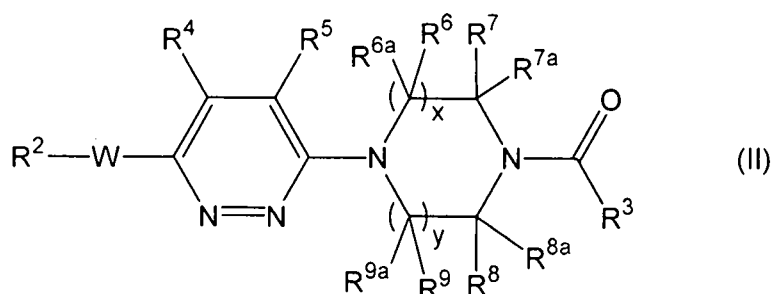
6. El método de la Reivindicación 4 que se caracteriza porque la enfermedad o afección es la obesidad.

7. El método de la Reivindicación 4 que se caracteriza porque la enfermedad o afección es el síndrome metabólico.

8. El método de la Reivindicación 4 que se caracteriza porque la enfermedad o afección es el hígado adiposo.

9. El método de la Reivindicación 4 que se caracteriza porque la enfermedad o afección es la esteatohepatitis no alcohólica.

10. Un compuesto de la fórmula (II):

000207
140

que se caracteriza porque:

x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3, con la condición que x e y no sean ambos 1;

W se selecciona de -C(O)N(R¹)- y -N(R¹)C(O)-;

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₇-C₁₂, alquenilo C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₇-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, aralquilo C₁₃-C₁₉, heterociclilalquilo C₃-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

o R² es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos caracterizada porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₃-C₁₂, alquenilo C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₃-C₁₂, hidroxialquenilo C₃-C₁₂, alcoxi C₃-C₁₂, alcoxialquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

o R³ es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos caracterizada porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno

independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o R⁶ y R^{6a} juntos o R⁷ y R^{7a} juntos o R⁸ y R^{8a} juntos o R⁹ y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R⁷ y R^{7a} juntos o R⁸ y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o uno de los R⁶, R^{6a}, R⁷ y R^{7a} junto con uno de los R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} forman un puente alqueno,[?] mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

incluidos un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

11. El compuesto de la Reivindicación 10 que se caracteriza porque:

W se selecciona de -C(O)N(R¹)- y -N(R¹)C(O)-;

cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₇-C₁₂, alquenilo C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₇-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, aralquilo C₁₃-C₁₉, heterociclilalquilo C₃-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

cada R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)OR¹¹, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo;[?]

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₃-C₁₂, alquenilo C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₃-C₁₂, hidroxialquenilo C₃-C₁₂, alcoxi C₃-C₁₂, alcoxialquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

cada R³ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, halo, ciano, nitro, hidroxilo, -N(R¹²)₂, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo;[?]

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y -

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 ,
arilo o aralquilo; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

12. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque:
 W es $-N(R^1)C(O)-$;
 R^1 es hidrógeno;
 R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ;
 R^3 es alquilo C_3-C_{12} o alqueno C_3-C_{12} , cada uno opcionalmente
 sustituido con uno o más grupos halo;
 R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y
 $R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9$ y R^{9a} son cada uno hidrógeno.
13. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque:
 W es $-N(R^1)C(O)-$;
 R^1 es hidrógeno;
 R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ;
 R^3 es cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, trihaloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 ;
 R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y
 $R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9$ y R^{9a} son cada uno hidrógeno.
14. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque:
 W es $-N(R^1)C(O)-$;
 R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} y
 R^3 es hidroxialquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más
 grupos halo;
 R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y
 $R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9$ y R^{9a} son cada uno hidrógeno.
15. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque:
 W es $-N(R^1)C(O)-$;
 R^1 es hidrógeno;
 R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ;

000210
143

R^3 es alcoxi C_3-C_{12} ;

R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno:

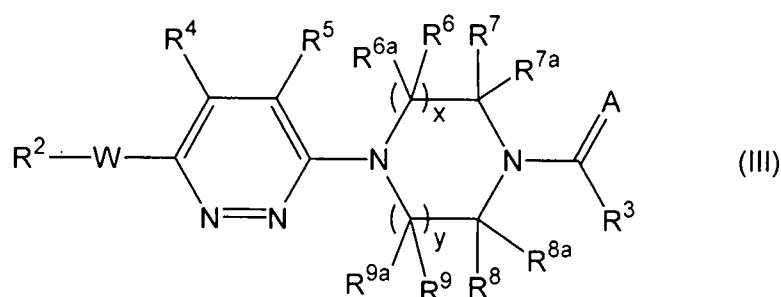
16. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque: —
 W es $-N(R^1)C(O)-$;
 R^1 es hidrógeno;
 R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ;
 R^3 es aralquilo C_7-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo o trihaloalquilo C_1-C_6 ;
 R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y
 R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

17. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque: —
 W es $-N(R^1)C(O)-$;
 R^1 es hidrógeno;
 R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ;
 R^3 es heterociclilo C_3-C_{12} o heteroarilo C_5-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 o aralquilo;
 R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y
 R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

18. Un método para tratar una enfermedad o afección mediada por esteroil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero, que se caracteriza porque el método comprende administrar a un mamífero que la necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 10.

19. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 10.

20. Un compuesto de la fórmula (III):



que se caracteriza porque:

x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3, con la condición que x e y no sean ambos 1;

A es oxígeno o azufre;

W se selecciona de $-C(O)N(R^1)-$ y $-N(R^1)C(O)-$;

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_6 , alcoxialquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

o R^2 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos caracterizada porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{11})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo, siempre que R^3 no sea fenilo sustituido con tienilo opcionalmente sustituido;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo;

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos

forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea $-C(O)-$, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

o uno de los R^6 , R^{6a} , R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} forman un puente alquilenos, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo; ?

un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. -

21. El compuesto de la Reivindicación 20 que se caracteriza porque:

A es oxígeno o azufre;

W se selecciona de $-C(O)N(R^1)-$ y $-N(R^1)C(O)-$;

cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_6 , alcoxialquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3 , $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, trihaloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; ?

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilcicloalquilo; ?

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo;

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, mientras que los

restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

22. El compuesto de la Reivindicación 21 que se caracteriza porque:

A es oxígeno o azufre;

W es $-N(R^1)C(O)-$;

R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

23. El compuesto de la Reivindicación 22 que se caracteriza porque:

R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_3 o arilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

24. El compuesto de la Reivindicación 23, en donde el compuesto es:

(2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)-[1,4]diazepan-1-il]-piridazin-3-carboxílico.

25. El compuesto de la Reivindicación 22 que se caracteriza porque:

A es oxígeno;

R^2 es alquilo C_1-C_{12} o alqueno C_2-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo,

ariloxi, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$ o $-C(O)OR^{11}$;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

26. El compuesto de la Reivindicación 22 que se caracteriza porque:

A es oxígeno;

R^2 es hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

27. El compuesto de la Reivindicación 22 que se caracteriza porque:

A es oxígeno;

R^2 es aralquilo C_7-C_{12} , donde la parte arilo del grupo aralquilo C_7-C_{12} está opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_1-C_3 , $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, trihaloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo y arilo y la parte alquilo del grupo aralquilo C_7-C_{12} está opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, $-OR^{11}$ y $-OC(O)R^{11}$;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , aralquilo o arilo? (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 . ✓

28. El compuesto de la Reivindicación 22 que se caracteriza porque:

A es oxígeno;

R^2 es alcoxi C_1-C_6 o alcoxialquilo C_3-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo o cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo?.

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , aralquilo o arilo? (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

29. El compuesto de la Reivindicación 22 que se caracteriza porque:

A es oxígeno;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, alquilo C_1-C_3 , $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, trihaloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con trihaloalquilo C_1-C_6 o trihaloalcoxi C_1-C_6 ;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , aralquilo o arilo? (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

30. El compuesto de la Reivindicación 22 que se caracteriza porque: 11

A es oxígeno;

R^2 es heteroarilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3 , $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$ y trihaloalquilo C_1-C_6 ;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por trihaloalquilo C_1-C_6 o trihaloalcoxi C_1-C_6 ;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

31. El compuesto de la Reivindicación 30 que se caracteriza porque el heteroarilo C_1-C_{12} se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, purinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo y piridazinilo.

32. El compuesto de la Reivindicación 22 que se caracteriza porque:

A es oxígeno;

R^2 es heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} o heteroarilalquilo C_3-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3 , $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$ y trihaloalquilo C_1-C_6 ;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por halo, trihaloalquilo C_1-C_6 o trihaloalcoxi C_1-C_6 ;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

33. El compuesto de la Reivindicación 21 que se caracteriza porque:

A es oxígeno;

W es $-C(O)N(R^1)-$;

R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

34. El compuesto de la Reivindicación 33 que se caracteriza porque:

R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_3 , trihaloalquilo C_1-C_6 o arilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 ; y cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo?

35. El compuesto de la Reivindicación 33 que se caracteriza porque:

R^2 es alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_6 o alcoxialquilo C_3-C_{12} , cada de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3 , $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, trihaloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo y arilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con halo, trihaloalquilo C_1-C_6 o trihaloalcoxi C_1-C_6 ;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

36. El compuesto de la Reivindicación 33 que se caracteriza porque:

R^2 es aralquilo C_7-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3 , $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, trihaloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo y arilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con halo, trihaloalquilo C_1-C_6 o trihaloalcoxi C_1-C_6 ;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos

halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

37. El compuesto de la Reivindicación 23 que se caracteriza porque:
- A es oxígeno;
 - W es $-N(R^1)C(O)-$;
 - R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;
 - R^2 es ciclopropiletilo o ciclopropilmetilo;
 - R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo;
 - R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y
 - R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.
38. El compuesto de la Reivindicación 25 que se caracteriza porque:
- A es oxígeno;
 - W es $-N(R^1)C(O)-$;
 - R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;
 - R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-C(O)OR^{11}$;
 - R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo;
 - R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;
 - R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno; y
 - R^{11} es hidrógeno, metilo, etilo o 1,1-dimetiletilo.
39. El compuesto de la Reivindicación 27 que se caracteriza porque:
- A es oxígeno;
 - W es $-N(R^1)C(O)-$;
 - R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;
 - R^2 es 2-feniletilo o 3-fenilpropilo donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, fluoro o $-OR^{11}$;
 - R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo;
 - R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

000213
151

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno; y
 R^{11} es hidrógeno, metilo, etilo o 1,1-dimetiletilo.

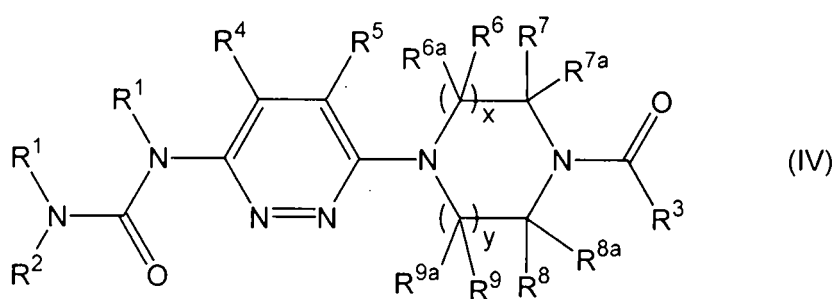
40. El compuesto de la Reivindicación 34 que se caracteriza porque:
A es oxígeno;
W es $-C(O)N(R^1)-$;
 R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;
 R^2 es ciclopropiletilo; ciclopropilmetilo o ciclopentiletilo;
 R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo;
 R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y
 R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.
41. El compuesto de la Reivindicación 35 que se caracteriza porque:
A es oxígeno;
W es $-C(O)N(R^1)-$;
 R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;
 R^2 es alquilo C_1-C_6 ;
 R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo;
 R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y
 R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.
42. El compuesto de la Reivindicación 36 que se caracteriza porque:
A es oxígeno;
W es $-C(O)N(R^1)-$;
 R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;
 R^2 es 3-fenilpropilo;
 R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo;
 R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

43. Un método para tratar una enfermedad o afección mediada por estearoil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero, que se caracteriza porque el método comprende administrar a un mamífero que la necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 20.

44. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 20.

45. Un compuesto de la fórmula (IV):



que se caracteriza porque:

x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3, con la condición que x e y no sean ambos 1;

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2 - C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_{12} , alquenilo C_2 - C_{12} , hidroxialquilo C_2 - C_{12} , hidroxialquenilo C_2 - C_{12} , alcoxialquilo C_2 - C_{12} , cicloalquilo C_3 - C_{12} , cicloalquilalquilo C_4 - C_{12} , heterociclilo C_3 - C_{12} , heterociclilalquilo C_3 - C_{12} , arilo, aralquilo C_7 - C_{12} , heteroarilo C_1 - C_{12} y heteroarilalquilo C_3 - C_{12} ;

o R^2 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

o R^3 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea $-C(O)-$, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

o uno de los R^6 , R^{6a} , R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} forman un puente alqueno, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

46. El compuesto de la Reivindicación 45 que se caracteriza porque:

cada R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_3-C_{12} , alquenilo C_3-C_{12} , hidroxialquilo C_3-C_{12} , hidroxialquenilo C_3-C_{12} , alcoxialquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3 , $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, trihaloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_3-C_{12} , alquenilo C_3-C_{12} , hidroxialquilo C_3-C_{12} , hidroxialquenilo C_3-C_{12} , alcoxi C_3-C_{12} , alcoxialquilo C_3-C_{12} ,

cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

donde cada uno de los grupos R³ precedentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, halo, ciano, nitro, hidroxilo, -N(R¹²)₂, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo;

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o R⁶ y R^{6a} juntos o R⁷ y R^{7a} juntos forman un grupo oxo mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o uno de los R⁶, R^{6a}, R⁷ y R^{7a} junto con uno de los R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o aralquilo; y

cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

47. El compuesto de la Reivindicación 46 que se caracteriza porque:

R² es cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OR¹¹, alquilo C₁-C₃ o arilo;

R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; y

cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o aralquilo.

48. El compuesto de la Reivindicación 46 que se caracteriza porque:

R² es aralquilo C₇-C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR^{11}$ o alquilo C_1-C_3 ;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 ; y

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

49. El compuesto de la Reivindicación 46 que se caracteriza porque:

R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR^{11}$ o alquilo C_1-C_3 ;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 ; y

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

50. El compuesto de la Reivindicación 46 que se caracteriza porque:

R^2 es alquilo C_3-C_{12} , hidroxialquilo C_3-C_{12} o alcoxialquilo C_3-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR^{11}$ o $-C(O)OR^{11}$;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 ; y

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

51. El compuesto de la Reivindicación 48 que se caracteriza porque:

cada R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^2 es bencilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

52. El compuesto de la Reivindicación 50 que se caracteriza porque:

cada R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^2 es pentilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo;

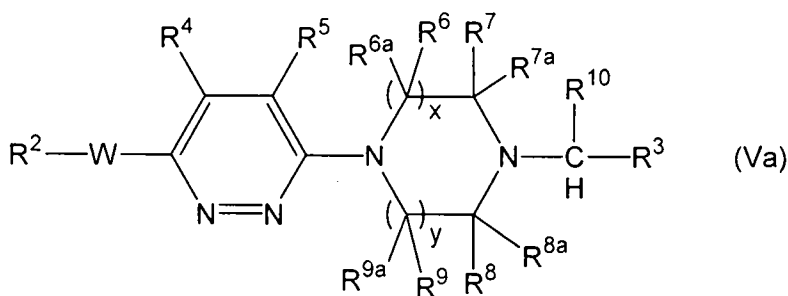
R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

53. Un método para tratar una enfermedad o afección mediada por estearoil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero, que se caracteriza porque el método comprende administrar a un mamífero que la necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 45.

54. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 45.

55. Un compuesto de la fórmula (Va):



que se caracteriza porque:

x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3, con la condición que x e y no sean ambos 1;

W es $-C(O)N(R^1)-$; $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ o $-N(R^1)C(O)-$;

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxi;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_7-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_7-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} ,

cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo $C_{13}-C_{19}$, heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$;

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea $-C(O)-$, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

o uno de los R^6 , R^{6a} , R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} forman un puente alqueno, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

siempre que R^2 no sea pirazinilo, piridinonilo, pirrolidinonilo o imidazolilo;

un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

56. El compuesto de la Reivindicación 55 que se caracteriza porque: -

W es $-N(R^1)C(O)-$;

cada R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_7-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_7-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo $C_{13}-C_{19}$, heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3 , $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, trihaloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilcicloalquilo; ?

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$;

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

57. El compuesto de la Reivindicación 56 que se caracteriza porque:

R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 , $-OR^{11}$, C_1-C_3 alquilo o arilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo;

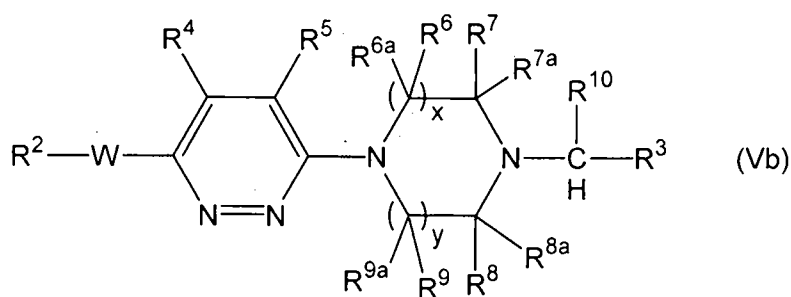
cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

58. Un método para tratar una enfermedad o afección mediada por esteroil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero, que se caracteriza porque el método comprende administrar a un mamífero que la necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 55.

59. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 55.

60. Un compuesto de la fórmula (Vb):



que se caracteriza porque:

x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3, con la condición que x e y no sean ambos 1;

W es $-C(O)N(R^1)-$; $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ o $-N(R^1)C(O)-$;

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi y hidroxi;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_7-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} o alcoxialquilo C_2-C_{12}

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$;

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea $-C(O)-$, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

o uno de los R^6 , R^{6a} , R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

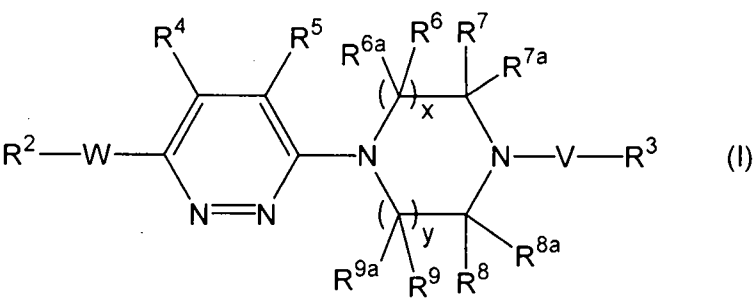
como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

61. Un método para tratar una enfermedad o afección mediada por esteroil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero, que se caracteriza porque el método comprende administrar a un mamífero que la necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 60.

62. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 60.

RESUMEN

Se divulgan métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por las SCD en un mamífero, preferentemente un humano, donde los métodos se caracterizan porque comprenden administrar a un mamífero que lo necesita un compuesto de la fórmula (I):



donde x, y, W, V, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} se definen en este documento. También se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la fórmula (I).

POD-03868

400231

162

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0205061 de un documento escrito en inglés efectuada el día 02 de mayo de 2006 por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

Poder otorgado por XENON PHARMACEUTICALS INC.

Texto mediante el cual **XENON PHARMACEUTICALS INC.** domiciliada en **3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8, CANADA**, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA DELGADO** de la firma Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Avenida 82 N° 10-62, piso 6, Bogotá, Colombia

Dado y suscrito en British Columbia, Canada el 2 de febrero de 2006

(Firmado) Simon N. Pimstone, Presidente y Ejecutivo Principal

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El suscrito Notario Público certifica la existencia legal de la sociedad **Xenon Pharmaceuticals Inc.**, así como las funciones y firma de su representante autorizado el señor Simon N. Pimstone, para efecto de lo cual se basó en lo siguiente:

a) Artículos de Continuación de fecha mayo 17, 2000

b) Enmienda del acta constitutiva de la empresa de fecha junio 18, 2004

(Firmado) Thong Trinh, Notario Público

(Sello en tinta que dice: 'Thong Ngoc Trinh, "Barrister" y "Solicitor"')

(Aparece adherido sello rojo que dice: "Thong Ngoc Trinh, Notario Público, British Columbia")

(Aparece sello en tinta roja que dice: "Certificado en el Departamento de Relaciones Exteriores y Comercio Internacional para la Legalización de la firma

Jaime A. Garavito
JAI ME A. GARAVITO
ABOGADO - NOTARIO PÚBLICO
Ene 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



000032

163

2

de: Thong Trinh. <Firmado> Ministro Encargado de Relaciones Exteriores)(Aparece sello redondo que dice: "Departamento de Relaciones Exteriores y Comercio Internacional - CANADA")

No. 064. EL CONSULADO DE COLOMBIA en Ottawa, Canadá, certifica las funciones y firma de MARIO NUÑEZ SUAREZ, el 05 de abril de 2006. (Firmado) Rafael Guillermo Arismendy, Primer Encargado de las Funciones Consulares. Embajada de Colombia, Ottawa, Canadá (Sello del Consulado de Colombia en Ottawa)

EL JEFE DE LEGALIZACIONES del Ministerio de Relaciones Exteriores certifica las funciones y firma de Rafael Arismendy. No. 439154. (Firmado) Jefe de Legalizaciones, el 2 de mayo de 2006

Poder - Colombia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Ante mí, THONG N. TRINH, Notario Público, compareció personalmente KAREN G. CORRAINI, como la persona que suscribió la Resolución anexa y reconoció haberla firmado en su capacidad autorizada como Asesor Legal y Secretario de Xenon Pharmaceuticals Inc. y que mediante su firma en el instrumento confirma que la Resolución fue debidamente aprobada por los directores de Xenon Pharmaceuticals Inc. la cual se encuentra vigente.

JURAMENTADO ANTE MÍ en el municipio de Burnaby, en la Provincia de British Columbia hoy 7 de marzo de 2006.

(Firmado) Thong Trinh, Notario Público en la Provincia de British Columbia y para la misma. Mi comisión estará vigente mientras sea miembro de la Sociedad de Derecho de British Columbia (Aparece sello realizado)

(Sello en tinta que dice: "Thong Ngoc Trinh, "Barrister" y "Solicitor")

Jaime A. Garavito
JAIME A. GARAVITO B



(Aparece sello en tinta roja que dice: "Certificado en el Departamento de Relaciones Exteriores y Comercio Internacional para la Legalización de la firma de: Thong Trinh. <Firmado> Ministro Encargado de Relaciones Exteriores)(Aparece sello redondo que dice: "Departamento de Relaciones Exteriores y Comercio Internacional - CANADA")

No. 065. EL CONSULADO DE COLOMBIA en Ottawa, Canadá, certifica las funciones y firma de MARIO NUÑEZ SUAREZ, el 05 de abril de 2006. (Firmado) Rafael Guillermo Arismendy, Primer Encargado de las Funciones Consulares, Embajada de Colombia, Ottawa, Canadá (Sello del Consulado de Colombia en Ottawa)

EL JEFE DE LEGALIZACIONES del Ministerio de Relaciones Exteriores certifica las funciones y firma de Rafael Arismendy. No. 439153. (Firmado) Jefe de Legalizaciones, el 2 de mayo de 2006

XENON PHARMACEUTICALS INC.
("la Sociedad")

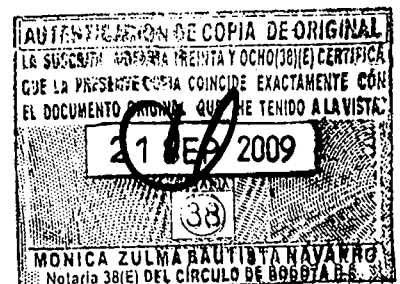
Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
PROFESOR DE DERECHO
Cm. 054 de 1994 de 1994
MINISTERIO DE JUSTICIA

Funcionarios de la Sociedad

SE RESUELVE LO SIGUIENTE:

1. Con vigencia enero 1, 2006, por medio del presente se confirma el cargo de las siguientes personas como funcionarios de la sociedad:

Michael M. Tarnow	-	Presidente de la Jnta
Simon N. Pimstone	-	Presidente & Ejecutivo Principal
Michael R. Hayden	-	Funcionario Científico Principal
Vijay Sondhi	-	Jefe Financiero
Rajender Kamboj	-	Vicepresidente Ejecutivo, Descubrimiento de Drogas
Karen G. Corraini	-	Asesor Legal y Secretario



000234
165

2. Esta resolución se considerará retroactiva y por medio del presente se autoriza, confirma, ratifica y aprueba cualquier acto realizado por un funcionario de la Sociedad con respecto al negocio de la Sociedad previo a la aprobación de esta resolución.

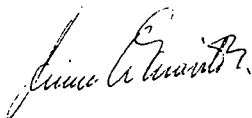
CERTIFICADO

El suscrito, Karen G. Corraini, de la Sociedad, por medio del presente certifica que la anterior resolución fue debidamente aprobada por los directores de la Sociedad y se encuentra en pleno vigor y efecto.

FECHADO en Burnaby, British Columbia hoy 7 de marzo de 2006.

(Firmado) Karen G. Corraini, Asesor Legal y Secretario, Xenon Pharmaceuticals Inc.

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

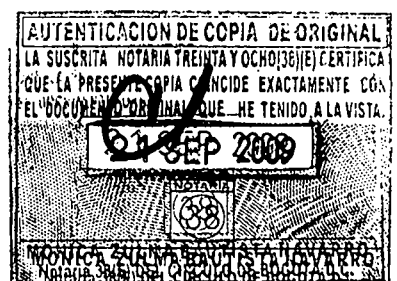


Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983
expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 47879



JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA





Ralsbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

Xenon Pharmaceuticals Inc

domiciled in

**3650 Gilmore Way, Burnaby,
British Columbia V5G 4W8
CANADA**

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in **British Columbia, Canada**

On the 2nd day of Feb of 2006

Signature of the person issuing the Power
SIMON N. PIMSTONE
PRESIDENT & CEO

Rv:

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

Xenon Pharmaceuticals Inc

domiciliada en

**3650 Gilmore Way, Burnaby,
British Columbia V5G 4W8
CANADA**

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

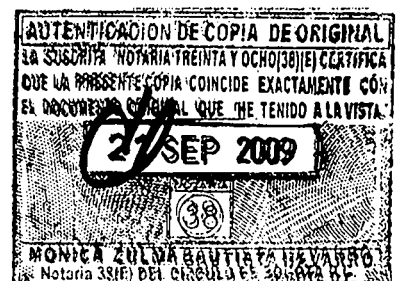
con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

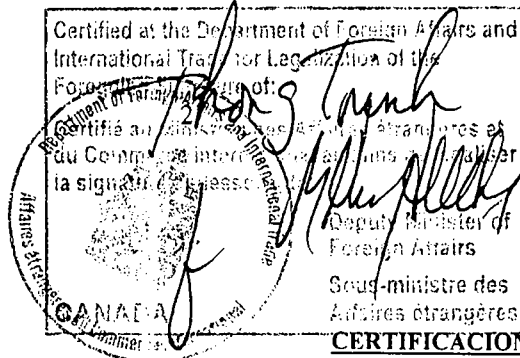
A los 2 días del mes de Feb de 2006

Firma de la persona que firma el Poder



000236 / 67

BAKER & MCKENZIE



NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 2nd day of February
2006, the undersigned Notary

A los 2 días del mes de Febrero
de 2006, el suscrito Notario

CERTIFIES

1. That **Thong Ngoc Trinh**

of legal age and domiciled in

#2303 - 1200 Alberni St., Vancouver, BC, Canada, V6E 1A6

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

President and Chief Executive Officer

of the judicial person **Xenon Pharmaceuticals Inc**

4. That the judicial person **Xenon Pharmaceuticals Inc** having its home office in

**3650 Gilmore Way, Burnaby,
British Columbia V5G 4W8
CANADA**

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)

Articles of continuance dated May 17, 2000

Articles of amendment dated 28 June 2004

DA FE

1. Que **Thong Ngoc Trinh**

mayor y domiciliado en

#2303 - 1200 Alberni St., Vancouver, BC, Canada, V6E 1A6

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Presidente y Jefe Ejecutivo Oficial

de la persona jurídica **Xenon Pharmaceuticals Inc**

4. Que la persona jurídica **Xenon Pharmaceuticals Inc** con sede en

**3650 Gilmore Way, Burnaby,
British Columbia V5G 4W8
CANADA**

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y su origen o procedencia:

Artículos de continuaci
fecha 17 de mayo de 2000

Artículos de modificaci
fecha 28 de junio de
2004



Notary Public
My Commission does not expire

THONG NGOC TRINH
BARRISTER & SOLICITOR

El Notario



168
000237

CONSULADO DE COLOMBIA

No. 064 Ottawa, Canada, a 5 de Abril de 2006

Visto en este Consulado para autentificar la Firma de

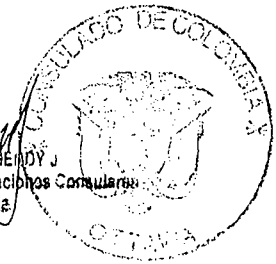
MARIO NUNEZ SUAREZ

quien en la fecha ejerce las funciones de

OFICIAL DE AUTENTICACIONES DEL M.R.E. DE CANADA

US\$ 24.00 Consuel de Colombia


RAFAEL GUILLERMO ARISMENDI J.
Primer Secretario Encargado de las Funciones Consulares
Embajada de Colombia
Ottawa, Canada



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2006 MAY -2 A 10:31
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
439154
Rafael Arismendi
QUIRÓGRAMO FIDEL EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
UN SUSCRITA NOTARIA TREINTA Y OCHO (38) [E] CERTIFICA
QUE LA PRESENTE COPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON
EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 SEP 2006
MONICA ZULUAGA BAUTISTA NAVARRO
Notaria 38 del Círculo de Bogotá D.C.

169

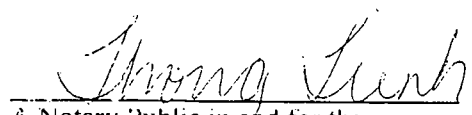
000238

Power of Attorney – Colombia

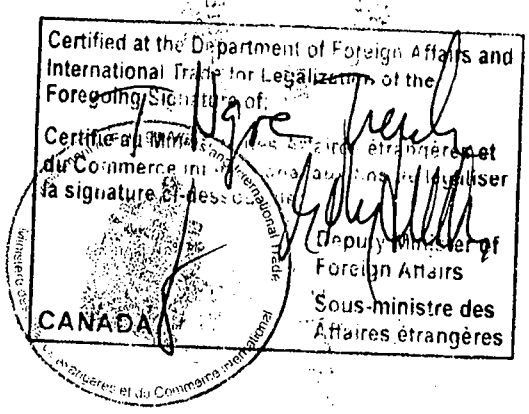
NOTARY CERTIFICATE

Before me, THONG N. TRINH, Notary Public, personally appeared KAREN G. CORRAINI, to be the person whose name is subscribed to the attached Resolution and acknowledged that she executed the same in her authorized capacity as the General Counsel and Corporate Secretary of Xenon Pharmaceuticals Inc. and that by her signature on the instrument confirm that the Resolution was duly passed by the directors of Xenon Pharmaceuticals Inc. and is still in force and effect.

SWORN BEFORE ME at the Municipality)
Of Burnaby, in the Province of)
British Columbia, this 7th day)
of March, 2006.)


A Notary Public in and for the)
Province of British Columbia)
My commission is for as long as I remain)
a member of the Law Society of British)
Columbia.)

THONG NGOC TRINH
BARRISTER & SOLICITOR



170

000039

CONSULADO DE COLOMBIA

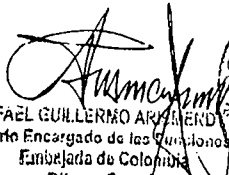
No. 065 Ottawa, Canada, a 5 de Abril de 2006

Visto en este Consulado para autentificar la firma de
MARIO NUNEZ SUAREZ

quien en la fecha ejerce las funciones de
OFICIAL DE AUTENTICACIONES DEL M.R.R. DE CANADA

US\$ 24.00

Consul de Colombia


RAFAEL GUILLERMO ARZOBISPO
Primer Secretario Encargado de las Funciones Consulares
Embajada de Colombia
Ottawa, Canada



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

439153

Rafael Arzobispo

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 MAY -2 A 0:31

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

CONFIRMA QUE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL

LA SUSCRITA NOTARIA TREINTAY OCHO(38)(E) CERTIFICA
QUE LA PRESENTE COPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON
EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 SEP 2009

(38)

NOTARIA 21 SEP 2009

XENON PHARMACEUTICALS INC.
(the "Corporation")

Officers of the Corporation

BE IT RESOLVED THAT:

1. Effective January 1, 2006, the following persons are hereby confirmed as the officers of the Corporation:

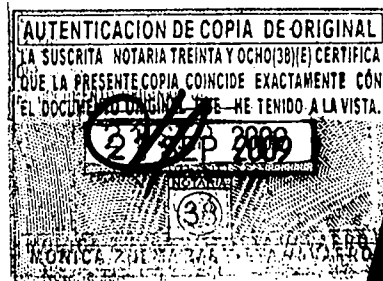
Michael M. Tarnow	-	Board Chair
Simon N. Pimstone	-	President & Chief Executive Officer
Michael R. Hayden	-	Chief Scientific Officer
Vijay Sondhi	-	Chief Financial Officer
Rajender Kamboj	-	Executive Vice President, Drug Discovery
Karen G. Corraini	-	General Counsel and Corporate Secretary
2. This resolution will be deemed retroactive and any act performed by an officer of the Corporation in respect to the business of the Corporation prior to the passage of this resolution is hereby authorized, confirmed, ratified and approved.

CERTIFICATE

The undersigned, Karen G. Corraini, of the Corporation hereby certifies that the foregoing Resolution was duly passed by the directors of the Corporation and is still in full force and effect.

DATED at Burnaby, British Columbia, this 7th day of March 2006.


Karen G. Corraini
General Counsel and Corporate Secretary
Xenon Pharmaceuticals Inc.



NIT : 900176089-2

172

2009/009 JUL 230

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 48,669

FECHA : JULIO 6 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			48090	03/07/2009	85,400,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALVARO CORREA ORDÓÑEZ.

ASUNTO	Radicación	06 007912A
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	217921
	Folios	3

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/US2004/024548
Fecha de Presentación Internal. 29-07-2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 14 a 135 06/Julio/2009
Reivindicaciones: Folios: 136 a 160 06/Julio/2009)
Prioridad: Folio 1 (US60/491,095 30-06-2003).

Objeto de la invención

Título original: Derivados de Piridazina y su uso como agentes terapéuticos.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en: Compuestos derivados piridazina

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar compuestos inhibidores de la estearoil-Co desaturasa (SCD), para el tratamiento y/o prevención de dislipidemia, trastornos del metabolismo, enfermedades cardiovasculares, la diabetes, la obesidad, los síndromes metabólicos y similares.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados piridazina, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): **A61K31/31/00, A61K31/44; A61K31/496 y A61K31/501.**

De la solicitud de Patente

Título

Se sugiere al solicitante modificar el título de la solicitud, ya que el uso no es patentable y además ajustarse al alcance de la materia reclamada.

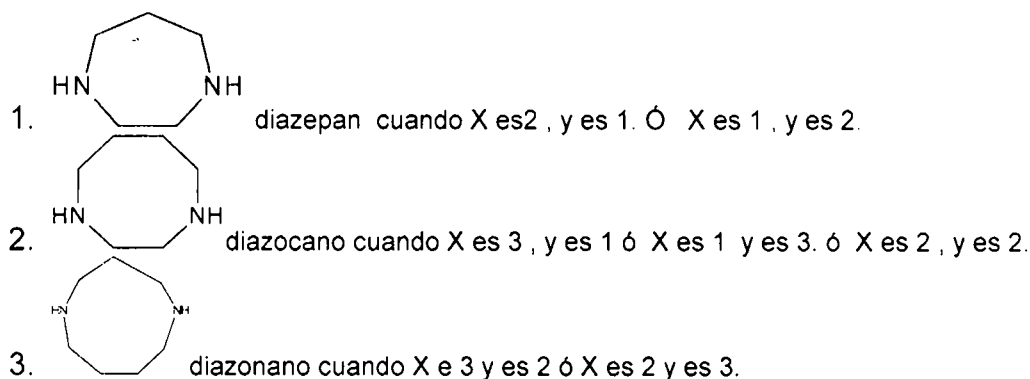
Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

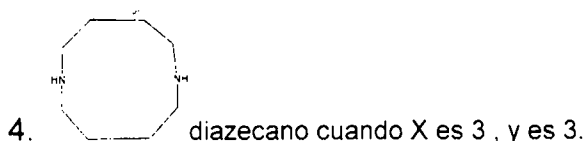
Las reivindicaciones 10-11, 17, 20-21, 23-30, 32, 34-36, 45-50, 55-57, 60-no son concisas porque

- Existen múltiples posibilidades de sustitución a nivel de los compuestos de fórmula (II), (III); (IV), (Va), (Vb) para los radicales R2, R3, x e y especificados de acuerdo con los parámetros de sustitución señalados, debido a que se encuentran términos como cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilcicloalquilo para los cuales no se establece el número de átomos de carbono o de miembros que los conforman.
- Cuando se dice que algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí, se obtienen un número ilimitado de anillos, que no definen de manera específica una estructura cíclica particular.
- Cuando se define a R6, R6a, R7 y R7a en conjunto con R8, R8a, R9 y R9a pueden formar un puente alquileno, porque no se define el número de átomos de carbono que conforman la parte alquénica.

Por lo tanto debido a la hipervariabilidad en los radicales definidos para los compuestos de fórmula (II), (III), (IV), (Va) y (Vb) se encuentran un número de posibilidades, que no permiten determinar el alcance de las reivindicaciones porque se obtienen compuestos que no se encuentran sustentados por la descripción. Por ejemplo:

Tal como se encuentran establecidas las reivindicaciones independientes 10 (compuesto de fórmula II), 20 (compuesto de fórmula III), 45 (compuesto de fórmula IV), 55 (compuesto de fórmula Va) y 60 (compuesto de fórmula Vb), se encuentran 4 núcleos estructurales:





Al revisar la descripción de la solicitud encontramos ejemplos específicos (ejemplo 3.35), el cual es un derivado de piridazin-diazepan que corresponde al primer núcleo estructural encontrado por este Despacho; sin embargo para los núcleos estructurales 2 a 4 no se encuentran ejemplos que permitan determinar que presenten la misma actividad que los compuestos del núcleo estructural 1.

Por lo tanto, este Despacho sugiere al solicitante con el fin de realizar una generalización razonable de los ejemplos restringir su solicitud a los compuestos que corresponden a derivados de piridazin-diazepam, (cuando se define a cuando x como 2, y como 1 ó x como 1, y como 2; además definir de manera apropiada los términos aquí objetados estableciendo el número de átomos de carbono o de miembros que conforman los sistemas de anillos y de la parte alquelino y finalmente, en la definición de los radicales R2 y R3 eliminar la expresión "...algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí..." con el fin de darle concisión al capítulo reivindicatorio.

Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

Se aclara que, de acuerdo al Art 20 literal d) el método de tratamiento de las reivindicaciones 1-9, 18, 43,53, 58 y 61 no es patentable.

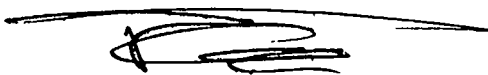
Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 30/06/2003 se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior no se encontró documento alguno que afecte la patentabilidad del objeto de la presente solicitud.

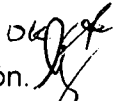
Conclusión:

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ
 Director de Nuevas Creaciones (C).

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
18 NOV. 2011

Elaborado por: Jacqueline Alfonso 
 Revisado por: Consuelo Leguizamón.