



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 324 294**

(51) Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61P 5/48** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03789123 .1**

(96) Fecha de presentación : **03.12.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1569936**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **07.09.2005**

(54) Título: **Nuevas imidazo-piridinonas e imidazo-piridazinonas sustituidas, su preparación y su uso como medicamentos.**

(30) Prioridad: **03.12.2002 DE 102 56 264**  
**07.03.2003 DE 103 09 927**

(73) Titular/es:  
**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.**  
**Binger Strasse 172**  
**55216 Ingelheim am Rhein, DE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.08.2009**

(72) Inventor/es: **Hauel, Norbert;**  
**Himmelsbach, Frank;**  
**Langkopf, Elke;**  
**Eckhardt, Matthias;**  
**Maier, Roland;**  
**Mark, Michael;**  
**Tadayyon, Mohammad y**  
**Kauffmann-Hefner, Iris**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.08.2009**

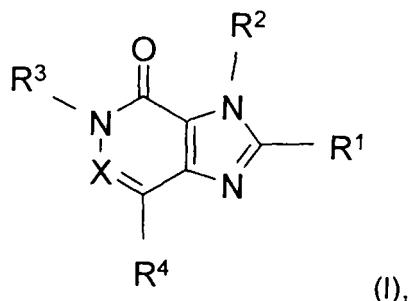
(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

## DESCRIPCIÓN

Nuevas imidazo-piridinonas e imidazo-piridazinonas sustituidas, su preparación y su uso como medicamentos.

5 Son objeto de la presente invención nuevas imidazo-piridinonas sustituidas de la fórmula general



sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre la actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV), su preparación, su utilización 25 para la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados que están relacionados con una actividad incrementada de DPP-IV o que pueden ser evitados o apaciguados mediante la reducción de la actividad de DPP-IV, en particular de diabetes mellitus tipo I o tipo II, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula general (I) o una sal fisiológicamente compatible del mismo, así como procedimientos para su preparación.

30 Por consiguiente, son objeto de la presente invención los compuestos anteriores de la fórmula general I que presentan valiosas propiedades farmacológicas, sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, los medicamentos que contienen los compuestos farmacológicamente activos, su utilización y procedimientos para su preparación.

35 El documento WO 02/14271 describe derivados de prolina en calidad de inhibidores de DPP-IV. El documento WO 03/104 229 describe derivados de imidazol heterobicíclicos condensados en calidad de inhibidores de DPP-IV.

40 En la fórmula general I anterior, significan

X un átomo de nitrógeno o un grupo de la fórmula C-R<sup>5</sup>,

significando R<sup>5</sup> un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

45 R<sup>1</sup> un grupo cicloalquilenimino de 5 a 7 miembros que está sustituido en el esqueleto de carbonos con un grupo amino y que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>,

o un grupo amino sustituido con un grupo cicloalquilo C<sub>5-7</sub>,

50 estando el grupo cicloalquilo C<sub>5-7</sub> sustituido con un grupo amino, o un átomo de carbono en la posición 3 del grupo cicloalquilo C<sub>5-7</sub> está reemplazado por un grupo -NH,

R<sup>2</sup> un grupo bencilo, en el que el radical fenilo puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor, cloro o bromo o con un grupo ciano,

55 un grupo alquenilo C<sub>3-8</sub> lineal o ramificado,

un grupo alquinilo C<sub>3-5</sub>,

60 un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-metilo,

un grupo cicloalquenil C<sub>5-7</sub>-metilo,

65 o un grupo furilmetilo, tienilmetilo, pirrolilmetilo, tiazolilmetilo, imidazolilmetilo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, piridazinilmetilo o pirazinilmetilo,

R<sup>3</sup> un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado,

# ES 2 324 294 T3

un grupo fenil-alquilo C<sub>1-3</sub> o naftil-alquilo C<sub>1-3</sub>, eventualmente sustituido en la parte de arilo con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o un grupo metoxi,

5 un grupo 2-fenil-2-hidroxi-etilo,

un grupo fenilcarbonilmetilo,

10 en el que el grupo fenilo puede estar sustituido con un grupo hidroxi, alquilogoxi C<sub>1-3</sub>, aminocarbonil-alcoxi C<sub>1-3</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>-amino)-carbonil-alcoxi C<sub>1-3</sub>, [di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino]-carbonil-alcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilamino, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonilamino, alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilamino, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilamino o amino-carbonilo,

15 un grupo (3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazolil)-carbonil-metilo,

un grupo tienilcarbonilmetilo,

un grupo heteroaril-alquilo C<sub>1-3</sub>,

20 debiéndose entender por la expresión “grupo heteroarilo” un grupo heteroarilo monocíclico, de 5 o 6 miembros, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub> o con un grupo morfolin-4-ilo, piridilo o fenilo, en donde

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

25 el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o fenil-alquilo C<sub>1-3</sub>, un átomo de oxígeno o azufre, o

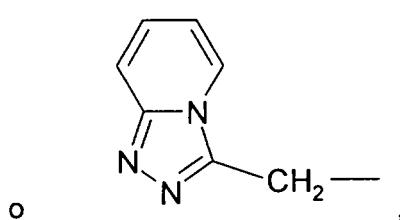
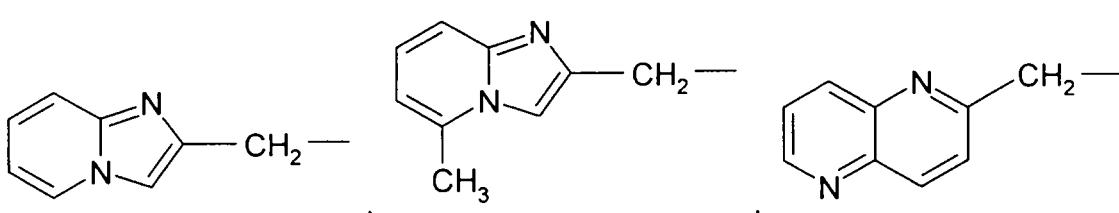
30 un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o fenil-alquilo C<sub>1-3</sub>, un átomo de oxígeno o azufre y, adicionalmente, un átomo de nitrógeno, o

35 un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o fenil-alquilo C<sub>1-3</sub>, un átomo de oxígeno o azufre y, adicionalmente, dos o tres átomos de nitrógeno,

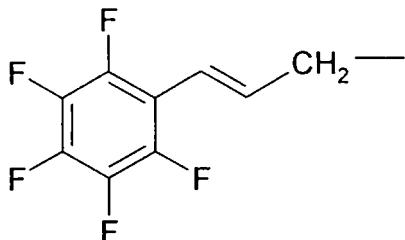
y, en donde, adicionalmente, a los grupos heteroarilo monocíclicos precedentemente mencionados puede estar condensado un anillo de fenilo a través de dos átomos de carbono contiguos, el cual puede estar eventualmente sustituido con un átomo de halógeno, con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub> o con un grupo trifluorometilo o metoxi,

40 y el enlace puede realizarse a través de un átomo de la parte heterocíclica o del anillo de fenilo condensado,

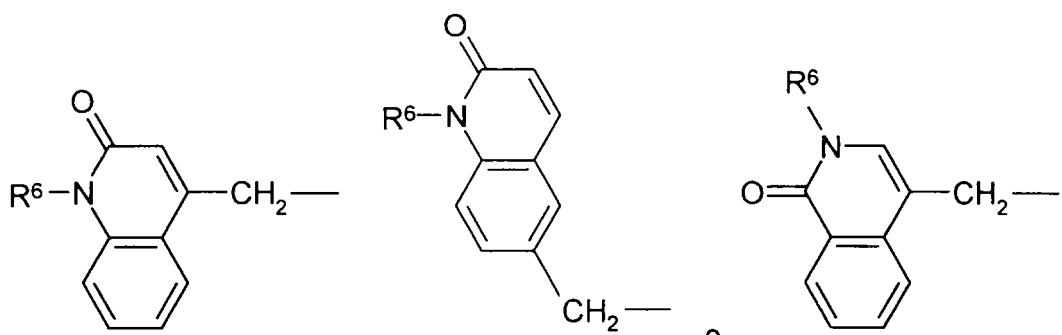
45 un grupo heteroarilmethylo bicíclico conforme a una de las fórmulas



un grupo de la fórmula



o un grupo de las fórmulas



en las que  $R^6$  significa en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,  
y  $R^4$  un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-3}$ ,

pudiendo los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones, que presentan más de dos átomos de carbono,  
si no se mencionó de otro modo, ser de cadena lineal o ramificados,

y en donde los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones estar reemplazados,  
en su totalidad o en parte, por átomos de flúor,

45 con la condición de que estén excluidos los siguientes dos compuestos:

2-(2-amino-ciclohexilamino)-3-(but-2-enil)-5-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona y

50 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-enil)-5-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona.

Se prefieren los compuestos de la fórmula general I, en los que

55  $X$  significa un átomo de nitrógeno o un grupo metino,

$R^1$  significa un grupo 3-amino-piperidin-1-ilo, 3-amino-3-metil-piperidin-1-ilo, 3-amino-pirrolidin-1-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo, (2-amino-ciclohexil)-amino o piperidin-3-il-amino,

60  $R^2$  significa un grupo bencilo, en el que el radical fenilo puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor, con  
un átomo de cloro o bromo o con un grupo ciano,

un grupo alquenilo  $C_{3-8}$  lineal o ramificado,

65 un grupo propin-3-ilo o but-2-en-4-ilo,

un grupo ciclopropilmetilo,

## ES 2 324 294 T3

un grupo cicloalquenil C<sub>5-7</sub>-metilo,

o un grupo furilmethyl o tienilmethyl,

5 R<sup>3</sup> significa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado,

un grupo fenil-alquilo C<sub>1-2</sub> o naftil-alquilo C<sub>1-2</sub>, eventualmente sustituido en la parte de arilo con un átomo de flúor, cloro o bromo o con un grupo ciano, alquilo C<sub>1-3</sub> o metoxi,

10 un grupo 2-fenil-2-hidroxi-etilo,

un grupo fenilcarbonilmethyl,

15 en el que el grupo fenilo puede estar sustituido con un grupo hidroxi, alquiloxy C<sub>1-3</sub>, aminocarbonil-alcoxi C<sub>1-3</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>-amino)-carbonil-alcoxi C<sub>1-3</sub>, [di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino]-carbonil-alcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilamino, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonilamino, alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilamino, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilamino o aminocarbonilo,

20 un grupo (3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazolil)-carbonil-metilo,

25 un grupo tienilmethylcarbonilmethyl,

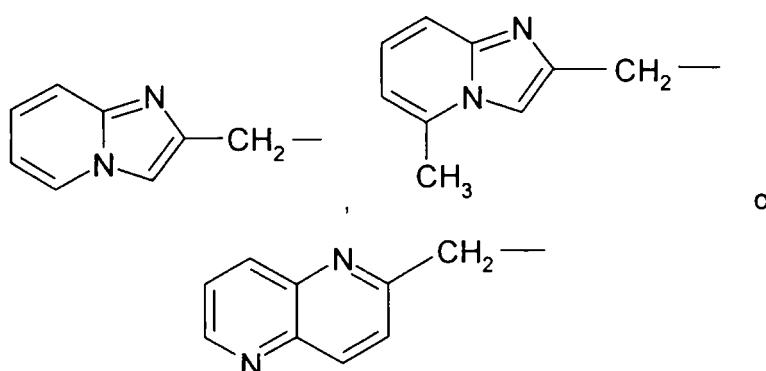
un grupo heteroaril-metilo,

debiéndose entender por la expresión "grupo heteroarilo" un grupo piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o tienilo, eventualmente sustituido con uno o dos grupos metilo o con un grupo piridilo o fenilo,

30 y, en donde, adicionalmente, a los grupos heteroarilo monocíclicos precedentemente mencionados puede estar condensado un anillo de fenilo a través de dos átomos de carbono contiguos, el cual puede estar eventualmente sustituido con un átomo de cloro, con uno o dos grupos metilo o con un grupo trifluorometilo o metoxi,

35 y el enlace puede realizarse a través de un átomo de la parte heterocíclica o del anillo de fenilo condensado,

un grupo imidazo[1,2-a]piridin-2-il-metilo de las fórmulas



55 un grupo 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-ilo de la fórmula



ES 2 324 294 T3

o un grupo de las fórmulas

5

10

15

20

25

30

35

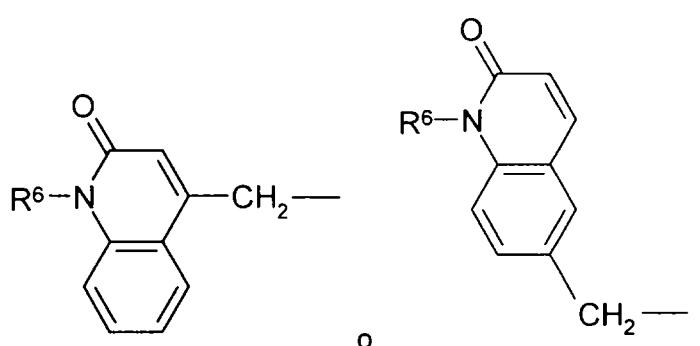
40

45

50

55

60



en las que R<sup>6</sup> significa en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

y R<sup>4</sup> significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

pudiendo los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones, que presentan más de dos átomos de carbono, si no se mencionó de otro modo, ser de cadena lineal o ramificados,

y en donde los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor,

con la condición de que estén excluidos los siguientes dos compuestos:

2-(2-amino-ciclohexilamino)-3-(but-2-inil)-5-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona y

2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales,

pero en particular los compuestos de la fórmula general I, en los que

X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están definidos como se menciona antes y

R<sup>1</sup> significa un grupo 3-amino-piperidin-1-ilo,

con la condición de que esté excluido el siguiente compuesto:

2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Un segundo subgrupo de los compuestos preferidos se refiere a los compuestos de la fórmula general I, en los que

X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están definidos como se menciona antes y

R<sup>2</sup> significa un grupo 3-metil-alilo, un grupo 3,3-dimetilalilo o un grupo but-2-in-4-ilo,

con la condición de que estén excluidos los siguientes dos compuestos:

2-(2-amino-ciclohexilamino)-3-(but-2-inil)-5-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona y

2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona,

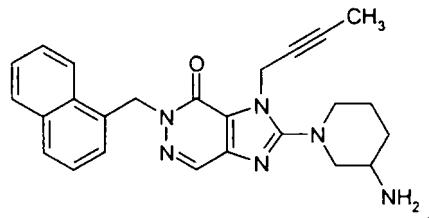
sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

ES 2 324 294 T3

Son particularmente preferidos los siguientes compuestos de la fórmula general I:

(1) 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

5



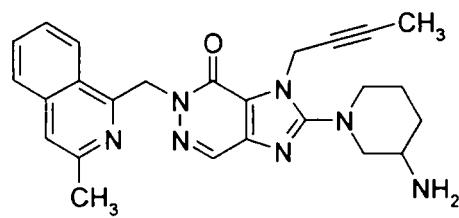
10

15

(2) 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-but-2-inil-5-(3-metil-isoquinolin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

20

25

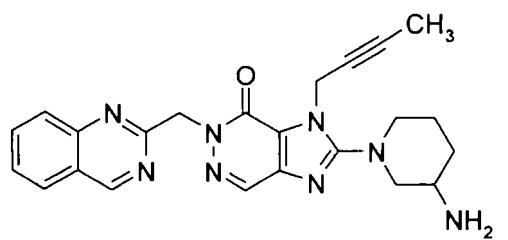


30

(3) 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

35

40



45

(4) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

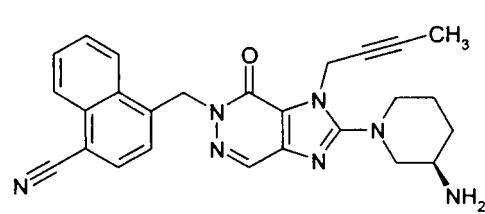
50

55

(5) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-ciano-naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

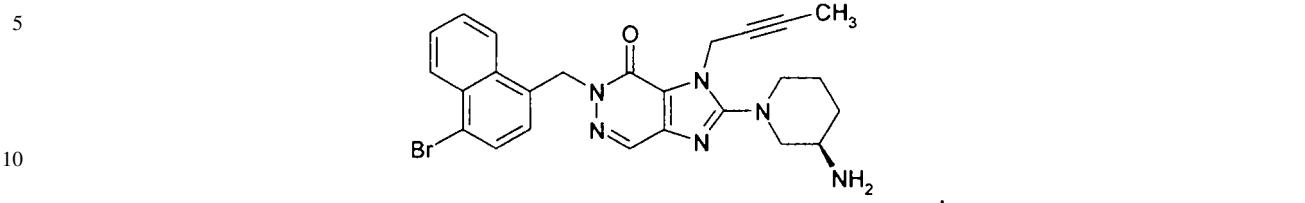
60

65

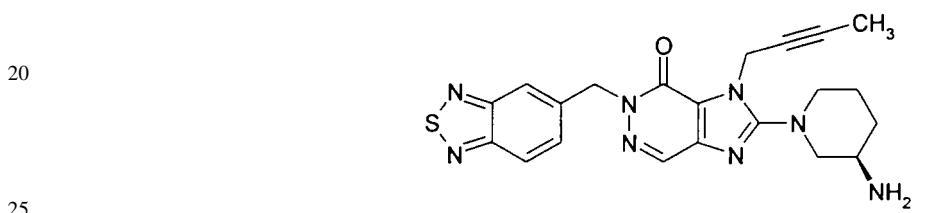


ES 2 324 294 T3

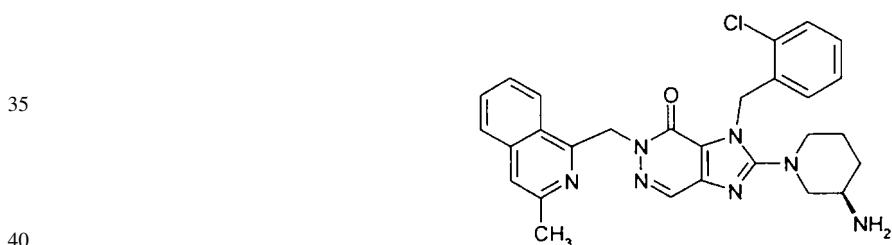
(6) 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-bromonaft-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



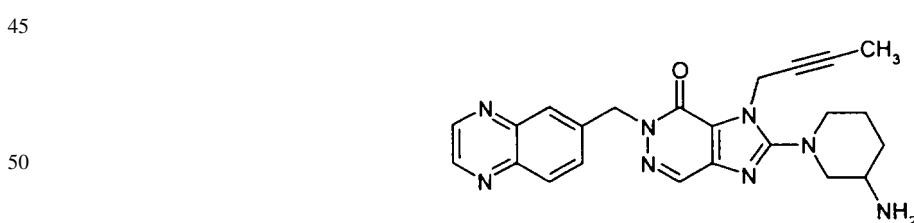
15 (7) 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]pi-ridazin-4-ona



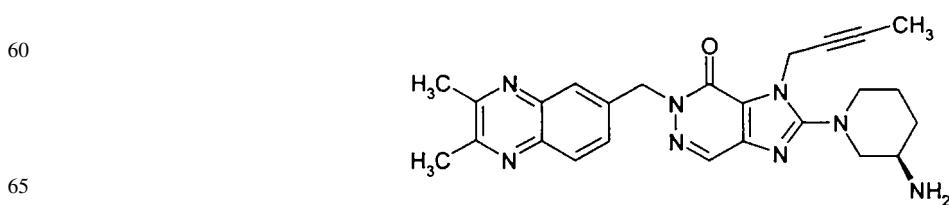
30 (8) 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-clorobencil)-5-(3-metil-isoquinolin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



45 (9) 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(quinoxalin-6-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

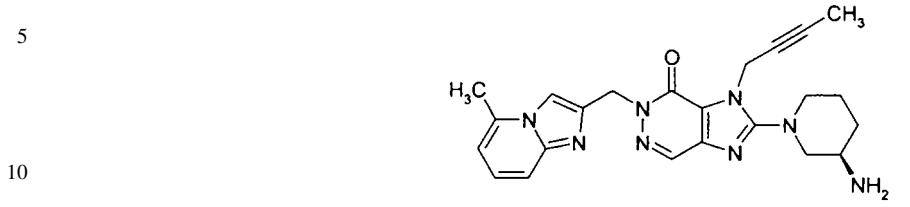


55 (10) 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(2,3-dimetil-quinoxalin-6-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

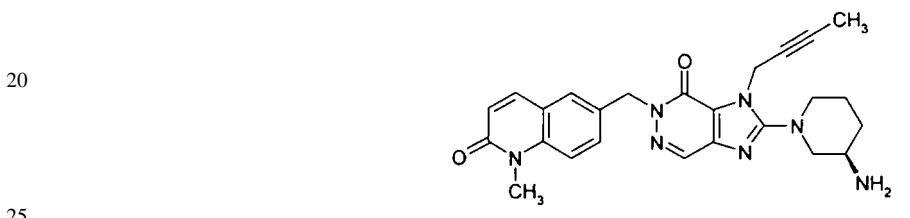


ES 2 324 294 T3

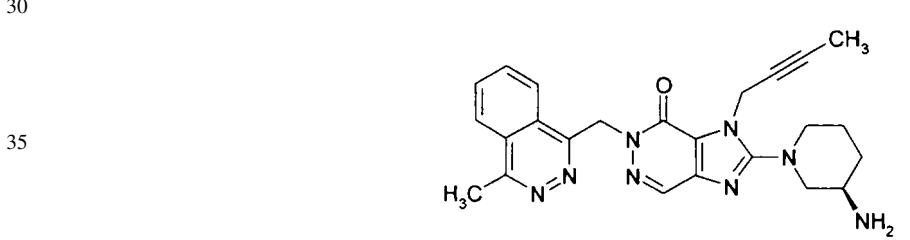
(11) 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



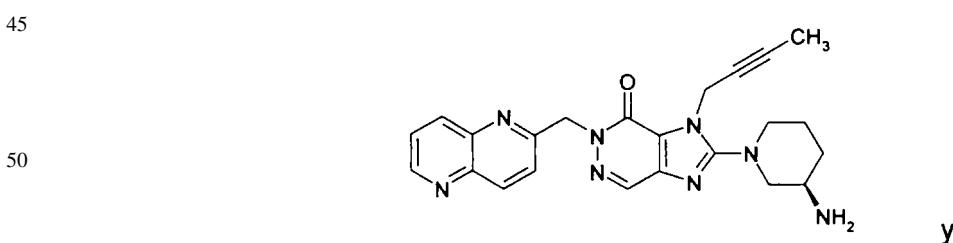
15 (12) 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(1-metil-1*H*-quinolin-2-on-6-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



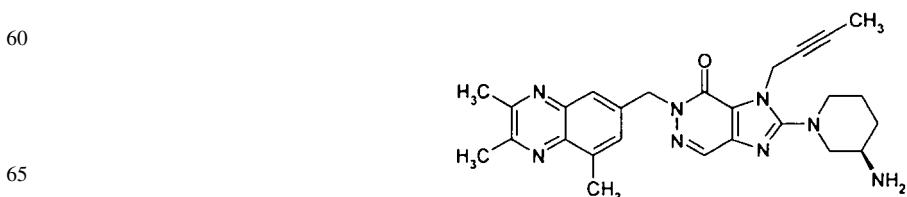
30 (13) 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-ftalazin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



(14) 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-([1,5]naftiridin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



55 (15) 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(2,3,8-trimetil-quinoxalin-6-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

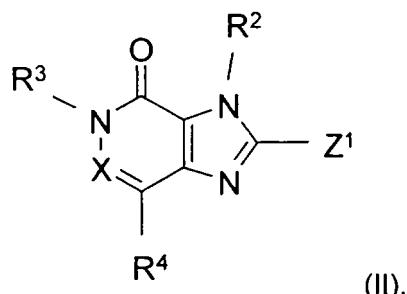


así como sus enantiómeros y sus sales.

# ES 2 324 294 T3

De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula general I se obtienen según procedimientos en sí conocidos, por ejemplo según los siguientes procedimientos:

5 a) Reacción de un compuesto de la fórmula general



en la que

20 X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están definidos como se menciona al comienzo y

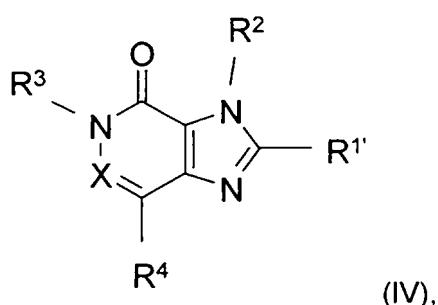
25 Z<sup>1</sup> representa un grupo lábil nucleófugo tal como, por ejemplo, un átomo de cloro o bromo, o un grupo alquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfinilo o alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, con una amina de la fórmula general



30 en la que R<sup>1</sup> está definido como al comienzo.

35 La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como isopropanol, butanol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etilenglicolmonometileter, etilenglicoldietileter o sulfolano, eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica terciaria, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de potasio, de una base orgánica terciaria, por ejemplo trietilamina o en presencia de N-etil-diisopropilamina (base de Hünig), pudiendo servir estas bases orgánicas al mismo tiempo también como disolventes y, eventualmente, en presencia de un acelerador de la reacción tal como un halogenuro de metal alcalino o un catalizador a base de paladio a temperaturas entre -20 y 180°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 120°C. Sin embargo, la reacción también se puede llevar a cabo sin disolventes o en un exceso de la amina de la fórmula general R<sup>4+</sup>-H.

40 b) Desprotección de un compuesto de la fórmula general



45 en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están definidos como al comienzo y

50 R<sup>1'</sup> significa uno de los grupos mencionados al comienzo para R<sup>1</sup>, en que el grupo imino, amino o alquilamino está sustituido con un grupo protector.

55 La liberación de un grupo amino a partir de un precursor protegido es una reacción convencional en la química orgánica de síntesis. Como grupos protectores entran en cuestión una pluralidad de grupos. Una perspectiva sobre la química de los grupos protectores se encuentra en Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, segunda edición, 1991, editorial John Wiley and Sons, así como en Philip J. Kocienski, Protecting Groups, editorial Georg Thieme, 1994.

## ES 2 324 294 T3

Como ejemplos de grupos protectores se pueden mencionar:

el grupo terc.-butiloxicarbonilo, el cual se puede separar mediante tratamiento con un ácido tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o mediante tratamiento con bromotrimetilsilano o yodotrimetilsilano, 5 eventualmente con utilización de un disolvente tal como cloruro de metileno, acetato de etilo, dioxano, metanol, isopropanol o dietiléter, a temperaturas entre 0 y 80°C,

el grupo 2.2.2-tricloroetoxicarbonilo, el cual se puede separar mediante tratamiento con metales tales como, por ejemplo, zinc o cadmio, en un disolvente tal como ácido acético o en una mezcla a base de tetrahidrofurano y de un 10 ácido débil acuoso, a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado y

el grupo carbobenciloxicarbonilo, el cual se puede separar, por ejemplo, mediante hidrogenolisis en presencia de 15 un catalizador de metal noble tal como, por ejemplo, paladio-carbono, y en un disolvente tal como, por ejemplo, alcoholes, acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano o mezclas de estos disolventes, a temperaturas entre 0°C y el punto de fusión del disolvente, mediante tratamiento con tribromuro de boro en cloruro de metileno, a temperaturas entre -20°C y la temperatura ambiente, o mediante tratamiento con cloruro de aluminio/anisol, a temperaturas entre 0°C y la temperatura ambiente.

En caso deseado, a continuación, se separa un radical protector utilizado durante las reacciones para la protección 20 de grupos reactivos y/o

un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se separa en sus estereoisómeros y/o

un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se transforma en sus sales, en particular para la aplicación 25 farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles con un ácido inorgánico u orgánico.

En el caso de las reacciones precedentemente descritas grupos reactivos, eventualmente presentes, tales como 30 grupos hidroxi, carboxi, fosfono, O-alquil-fosfono, amino, alquilamino o imino, se pueden proteger durante la reacción mediante grupos protectores habituales los cuales se separan de nuevo después de la reacción.

Por ejemplo, como radical protector de un grupo hidroxi entra en consideración el grupo trimetilsililo, acetilo, benzoílo, metilo, etilo, terc.-butilo, trítilo, bencilo o tetrahidropiranilo,

como radicales protectores para un grupo carboxi, el grupo trimetilsililo, metilo, etilo, terc.-butilo, bencilo o tetra- 35 hidropiranilo,

como radicales protectores para un grupo fosfono, un grupo alquilo tal como el grupo metilo, etilo, isopropilo o n-butilo, el grupo fenilo o bencilo, o

40 como radicales protectores para un grupo amino, alquilamino o imino, el grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxicarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo y, para el grupo amino, adicionalmente el grupo ftalilo.

La separación eventualmente subsiguiente de un radical protector utilizado se efectúa, por ejemplo, por hidrólisis 45 en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o por vía aprótica, por ejemplo en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0 y 120°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 100°C.

50 La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se efectúa, sin embargo, por ejemplo por hidrogenolisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético o ácido acético glacial, eventualmente bajo adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 100°C, pero preferiblemente a temperaturas ambiente entre 20 y 60°C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero preferiblemente de 3 a 5 bar. La separación de un radical 2,4-dimetoxibencilo se efectúa, sin embargo, de preferencia en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

La separación de un radical terc.-butilo o terc.-butiloxicarbonilo se efectúa, preferiblemente, por tratamiento con 60 un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o por tratamiento con yodotrimetilsilano, eventualmente con utilización de un disolvente tal como cloruro de metileno, dioxano, metanol o dietiléter.

La separación de un radical trifluoroacetilo se efectúa, preferiblemente, por tratamiento con un ácido tal como 65 ácido clorhídrico, eventualmente en presencia de un disolvente tal como ácido acético, a temperaturas entre 50 y 120°C, o por tratamiento con lejía de sosa, eventualmente en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0 y 50°C.

La separación de un radical ftalilo se efectúa preferiblemente en presencia de hidrazina o de una amina primaria 70 tal como metilamina, etilamina o n-butilamina, en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/agua o dioxano, a temperaturas entre 20 y 50°C.

## ES 2 324 294 T3

La separación de sólo un radical alquilo de un grupo O,O'-dialquil-fosfona se efectúa, por ejemplo, con yoduro de sodio en un disolvente tal como acetona, etilmelilcetona, acetonitrilo o dimetilformamida, a temperaturas entre 40 y 150°C, pero preferiblemente a temperaturas entre 60 y 100°C.

5 La separación de los dos radicales alquilo de un grupo O,O'-dialquil-fosfona se efectúa, por ejemplo, con yodo-trimetilsilano, bromotrimetilsilano o clorotrimetil-silano/yoduro de sodio en un disolvente tal como cloruro de metilo, cloroformo o acetonitrilo, a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, pero preferiblemente a temperaturas entre 20 y 60°C.

10 Además, los compuestos obtenidos de la fórmula general I obtenidos, como ya se ha mencionado al comienzo, pueden ser separados en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros. Así, por ejemplo, mezclas cis/trans se pueden separar en sus isómeros cis y trans, y compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo se pueden separar en sus enantiómeros.

15 Así, por ejemplo, las mezclas cis/trans obtenidas se pueden separar por cromatografía en sus isómeros cis y trans, los compuestos obtenidos de la fórmula general I, que aparecen en forma de racematos, se pueden separar de acuerdo con métodos en sí conocidos (véase la cita de Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", volumen 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodas ópticos, y los compuestos de la fórmula general I que tienen por lo menos 20 2 átomos de carbono asimétricos se pueden separar, por causa de sus diferencias físicas y químicas, de acuerdo con métodos en sí conocidos, p.ej. por cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus diastereoisómeros, los cuales, caso de que resulten en forma racémica, se pueden separar a continuación en los enantiómeros, tal como antes se ha mencionado.

25 La separación en los enantiómeros se efectúa preferiblemente mediante separación dentro de una columna en fases quirales o por recristalización en un disolvente ópticamente activo o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados tales como p.ej. ésteres o amidas, especialmente ácidos y sus derivados activados o alcoholes, y mediante separación de la mezcla de sales diastereoisómeras obtenida de esta manera o de sus derivados, p.ej. en virtud de diferentes solubilidades, pudiéndose los antípodas libres poner en libertad a partir de las sales diastereoisómeras puras o sus derivados por acción de agentes apropiados. Ácidos ópticamente activos particularmente habituales son p.ej. las formas D y L de ácido tartárico o ácido dibenzoil-tartárico, ácido di-O-p-toluil-tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quínico. Como alcohol ópticamente activo entra en consideración por ejemplo (+)- o (-)-mentol y como radical acilo ópticamente activo en amidas entra en consideración por ejemplo el radical (+)- o (-)-mentil-oxicarbonilo.

35 Además, los compuestos obtenidos de la fórmula I se pueden transformar en sus sales, especialmente para la aplicación farmacéutica en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran en consideración para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

40 Además, los nuevos compuestos así obtenidos de la fórmula I, en el caso de que éstos contengan un grupo carboxi, se pueden transformar en caso deseado a continuación en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, especialmente para la aplicación farmacéutica en sus sales fisiológicamente compatibles. Como bases entran en consideración en este caso, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, ciclohexil-amina, etanol-amina, dietanol-amina y trietanol-amina.

45 Los compuestos de las fórmulas generales II hasta IV, utilizados como sustancias de partida, son conocidos en la bibliografía, o estos se obtienen de acuerdo con procedimientos conocidos por la bibliografía, por ejemplo por las vías de síntesis representadas en los Esquemas 1 a 5. Se prefiere la síntesis reproducida en el Esquema 4.

50

(Esquema pasa a página siguiente)

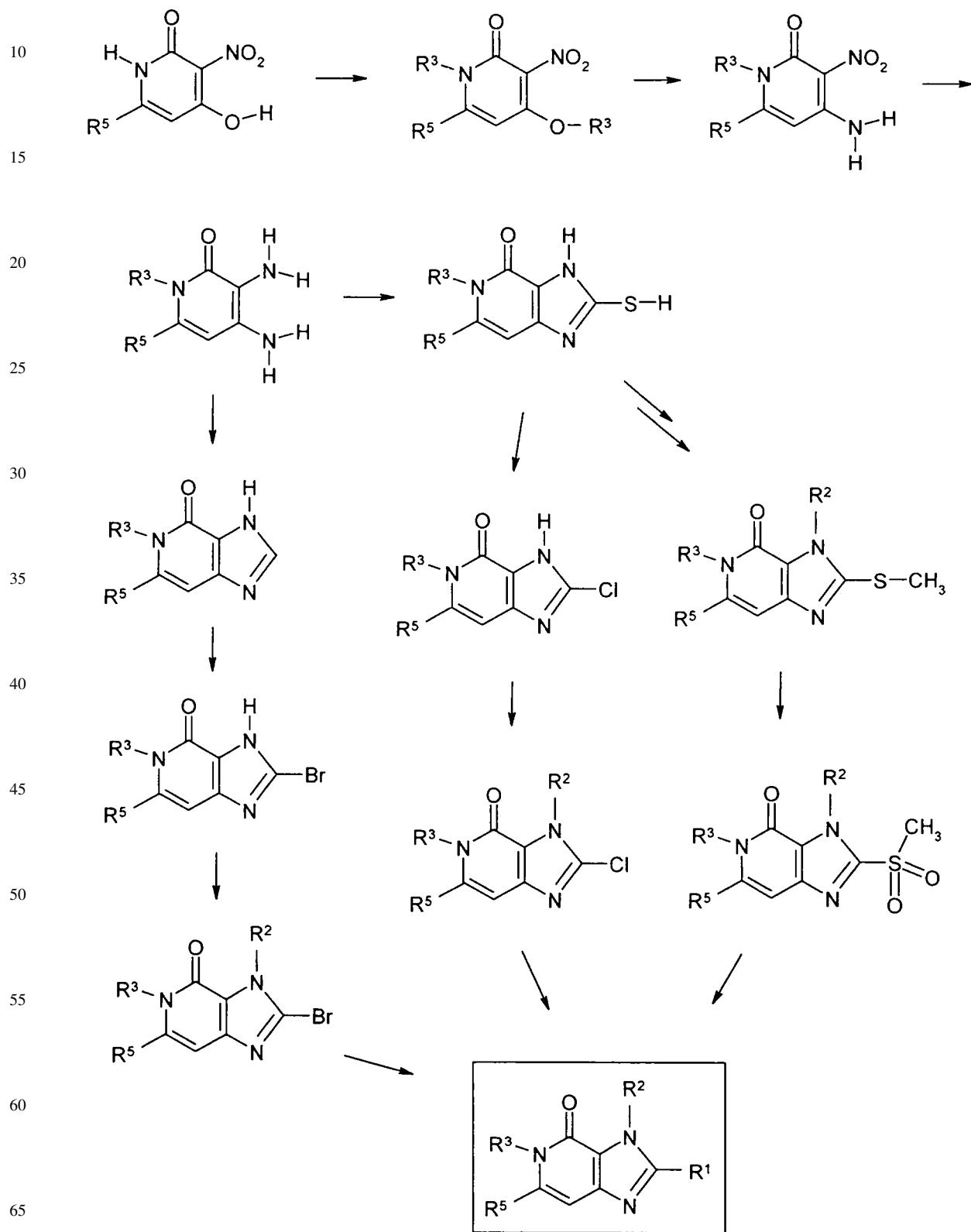
55

60

65

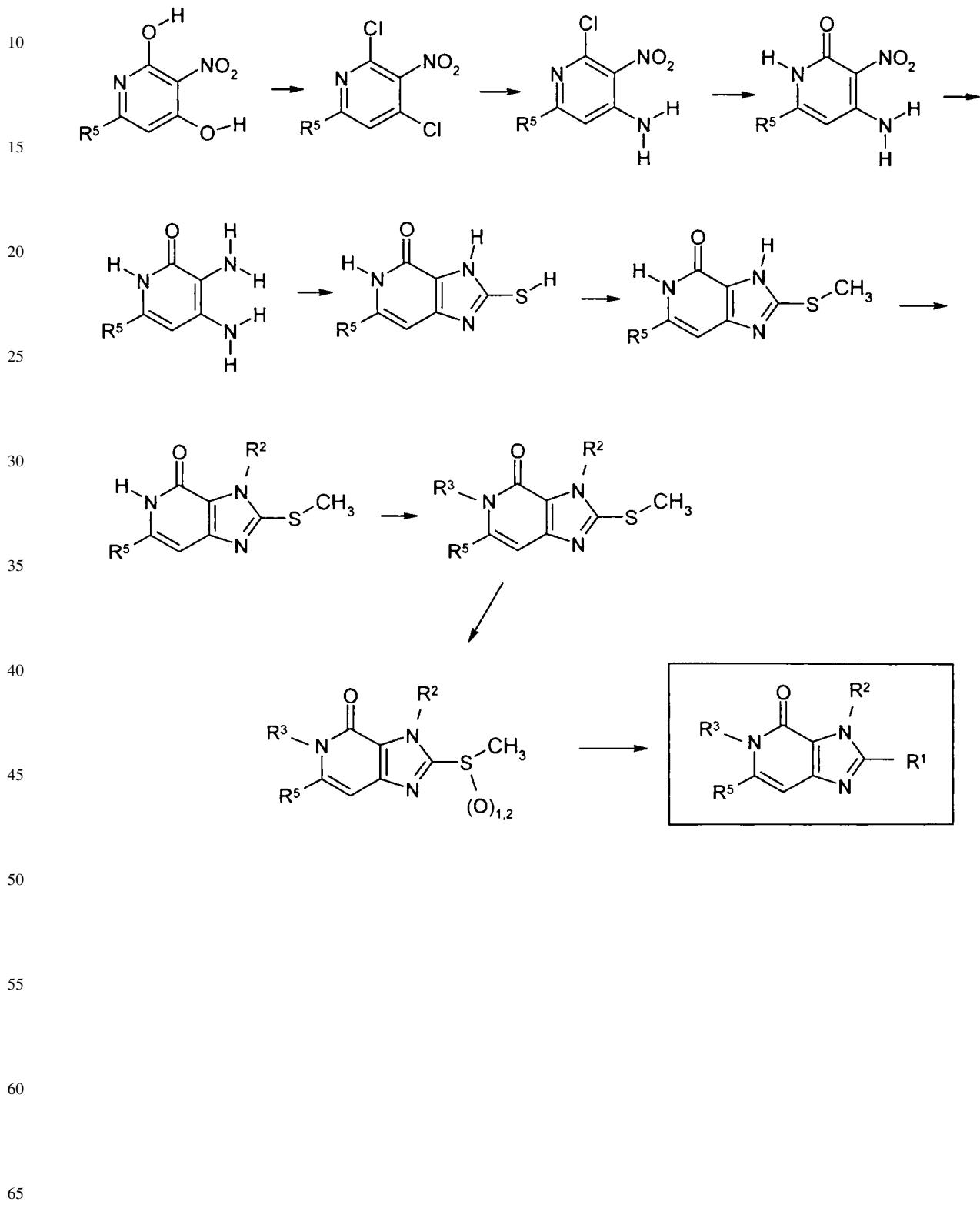
Esquema 1

5 Posible vía de síntesis para dar las  
 3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-onas sustituidas



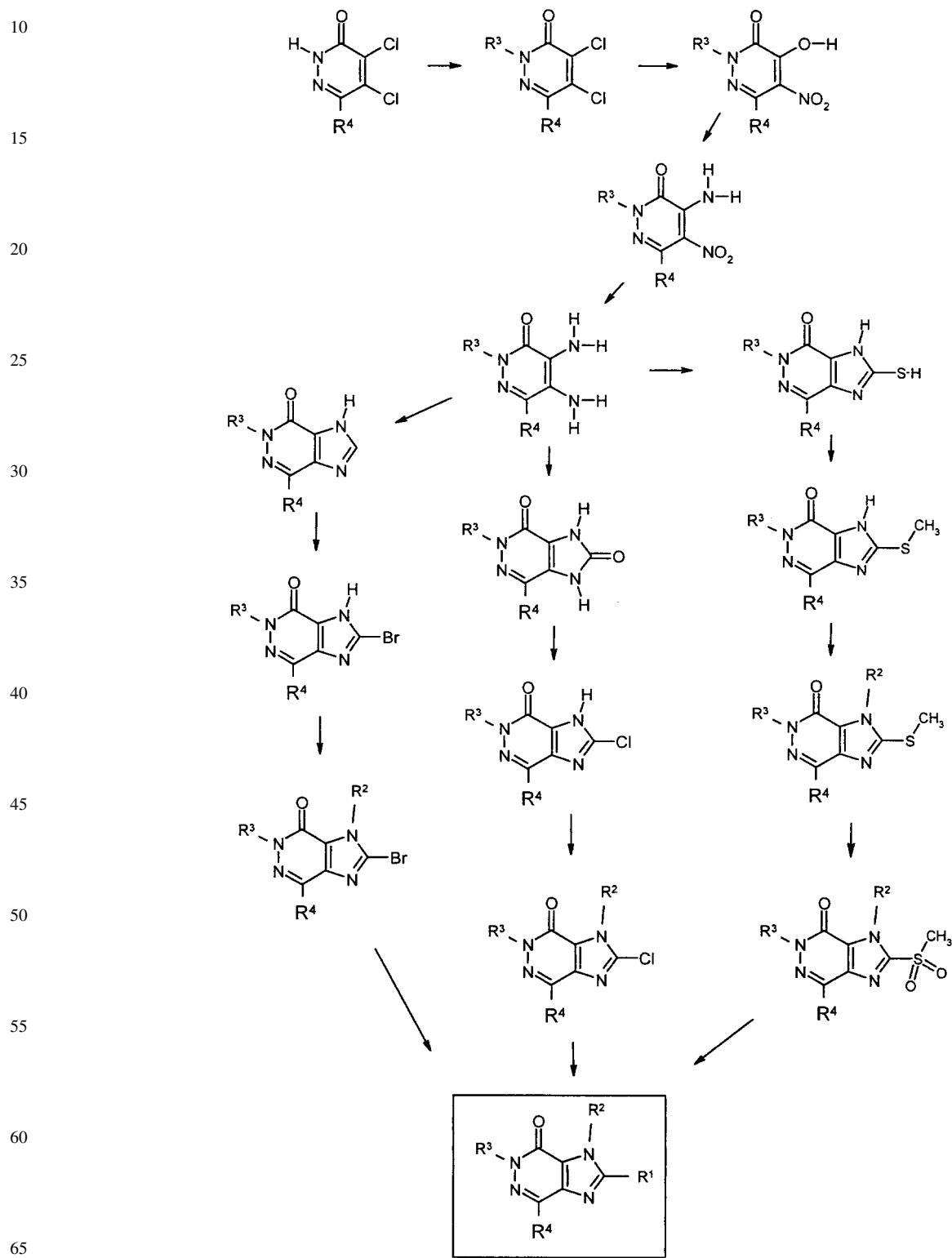
Esquema 2

Possible vía de síntesis alternativa para dar las  
5 3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-onas sustituidas



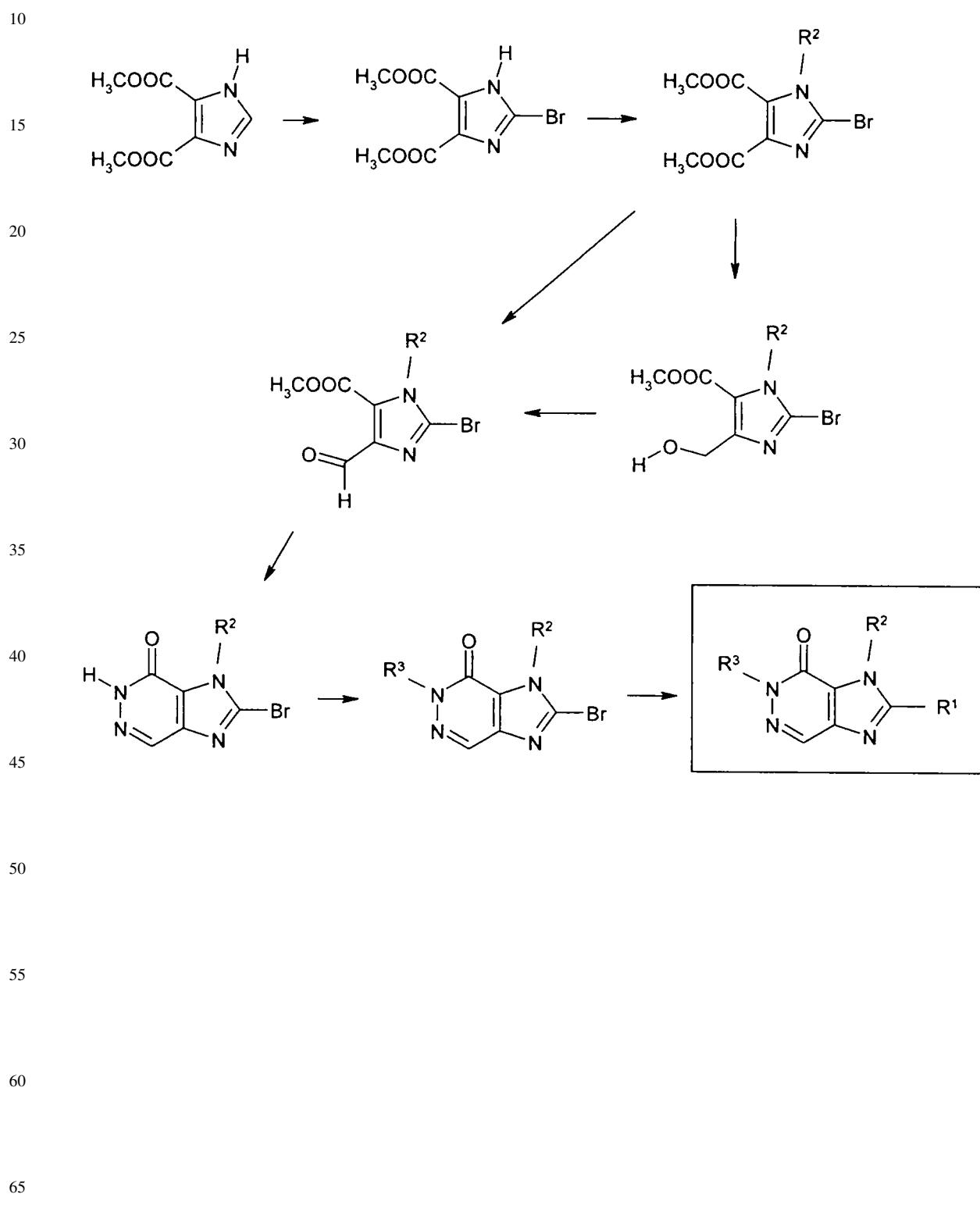
Esquema 3

5  
**Possible vía de síntesis para dar las  
 3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-onas sustituidas**



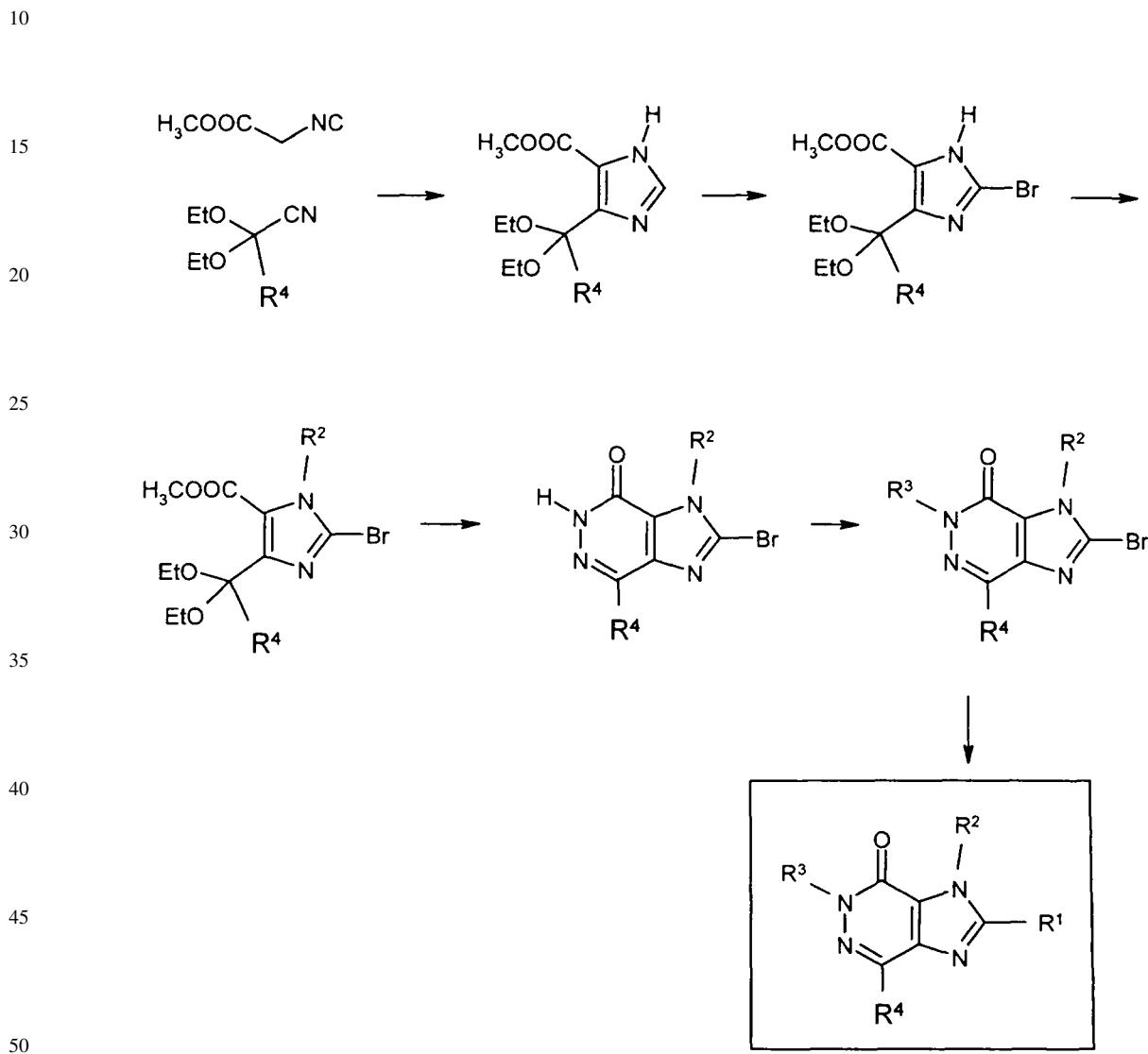
Esquema 4

Possible vía de síntesis alternativa para dar las  
5 3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-onas sustituidas



### Esquema 5

Possible vía de síntesis para dar las  
3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-onas sustituidas



Como ya se mencionó al comienzo, los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención y sus sales fisiológicamente compatibles presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre la enzima DDP-IV.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se examinaron como sigue:

60 La capacidad de las sustancias y de sus correspondientes sales de inhibir la actividad de DPP-IV puede demostrarse en una disposición de ensayo en la que, como fuente de DPP-IV, se utiliza un extracto de la línea de células de carcinoma de colon humana Caco-2. La diferenciación de las células para inducir la expresión de DPP-IV se llevó a cabo según la descripción de Reiher *et al.* en un artículo con el título "Increased expression of intestinal cell line Caco-2" aparecido en Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, páginas 5757-5761 (1993). El extracto de células se obtuvo de células solubilizadas en un tampón (Tris HCl 10 mM, NaCl 0,15 M, 0,04 t.i.u. de aprotinina, 0,5% de Nonidet-P40, pH 8,0) mediante centrifugación a 35.000 g durante 30 minutos a 4°C (para la separación de los residuos de células).

El análisis de DPP-IV se llevó a cabo como sigue:

50  $\mu\text{l}$  de solución de sustrato (AFC; AFC es amido-4-trifluorometilcumarina), concentración final 100  $\mu\text{M}$ , se dispusieron en placas de microtitulación negras. Se añadieron mediante pipeteado 20  $\mu\text{l}$  de tampón de análisis (concentración final Tris HCl 50 mM, pH 7,8, NaCl 50 mM, DMSO al 1%). La reacción se inició mediante la adición de 30  $\mu\text{l}$  de proteína Caco-2 solubilizada (concentración final 0,14  $\mu\text{g}$  de proteína por pocillo). Las sustancias de ensayo a examinar se añadieron típicamente prediluidas en 20  $\mu\text{l}$ , reduciéndose entonces correspondientemente el volumen del tampón de análisis. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y la duración de la incubación ascendió a 60 minutos. Después se midió la fluorescencia en un contador multietiqueta Victor 1420, encontrándose la longitud de onda de excitación en 405 nm y la longitud de onda de emisión en 535 nm. Los valores ciegos (correspondientes a 0% de actividad) se obtuvieron en tandas sin proteína Caco-2 (el volumen fue reemplazado por tampón de análisis), valores control (correspondientes al 100% de actividad) se obtuvieron en tandas sin adición de sustancia. El poder de acción de las respectivas sustancias de ensayo, expresado como valores  $\text{IC}_{50}$ , se calculó a partir de curvas de dosis-efecto que consistían en cada caso en 11 puntos de medición. En este caso, se obtuvieron los siguientes resultados:

15

20

25

30

{PRIVATE }	Compuesto (Ejemplo n)	Inhibición de DPP IV $\text{IC}_{50}$ [nM]
	2	1,3
	7	5,4
	182	1,2
	191	14
	195	17
	202	9,8
	205	5,4
	217	10

Los compuestos preparados de acuerdo con la invención son bien compatibles ya que, por ejemplo después de la administración oral de 10 mg/kg del compuesto del Ejemplo 2, no se pudieron observar alteraciones en el comportamiento de los animales.

En relación con la capacidad de inhibir la actividad de DPP-IV, los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables son adecuados para influir en todos aquellos estados o enfermedades sobre los que se puede influir mediante una inhibición de la actividad de DPP-IV. Por lo tanto, es de esperar que los compuestos de acuerdo con la invención sean adecuados para la prevención y el tratamiento de enfermedades o estados tales como diabetes mellitus tipo I y tipo II, complicaciones diabéticas, acidosis metabólica o cetosis, resistencia a insulina, dislipidemias de la más diversa génesis, artritis, ateroesclerosis y enfermedades relacionadas, adiposidad, trasplante de aloinjerto y osteoporosis provocada por calcitonina. Además de ello, estas sustancias son adecuadas para impedir la degeneración de células B tales como, por ejemplo, apoptosis o necrosis de células B pancreáticas. Las sustancias son adecuadas, además, para mejorar y recuperar la funcionalidad de células pancreáticas, junto a ello también para aumentar el número y el tamaño de células B pancreáticas. Adicionalmente y, confirmado por el papel de los péptidos similares a glucagon tales como, por ejemplo, GLP-1 y GLP-2 y su enlace con la inhibición de DPP-IV, es de esperar que los compuestos de acuerdo con la invención sean adecuados para conseguir, entre otros, un efecto sedante o desencadenante de miedo, y además de ello influir favorablemente sobre estados catabólicos después de operaciones o respuestas hormonales de estrés o poder reducir la mortalidad y morbilidad después de infarto de miocardio. Además de ello, son adecuados para el tratamiento de todos los estados que estén relacionados con los efectos antes mencionados y sean inducidos por GLP-1 o GLP-2. Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear asimismo como diuréticos o antihipertensores y son adecuados para la prevención y el tratamiento del fallo renal agudo. Asimismo, son adecuados para la prevención y terapia de enfermedades intestinales inflamatorias crónicas. Además de ello, se espera que los inhibidores de DPP-IV y, por consiguiente, también de los compuestos de acuerdo con la invención se puedan utilizar para el tratamiento de la no fecundidad o para mejorar la fecundidad en seres humanos o en el organismo de mamíferos, en particular cuando la infecundidad se encuentre relacionada con una resistencia a insulina o con el síndrome ovárico poliquístico. Además, las sustancias son adecuadas para influir sobre estados defectuosos de la hormona del crecimiento que van acompañados de un crecimiento reducido.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse también en combinación con otras sustancias activas. A los agentes terapéuticos adecuados para una combinación de este tipo pertenecen, por ejemplo, antidiabéticos tales como, por ejemplo, metformina, sulfonilureas (por ejemplo glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), nateglinida, repaglinida, tiazolidin-dionas (por ejemplo rosiglitazona, pioglitazona), gamma-agonistas de PPAR (por ejemplo GI 262570), inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo acarbose, voglibosa), antagonistas alfa-2, insulina y análogos de insulina, análogos de GLP-1 y GLP-2 (por ejemplo exendina-4) o amilina. Además, inhibidores de la

# ES 2 324 294 T3

proteínotirosinafosfatasa 1, sustancias que afectan a un producción desregulada de glucosa en el hígado tales como, por ejemplo, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, o de la fructosa 1,6-bisfosfatasa, de la glicogenofosforilasa, antagonistas de receptor de glucagon e inhibidores del fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa, de la glicogensintasa-quinasa o de la piruvatodeshidroquinasa, reductores de lípidos tales como, por ejemplo, inhibidores de HMG-CoA-reductasa (por ejemplo simvastatina, atorvastatina) o fibratos (por ejemplo bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y sus derivados, inhibidores de la resorción de colesterol tal como, por ejemplo, ezetimiba, sustancias fijadoras de ácido biliar, tales como, por ejemplo, colestiramina, compuestos que aumentan HDL tal como, por ejemplo, inhibidores de CETP o reguladores de ABC1 o principios activos para el tratamiento de la obesidad tales como, por ejemplo sibutramina o tetrahidrolipstatina o agonistas  $\beta 3$  tal como SB-418790 o AD-9677. Además, es adecuada una combinación con medicamentos para influir sobre la hipertensión sanguínea tales como, por ejemplo, antagonistas de AII o inhibidores de ACE, diuréticos,  $\beta$ -bloqueadores y otros o combinaciones de los mismos.

La dosificación necesaria para conseguir un efecto correspondiente asciende, convenientemente en el caso de la administración intravenosa a 1 hasta 100 mg, preferiblemente a 1 hasta 30 mg y, en el caso de la administración por vía oral, a 1 hasta 1000 mg, preferiblemente a 1 hasta 100 mg, en cada caso 1 a 4 veces al día. Para ello, los compuestos de la fórmula I preparados de acuerdo con la invención se pueden incorporar en preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, junto con una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes habituales inertes, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbita, agua/poli-etylenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboxi-metilcelulosa o sustancias con contenido en grasas tales como grasa dura o sus mezclas adecuadas.

Los siguientes ejemplos han de explicar más detalladamente la invención:

Para la síntesis de los compuestos que contienen un grupo 3-amino-piperidin-1-ilo quiral se utilizó el correspondiente reactivo quiral, a saber (R)-3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidina, como material de partida. (R)-3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidina se preparó partiendo de (R)-1-bencil-3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidina, la cual se preparó análogamente al enantiómero (S) conocido por la bibliografía (véase Moon, Sung-Hwan; Lee, Sujin; Synth. Commun.; 28; 21; 1998; 3919-3926).

Aproximadamente 2 g de (R)-1-bencil-3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidina se hidrogenan en 20 ml de metanol durante 24 horas a la temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 3 bar en presencia de 200 mg de paladio sobre carbón activo (Pd al 10%). Después se filtra con succión del catalizador y el filtrado se concentra hasta sequedad.

Punto de fusión: 119°C

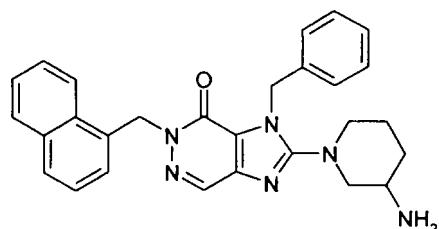
espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 201 [M+H]<sup>+</sup>

40

## Ejemplo 1

2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-bencil-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona  
45

50

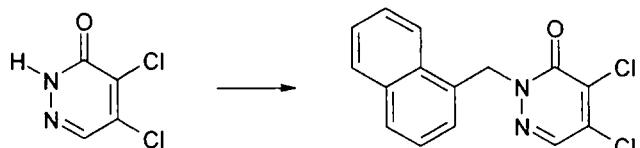


55

### 1a) 4,5-dicloro-2-naftalin-1-ilmetil-2H-piridazin-3-ona

60

65



# ES 2 324 294 T3

A una solución de 10,0 g (60,61 mmol) de 4,5-dicloro-3-hidroxi-piridazina en 50 ml de dimetilsulfóxido se añadieron 9,0 g (65 mmol) de carbonato de potasio, luego se agregaron 9,42 g (63 mmol) de 1-(clorometil)-naftalina y se agitó durante 17 horas a 50°C. La solución oscura se mezcló después del enfriamiento con 300 ml de agua destilada, luego se incorporaron con agitación 300 ml de diclorometano, se filtró con succión a través de Celite, la fase acuosa se separó y se extrajo todavía tres veces en cada caso con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto bruto, así obtenido, se disolvió en 250 ml de diclorometano, la solución se filtró sobre gel de sílice y luego se concentró. El residuo se trituró con éter de petróleo, se filtró con succión y se secó.

10 Rendimiento: 67,6% del teórico.

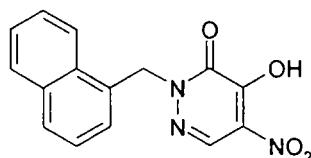


15 valor de R<sub>f</sub>: 0,71 (gel de sílice, diclorometano)

espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 305/7 (Cl)

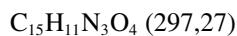
20 1b) 4-hidroxi-2-naftalin-1-ilmetil-5-nitro-2H-piridazin-3-ona

25



30 A una solución de 12 g (39,3 mmol) de 4,5-dicloro-2-naftalin-1-ilmetil-2H-piridazin-3-ona en 120 ml de dimetilformamida se añadió una solución de 11,04 g (160 mmol) de nitrito de sodio en 40 ml de agua y la mezcla se agitó durante 24 horas a 85°C. Luego se concentró en vacío y el residuo se mezcló agitando con una mezcla a base de 30 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado y 30 ml de etanol, cristalizando el producto. Se filtró con succión, se lavó con etanol y se secó.

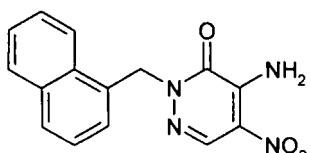
35 Rendimiento: 81,7% del teórico.



40 valor de R<sub>f</sub>: 0,32 (gel de sílice, diclorometano/etanol 19:1)

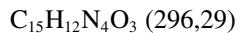
45 1c) 4-amino-2-naftalin-1-ilmetil-5-nitro-2H-piridazin-3-ona

50



55 9,4 g (31,6 mmol) de 4-hidroxi-2-naftalin-1-ilmetil-5-nitro-2H-piridazin-3-ona se mezclaron con 150 ml de solución amonícal metanólica saturada y se calentó en la bomba de Roth durante 24 horas a 130°C. La mezcla se concentró en el evaporador rotatorio hasta aproximadamente 40 ml de volumen, el producto precipitado se filtró con succión y se recristalizó en tetrahidrofurano.

Rendimiento: 53,4% del teórico.

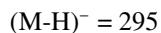


60

valor de R<sub>f</sub>: 0,68 (gel de sílice, diclorometano/etanol 50:1)

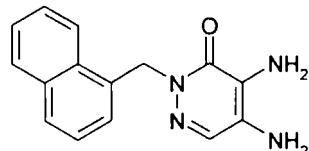
espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 297

65



# ES 2 324 294 T3

1d) *4,5-diamino-2-naftalin-1-ilmetil-2H-piridazin-3-ona*



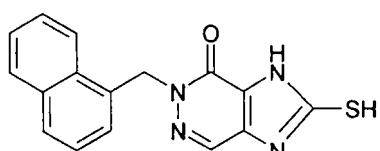
10 5 g (16,88 mmol) de 4-amino-2-naftalin-1-ilmetil-5-nitro-2H-piridazin-3-ona, disueltos en 150 ml de tetrahidrofurano se redujeron, bajo adición de 250 mg de óxido de platino, en un equipo Parr a la temperatura ambiente y 2 atm de H<sub>2</sub>. El catalizador se separó por filtración, el filtrado se concentró y el producto bruto, así obtenido, se continuó elaborando sin purificación ulterior.

15 Rendimiento: 99% del teórico.

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O (266,3)

20 valor de R<sub>f</sub>: 0,14 (gel de sílice, diclorometano/etanol 19:1)

1e) *2-mercacho-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*



30 A una solución de 4,4 g (16,5 mmol) de 4,5-diamino-2-naftalin-1-ilmetil-2H-piridazin-3-ona en 100 ml de tetrahidrofurano se añadieron 4,99 g (28,0 mmol) de N,N'-tiocarbonildiimidazol y se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Despues se concentró por evaporación en vacío, el residuo se mezcló con aproximadamente 30 ml de agua, se acidificó débilmente con ácido clorhídrico y el producto precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó.

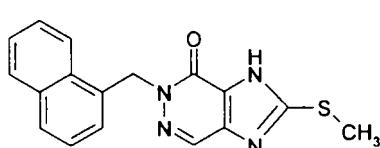
Rendimiento: 98% del teórico.

40 C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS (308,36)

valor de R<sub>f</sub>: 0,22 (gel de sílice, diclorometano/etanol 19:1)

45 espectro de masas: (M-H)<sup>-</sup> = 307

1f) *2-metilsulfanil-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*



55 A una suspensión de 5,3 g (17,19 mmol) de 2-mercacho-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona en 100 ml de diclorometano y 100 ml de metanol se añadieron 2,38 g (17,2 mmol) de carbonato de potasio y 1,07 ml (17,20 mmol) de yodometano y se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se separó por evaporación, el residuo se mezcló con aproximadamente 30 ml de agua, se acidificó con ácido clorhídrico 2N, el producto, así obtenido, se filtró con succión, se continuó lavando con agua y se secó.

Rendimiento: 54,1% del teórico

65 C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OS (322,39)

valor de R<sub>f</sub>: 0,70 (gel de sílice, diclorometano/etanol 50:1)

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 323$

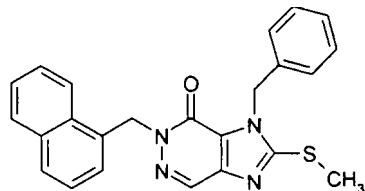
espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 2,70$  (s, 3H);  $5,81$  (s, 2H);  $7,20$  (dd, 1H);  $7,43$  (t, 1H);  $7,57$  (m, 2H);  $7,86$  (dd, 1H);  $7,95$  (dd, 1H);  $8,29$  (dd, 1H);  $8,38$  (s, 1H);  $13,85$  (s ancho, 1H) ppm.

5

**1g) 3-bencil-2-metilsulfanil-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona**

10

15



Una solución de 1,0 g (3,10 mmol) de 2-metilsulfanil-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona en 15 ml de dimetilformamida se mezcló con 547 mg (3,20 mmol) de bromuro de bencilo y luego con 442 mg (3,20 mmol) de carbonato de potasio y se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Luego se diluyó con aproximadamente 40 ml de agua y se extrajo tres veces en cada caso con 15 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto bruto, así obtenido, se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; agente eluyente: éter de petróleo con acetato de etilo al 10-20%).

25

Rendimiento: 54,7% del teórico

30

$C_{24}H_{20}N_4OS$  (412,52)

valor de  $R_f$ : 0,77 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 1:1)

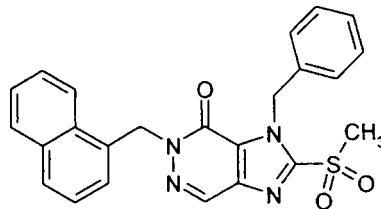
espectro de masas:  $(M+H)^+ = 413$

35

**1h) 3-bencil-2-metilsulfonil-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona**

40

45



Una solución de 700 mg (1,70 mmol) de 3-bencil-2-metilsulfanil-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona en 30 ml de ácido acético concentrado se mezcló gota a gota, bajo agitación a temperatura ambiente, con una solución de 395 mg (2,50 mmol) de permanganato de potasio y se agitó durante otras dos horas. Dado que la oxidación todavía no se había completado, se añadieron otros 150 mg de permanganato de potasio, disueltos en 5 ml de agua, y se agitó otra vez durante dos horas. Después, la solución de reacción se mezcló con 0,5 g de hidrógeno-sulfito de sodio, luego se diluyó con aproximadamente 40 ml de agua y se extrajo tres veces en cada caso con 20 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con solución de hidrógeno-sulfito de sodio al 5%, después con agua y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto bruto, obtenido después de la concentración, se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; agente eluyente: diclorometano con etanol al 1%).

50

55

Rendimiento: 55,7% del teórico

60

$C_{24}H_{20}N_4O_3S$  (444,52)

valor de  $R_f$ : 0,41 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 7:3)

65

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 445$

ES 2 324 294 T3

1i) Éster terc.-butílico de ácido [1-(1-bencil-6-naftalin-1-ilmetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-d]piridazin-2-il)-piperidin-3-il]-carbámico

5



10

15

200 mg (0,45 mmol) de 3-bencil-2-metilsulfonil-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona y 600 mg (3,0 mmol) de éster terc.-butílico de ácido piperidin-3-il-carbámico se agitaron juntos bajo nitrógeno durante 16 horas a 150°C. La mezcla de reacción se disolvió luego en 30 ml de diclorometano, la solución se lavó con lejía de soda 1 N y se secó sobre sulfato de sodio. El producto bruto, obtenido después de la concentración, se purificó mediante chromatografía en columna (gel de sílice; agente eluyente: diclorometano con etanol al 1 - 2%).

Rendimiento: 26,6% del teórico

25

$C_{33}H_{36}N_6O_3$  (564,69)

valor de  $R_f$ : 0,59 (gel de sílice, diclorometano/etanol 19:1)

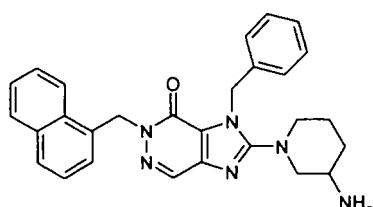
espectro de masas:  $(M+H)^+ = 565$

30

1j) Hidrocloruro de 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-bencil-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

35

40



45

50 Una solución de 60 mg (0,106 mmol) de éster terc.-butílico de ácido [1-(1-bencil-6-naftalin-1-ilmetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-d]piridazin-2-il)-piperidin-3-il]-carbámico en 5 ml de diclorometano se mezcló con 0,5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante dos horas a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró por evaporación hasta sequedad, el residuo se disolvió en 5 ml de diclorometano y la solución se lavó con lejía de soda 1 N y agua y luego se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró de nuevo por evaporación, el residuo se disolvió en una mezcla a base de en cada caso 3 ml de dietiléter y acetona y, mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico etéreo, precipitó el hidrocloruro del producto. Éste se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 37,7% del teórico

55

$C_{28}H_{28}N_6O \times HCl$  (501,04)

valor de  $R_f$ : 0,22 (gel de sílice, diclorometano/etanol 19:1)

60

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 465$

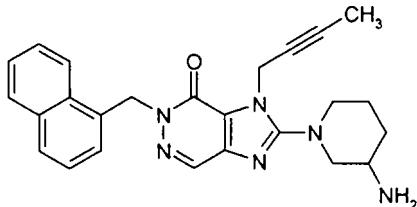
65

ES 2 324 294 T3

Ejemplo 2

2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

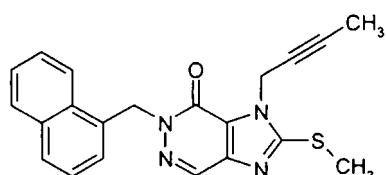
5



10

15 2a) 3-(but-2-inil)-2-metilsulfanil-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

20



25 Una solución de 900 mg (2,79 mmol) de 2-metilsulfanil-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (Ejemplo 1f) en 15 ml de dimetilformamida se mezcló con 415 mg (3,0 mmol) de carbonato de potasio y 399 mg (3,0 mmol) de 1-bromo-2-butina y se agitó durante ocho horas a la temperatura ambiente. Después la mezcla se diluyó con aproximadamente 30 ml de agua y se saturó con cloruro de sodio, separándose por cristalización el producto de reacción. Se filtró con succión y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; agente eluyente:éter de petróleo con acetato de etilo al 10 - 50%).

30

Rendimiento: 71,7% del teórico

35

$C_{21}H_{18}N_4OS$  (374,47)

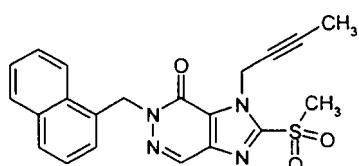
valor de  $R_f$ : 0,69 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 1:1)

40

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 375$

2b) 3-(but-2-inil)-2-metilsulfonil-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

45



50

Una solución de 600 mg (1,60 mmol) de 3-(but-2-inil)-2-metilsulfanil-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona en 30 ml de ácido acético glacial se mezcló gota a gota, bajo agitación a temperatura ambiente, con una solución de 500 mg de permanganato de potasio en 20 ml de agua. Después de tres horas a la temperatura ambiente, se añadió gota a gota una solución de hidrógeno-sulfito de sodio hasta que la mezcla de reacción se había casi descolorido de nuevo. Luego se diluyó con aproximadamente 50 ml de agua y se saturó con cloruro de sodio. El producto bruto, precipitado en este caso, se filtró con succión y se purificó mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio; agente eluyente: diclorometano).

55

Rendimiento: 43,0% del teórico

60

$C_{21}H_{18}N_4O_3S$  (406,47)

valor de  $R_f$ : 0,70 (gel de sílice, diclorometano/etanol 19:1)

65

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 407$

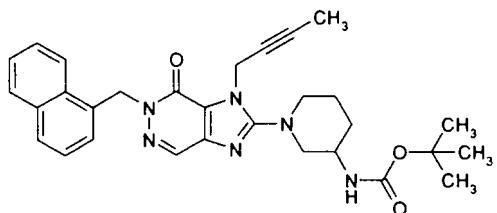
espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,80$  (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 5,61 (s, 2H); 5,85 (s, 2H); 7,30 (dd, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,90 (dd, 1H); 7,96 (dd, 1H); 8,30 (dd, 1H); 8,64 (s, 1H) ppm.

# ES 2 324 294 T3

2c) Éster terc.-butílico de ácido [1-(1-(but-2-inil)-6-naftalin-1-ilmetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-d]piridazin-2-il)-piperidin-3-il]-carbámico

5

10



15

Una mezcla a base de 260 mg (0,64 mmol) de 3-(but-2-inil)-2-metilsulfonil-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona y 800 mg (3,99 mmol) de éster terc.-butílico de ácido piperidin-3-il-carbámico se agitó bajo nitrógeno durante dos horas a 150°C. Después del enfriamiento, se disolvió en aproximadamente 15 ml de diclorometano, se lavó con solución amoniaca diluida y se secó sobre sulfato de sodio. El producto bruto, obtenido después de la concentración, se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; agente eluyente: diclorometano con etanol al 1 - 5%).

20

Rendimiento: 35,6% del teórico

25

$C_{30}H_{34}N_6O_3$  (526,64)

valor de  $R_f$ : 0,53 (gel de sílice, diclorometano/etanol 19:1)

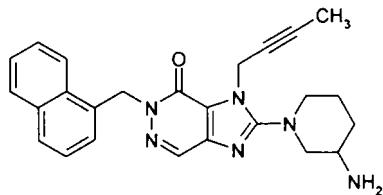
30

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 527$

35

2d) Hidrocloruro de 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(naftalin-1-ilmetil)3-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

40



45

50

Una solución de 120 mg (0,23 mmol) de éster terc.-butílico de ácido [1-(1-(but-2-inil)-6-naftalin-1-ilmetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-d]piridazin-2-il)-piperidin-3-il]-carbámico y 1,0 ml de ácido trifluoroacético en 10 ml de diclorometano se agitó durante tres horas a la temperatura ambiente y, a continuación, se concentró por evaporación hasta sequedad. El residuo se disolvió en 15 ml de diclorometano, la solución se lavó con lejía de sosa 1N, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto, así obtenido, se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; agente eluyente: diclorometano con etanol al 2-5%). El producto se disolvió en 8 ml de acetato de etilo y mediante adición gota a gota de ácido clorhídrico etéreo se precipitó el hidrocloruro, se filtró con succión y se secó.

55

Rendimiento: 66,3% del teórico

60

$C_{25}H_{26}N_6O \times HCl$  (462,99)

valor de  $R_f$ : 0,22 (gel de sílice, diclorometano/etanol 9:1)

65

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 427$

65

espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,69$  (m, 2H); 1,80 (s, 3H); 1,93 (m, 1H); 2,07 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 3,40 (m, 1H); 3,52 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 5,19 (m, 2H); 5,80 (s, 2H); 7,22 (d, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,57 (m, 2H); 7,88 (dd, 1H); 7,96 (d, 1H); 8,29 (d, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,40 (s ancho, 3H) ppm.

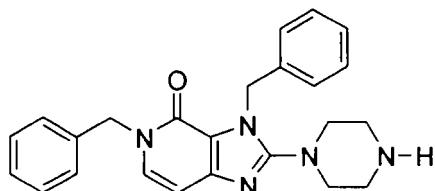
# ES 2 324 294 T3

Ejemplo 3

*3,5-dibencil-2-(piperazin-1-il)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-ona*

5

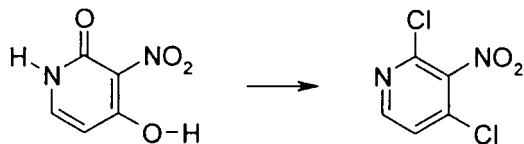
10



15

3a) *2,4-dicloro-3-nitropiridina*

20



25

Una solución de 30,0 g (0,192 mol) de 2,4-dihidroxi-3-nitropiridina en 300 ml de oxicloruro de fósforo se calentó a reflujo durante 50 horas, luego se separaron por destilación aproximadamente 200 ml de oxicloruro de fósforo y el residuo se descompuso con agua helada (aproximadamente 300 ml). La solución oscura, así obtenida, se extrajo dos veces en cada caso con 150 ml de acetato de etilo, y las fases orgánicas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron y se concentraron. El producto bruto, así obtenido, se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; agente eluyente: diclorometano).

30

Rendimiento: 75% del teórico.

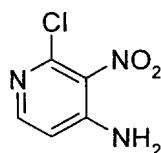
35

Valor de  $R_f$ : 0,88 (gel de sílice, diclorometano/etanol = 9:1)

espectro de masas:  $M^+ = 192/4/6$

3b) *4-amino-2-cloro-3-nitropiridina*

40



45

Una solución de 28,0 g (0,193 mol) de 2,4-dicloro-3-nitropiridina en 300 ml de etanol saturado con amoníaco se agitó durante cuatro días a la temperatura ambiente, luego se concentró por evaporación hasta sequedad y el producto bruto, así obtenido, se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; agente eluyente: diclorometano con etanol al 0 - 5%).

50

Rendimiento: 71% del teórico.

55

$C_5H_4ClN_3O_2$  (173,56)

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 174/6$

3c) *4-amino-2-hidroxi-3-nitropiridina*

60



65

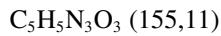
Una solución de 18,0 g (104 mmol) de 4-amino-2-cloro-3-nitropiridina en 120 ml de dimetilsulfóxido y 30 ml de agua se agitó durante cuatro horas a 130°C. Después se enfrió la solución y se dejó reposar durante una noche bajo

# ES 2 324 294 T3

enfriamiento con hielo. El producto que se separó por cristalización en este caso se filtró con succión, se lavó con un poco de agua y se secó a 50°C.

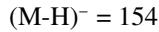
Rendimiento: 69% del teórico.

5



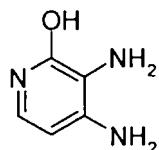
espectro de masas:  $(M+H)^+ = 156$

10



3d) *3,4-diamino-2-hidroxipiridina*

15



20

11,0 g (71 mmol) de 4-amino-2-hidroxipiridina se disolvieron en 150 ml de dimetilformamida y se redujeron a la temperatura ambiente mediante hidrogenación catalítica (Pd al 10%/C).

Rendimiento: 83% del teórico.

25

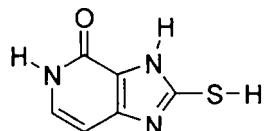


espectro de masas:  $(M+H)^+ = 126$

30

3e) *2-mercacho-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona*

35



40

Una suspensión de 5,0 g (39,96 mmol) de 3,4-diamino-2-hidroxipiridina y 12,82 g (80,0 mmol) de etilxantogenato de potasio en 100 ml de etanol se calentó a reflujo durante tres horas. La mezcla se enfrió luego hasta la temperatura ambiente y se combinó con aproximadamente 20 ml de dietiléter. El producto precipitado se separó por filtración, se lavó con aproximadamente 10 ml de dietiléter, se secó, se disolvió en aproximadamente 30 ml de agua y esta solución se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El producto precipitado en este caso se filtró con succión, se lavó con 15 ml de agua y se secó a 50°C.

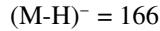
45

Rendimiento: 82% del teórico.



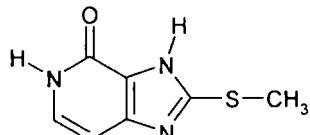
50

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 168$



3f) *2-metilmercacho-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona*

55



60

A una suspensión de 5,30 g (31,7 mmol) de 2-mercacho-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona en 100 ml de diclorometano y 50 ml de metanol se añadieron 4,38 g (31,7 mmol) de carbonato de potasio y 1,97 ml (31,7 mmol) de yoduro de metilo, y la mezcla se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Luego se añadieron otros 15 ml de metanol y los componentes insolubles se separaron por filtración. El filtrado se concentró por evaporación y el producto bruto, así obtenido, se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; agente eluyente: diclorometano con etanol al 5 - 25%).

# ES 2 324 294 T3

Rendimiento: 96% del teórico.



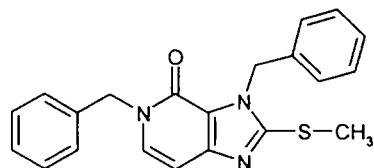
5 valor de  $R_f$ : 0,53 (gel de sílice, diclorometano/etanol = 9:1)

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 182$

10 espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 2,62$  (s, 3H); 6,40 (s ancho, 1H); 7,03 (d, 1H); 11,12 (s ancho, 1H); 12,95 (d ancho, 1H) ppm.

### 3g) 3,5-dibencil-2-metilmercacho-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona

15



20

A una solución de 362 mg (2,0 mmol) de 2-metilmercacho-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona en 5,0 ml de dimetilformamida se añadieron 553 mg (4,0 mmol) de carbonato de potasio y 0,48 ml (4,0 mmol) de bromuro de bencilo, y esta mezcla se agitó durante tres horas a la temperatura ambiente. A continuación, se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo tres veces en cada caso con 10 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron y concentraron y el producto bruto, así obtenido, se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; agente eluyente: diclorometano con etanol al 0 - 3%).

30

Rendimiento: 26% del teórico.



35

valor de  $R_f$ : 0,62 (gel de sílice, diclorometano/etanol 19:1)

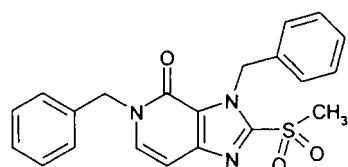
espectro de masas:  $(M+H)^+ = 362$

40

espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 2,67$  (s, 3H); 5,21 (s, 2H); 5,62 (s, 2H); 6,63 (d, 1H); 7,20 - 7,37 (m, 10H); 7,56 (d, 1H) ppm.

### 3h) 3,5-dibencil-2-metanosulfonil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona

45



50

A una solución de 181 mg (0,50 mmol) de 3,5-dibencil-2-metilmercacho-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona en 10 ml de diclorometano se añadió gota a gota, a la temperatura ambiente y con agitación, una solución de 190 mg (1,10 mmol) de ácido 3-cloro-peroxibenzoico en 5 ml de diclorometano. Después de finalizada la adición, se agitó durante otros 30 minutos, luego la mezcla de reacción se extrajo con sacudimiento con aproximadamente 25 ml de solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 5% y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El producto bruto, así obtenido, en el que estaba contenido aproximadamente el 20% del compuesto de metanosulfonilo, se continuó elaborando sin purificación ulterior.

60

Rendimiento: aproximadamente 75% del teórico



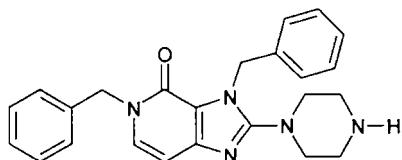
65

valor de  $R_f$ : 0,66 (gel de sílice, diclorometano/etanol 19:1)

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 394$

ES 2 324 294 T3

3i) 3,5-dibencil-2-(piperazin-1-il)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona



10

860 mg (10 mmol) de piperazina se mezclaron gota a gota, bajo enfriamiento, con 660 mg (11 mmol) de ácido acético glacial, luego se agregaron 180 mg de 3,5-dibencil-2-metanosulfonil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona (producto bruto del Ejemplo 3 h) y la mezcla se agitó durante 24 horas a 150°C. Después de enfriar, se añadieron aproximadamente 10 ml de agua, se alcalinizó mediante solución amoniaca concentrada y la mezcla se extrajo tres veces en cada caso con 5 ml de diclorometano. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación. El producto bruto, así obtenido, se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; agente eluyente: éter de petróleo con acetato de etilo al 20-60%).

15 Rendimiento: 5,5% del teórico

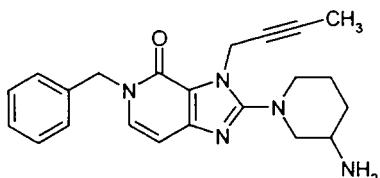
20 C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O (399,50)

valor de R<sub>f</sub>: 0,28 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 7:3)

25 espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 400

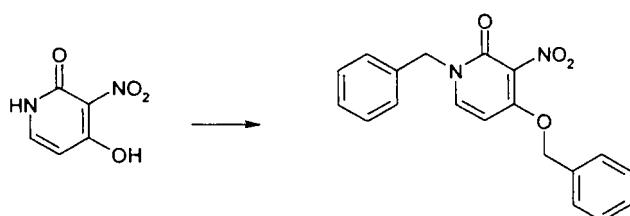
Ejemplo 4

30 2-(3-amino-piperidin-1-il)-5-bencil-3-(but-2-inil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona



40

4a) 1-bencil-4-benciloxi-3-nitro-piridin-2-ona



Una solución de 4,68 g (30 mmol) de 2,4-dihidroxi-3-nitro-piridina en 100 ml de dimetilformamida se mezcló en porciones, a la temperatura ambiente, con 2,88 g (60 mmol) de una suspensión al 50% de hidruro de sodio en aceite de parafina y se agitó durante 15 minutos. Luego se agregaron 8,91 ml (75 mmol) de bromuro de bencilo y se agitó durante 24 horas a 80°C. La solución se incorporó luego cuidadosamente, con agitación, en aproximadamente 250 ml de agua y se extrajo tres veces en cada caso con 70 ml de acetato de etilo. Los extractos se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron y se concentraron en vacío. El residuo se trituró con dietiléter, se filtró con succión y se secó. El producto, así obtenido, se continuó elaborando sin purificación ulterior.

60

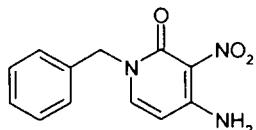
Rendimiento: 59% del teórico

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (336,35)

65 espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 337

## 4b) 4-amino-1-bencil-3-nitro-piridin-2-ona

5



10 A una solución de 5,5 g (16,3 mmol) de 1-bencil-4-benciloxi-3-nitro-piridin-2-ona en 50 ml de diclorometano se añadieron 20 ml de una solución amonícal etanólica saturada y en el matraz cerrado se agitó durante 3 días a la temperatura ambiente. La solución se concentró por evaporación hasta sequedad, el residuo se trituró con dietileter, se filtró con succión y se secó.

15 Rendimiento: 97% del teórico.

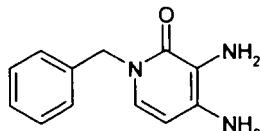
C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (245,24)

valor de R<sub>f</sub>: 0,31 (gel de sílice, diclorometano/etanol 19:1)

20

## 4c) 1-bencil-3,4-diamino-piridin-2-ona

25



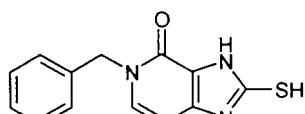
30 3,9 g (15,9 mmol) de 4-amino-1-bencil-3-nitro-piridin-2-ona, disueltos en 250 ml de tetrahidrofurano, se hidrogenaron sobre óxido de platino a una presión de H<sub>2</sub> de 3,5 kg/cm<sup>2</sup> y a la temperatura ambiente. Después de separar por filtración el catalizador, el filtrado se concentró por evaporación y el residuo continuó elaborándose en bruto.

35 Rendimiento: 99% del teórico.

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O (215,26)

## 40 4d) 5-bencil-2-mercuento-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona

45



50 Una solución de 3,40 g (15,8 mmol) de 1-bencil-3,4-diamino-piridin-2-ona y 4,99 g (28,0 mmol) de N,N'-tiocarbonil-diimidazol en 200 ml de tetrahidrofurano se agitó durante una noche a la temperatura ambiente, luego se concentró por evaporación, el residuo se mezcló con aproximadamente 50 ml de agua, se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico 2N y esta solución se agitó durante aproximadamente 30 minutos a la temperatura ambiente. El producto precipitado en este caso se filtró con succión, se lavó con aproximadamente 50 ml de agua y se secó a 50°C.

Rendimiento: 98% del teórico.

55

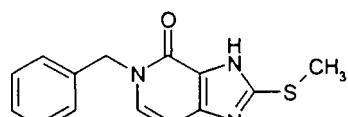
C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (257,32)

valor de R<sub>f</sub>: 0,45 (gel de sílice, diclorometano/etanol 9:1)

60

## 4e) 5-bencil-2-metilsulfanil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona

65



## ES 2 324 294 T3

4,0 g (15,55 mmol) de 5-bencil-2-mercaptop-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona se suspendieron en una mezcla a base de 100 ml de diclorometano y 50 ml de metanol, luego se añadieron 2,15 g (15,55 mmol) de carbonato de potasio y se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. A continuación, se filtró, el filtrado se concentró y el residuo continuó elaborándose en bruto.

5

Rendimiento: 94% del teórico



10

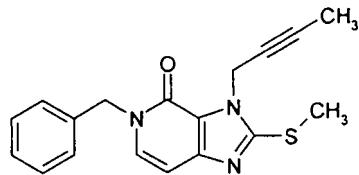
valor de R<sub>f</sub>: 0,49 (gel de sílice, diclorometano/etanol 9:1)

espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 272

15

4f) 5-bencil-3-(but-2-inil)-2-metilsulfanil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona

20



25

A una solución de 4,0 g (14,7 mmol) de 5-bencil-2-metilsulfanil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona y 1,31 ml (15,0 mmol) de 1-bromo-2-butina en 100 ml de dimetilformamida se añadieron 2,07 g (15,0 mmol) de carbonato de potasio y se agitó durante una hora a la temperatura ambiente. Después se añadieron aproximadamente 200 ml de solución saturada de cloruro de sodio y se extrajo tres veces en cada caso con 50 ml de acetato de etilo. Los extractos se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se concentraron por evaporación. El producto bruto, así obtenido, se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; agente eluyente: diclorometano con etanol al 0 - 2%).

30

Rendimiento: 48% del teórico.

35



valor de R<sub>f</sub>: 0,71 (gel de sílice, diclorometano/etanol 9:1)

40

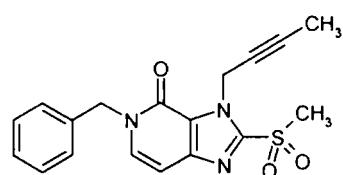
espectro <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DSMO): δ = 1,78 (s, 3H); 2,70 (s, 3H); 5,18 (s, 2H); 5,23 (s, 2H); 6,61 (d, 1H); 7,23-7,28 (m, 5H); 7,53 (d, 1H) ppm.

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 324

45

4g) 5-bencil-3-(but-2-inil)-2-metilsulfonil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona

50

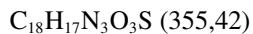


55

A una solución de 400 mg (1,24 mmol) de 5-bencil-3-(but-2-inil)-2-metilsulfanil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona en 10 ml de ácido acético concentrado se añadió lentamente gota a gota, con agitación, una solución de 316 mg (0,2 mmol) de permanganato de potasio en 10 ml de agua. Después de tres horas a la temperatura ambiente, se agregaron 400 mg de bisulfito de sodio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) y se diluyeron con aproximadamente 30 ml de agua. Se extrajo cinco veces en cada caso con 30 ml de diclorometano y los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto, así obtenido, se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

60

Rendimiento: 50% del teórico.



65

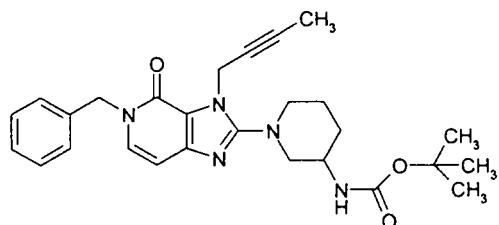
valor de R<sub>f</sub>: 0,40 (gel de sílice, diclorometano/etanol 19:1)

espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 356

ES 2 324 294 T3

4h) Éster terc.-butílico de ácido [1-(5-bencil-3-(but-2-inil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-piperidin-3-il]-carbámico

5



10

15

Una mezcla a base de 220 mg (0,62 mmol) de 5-bencil-3-(but-2-inil)-2-metilsulfonil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona y 781,1 mg (3,90 mmol) de éster terc.-butílico de ácido piperidin-3-il-carbámico se calentó bajo nitrógeno durante 5 horas a 170°C. Despues de enfriar hasta la temperatura ambiente, el producto bruto, así obtenido, se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; agente eluyente: diclorometano con etanol al 0 - 3%).

20

Rendimiento: 23% del teórico.

$C_{27}H_{33}N_5O_3$  (475,60)

25

valor de  $R_f$ : 0,32 (gel de sílice, diclorometano/etanol 19:1)

espectro de masas:  $M^+ = 475$

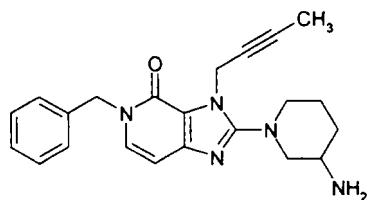
$(M+H)^+ = 476$

30

4i) 2-(3-amino-piperidin-1-il)-5-bencil-3-(but-2-inil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona

35

40



45

50

Una solución de 70,0 mg (0,147 mmol) de éster terc.-butílico de ácido [1-(5-bencil-3-(but-2-inil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-piperidin-3-il]-carbámico y 0,5 ml de ácido trifluoroacético en 3,0 ml de diclorometano se agitó durante una hora a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró luego por evaporación en vacío y el residuo se disolvió en aproximadamente 5 ml de diclorometano. Esta solución se lavó con aproximadamente 5 ml de lejía de soda 1 N y luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El residuo se disolvió en aproximadamente 3 ml de acetato de etilo y, mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico etéreo, el producto

precipitó en forma de hidrocloruro, se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 41% del teórico.

55

$C_{22}H_{25}N_5O \times HCl$  (411,94)

valor de  $R_f$ : 0,22 (gel de sílice, diclorometano/etanol 9:1)

espectro de masas:  $M^+ = 375$

60

$(M+H)^+ = 376$

65

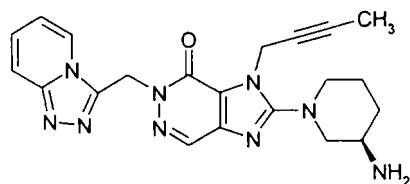
# ES 2 324 294 T3

## Ejemplo 6

*Hidrocloruro de 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-[[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*

5

10



15 Preparado análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 72% del teórico.

20 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>9</sub>O (417,48)

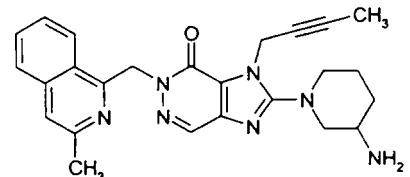
espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 418

25 espectro <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DSMO): δ = 1,70 (m, 2H); 1,80 (s, 3H); 1,93 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 3,38 (m, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 5,17 (m, 2H); 5,98 (s, 2H); 7,45 (t, 1H); 7,90 (dd, 1H); 8,02 (d, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,50 (s ancho, 3H); 8,98 (d, 1H) ppm.

## Ejemplo 7

30 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(3-metil-isoquinolin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

35



40

Preparada análogamente al Ejemplo 1i, a partir de éster terc.-butílico de ácido {1-[1-(but-2-inil)-6-(3-metil-isoquinolin-1-il-metil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-d]-piridazin-2-il]-piperidin-3-il}-carbámico y ácido trifluoroacético en diclorometano.

45

Rendimiento: 57% del teórico.

C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O x HCl (477,99)

50

valor de R<sub>f</sub>: 0,13 (gel de sílice, diclorometano/etanol 9:1)

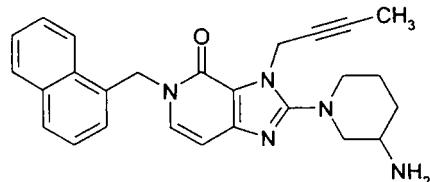
espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 442

## Ejemplo 35

55

2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona

60



65

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

# ES 2 324 294 T3

Rendimiento: 92% del teórico.

C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O (425,54)

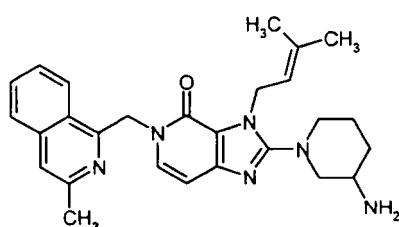
5 espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 426

valor de R<sub>f</sub>: 0,54 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco conc. 8:2:0,1)

## 10 Ejemplo 86

*2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(3-metil-but-2-enil)-5-(3-metil-isoquinolin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona*

15



20

25 Preparado análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 84% del teórico.

30 C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O (456,59)

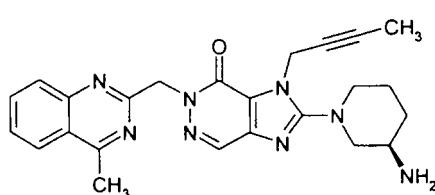
espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 457

35 espectro <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DSMO): δ = 1,11-1,25 (m, 1H); 1,57-1,90 (m, 9H); 2,50-2,65 (m, 1H); 2,75-2,88 (m, 2H); 3,25-3,45 (m, 2H); 4,81 (d, 2H); 5,33 (t, 1H); 5,78 (s, 2H); 6,48 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,58-7,65 (m, 2H); 7,72 (t, 1H); 7,89 (d, 1H); 8,40 (d, 1H) ppm.

## Ejemplo 136

40 *2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*

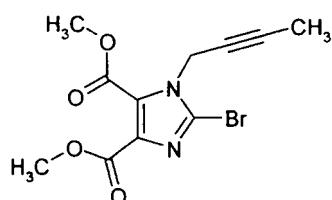
45



50

136a) *Éster dimetílico de ácido 2-bromo-1-(but-2-inil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxílico*

55



60

Una solución de 15,0 g (57,0 mmol) de éster dimetílico de ácido 2-bromo-imidazol-4,5-dicarboxílico, 5,15 ml (57,0 mmol) de 1-bromo-2-butina y 50 ml de N,N-diisopropiletilamina en 280 ml de tetrahidrofurano se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se concentró por evaporación, el residuo se mezcló con aproximadamente 100 ml de agua y se extrajo tres veces en cada caso con 70 ml de acetato de etilo. Los extractos se lavaron con 50 ml de agua, se secaron y se concentraron. El producto bruto, así obtenido, se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; agente eluyente: diclorometano con etanol al 0 - 2%).

# ES 2 324 294 T3

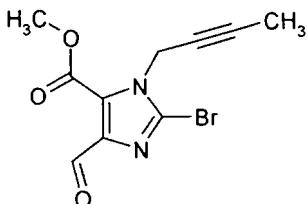
Rendimiento: 75% del teórico.



5 valor de  $R_f$ : 0,82 (gel de sílice, diclorometano/etanol 9:1)

espectro de masas:  $M^+ = 315/317$

10 136b) *Éster metílico de ácido 2-bromo-3-(but-2-inil)-5-formil-3H-imidazol-4-carboxílico*



25 A una solución de 13,5 g (42,84 mmol) de éster dimetílico de ácido 2-bromo-1-(but-2-inil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxílico en 220 ml de tetrahidrofurano se añadieron gota a gota, en el espacio de 20 minutos, bajo una atmósfera de argón a -70°C, 43 ml (43 mmol) de una solución 1 molar de hidruro de diisobutilaluminio. Se agitó durante 4 horas a -70°C, luego se añadieron gota a gota 20 ml de una mezcla a base de ácido clorhídrico 1 M y tetrahidrofurano. Después de calentar hasta la temperatura ambiente, se añadieron aproximadamente 200 ml de agua y se extrajo tres veces en cada caso con 70 ml de acetato de etilo. Los extractos se secaron y concentraron, y el producto bruto, así obtenido, se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; agente eluyente: éter de petróleo con acetato de etilo al 20-50%).

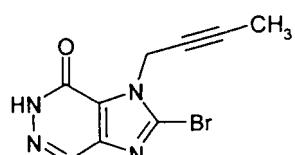
Rendimiento: 52% del teórico



espectro de masas:  $(M+H)^+ = 285/287$

espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,80$  (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 5,11 (s, 2H); 10,12 (s, 1H) ppm.

40 136c) *2-bromo-3-(but-2-inil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*



55 A una solución de 1,80 g (6,31 mmol) de éster metílico de ácido 2-bromo-3-(but-2-inil)-5-formil-3H-imidazol-4-carboxílico en 25 ml de etanol se añadieron gota a gota, a la temperatura ambiente, 0,31 ml de hidrato de hidrazina (al 99%, 6,31 mmol), disueltos en 1 ml de etanol. Cinco minutos más tarde se agregaron 1,5 ml de ácido acético concentrado y se calentaron a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar se filtró con succión el sólido precipitado, se lavó con 10 ml de etanol y 20 ml de dietiléter y se secó.

Rendimiento: 74% del teórico

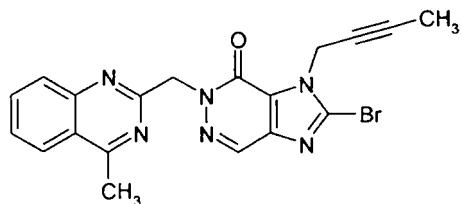


espectro de masas:  $(M+H)^+ = 267/269$

65 espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,80$  (s, 3H); 5,28 (s, 2H); 8,38 (s, 1H); 12,99 (s, 1H) ppm.

# ES 2 324 294 T3

136d) 2-bromo-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



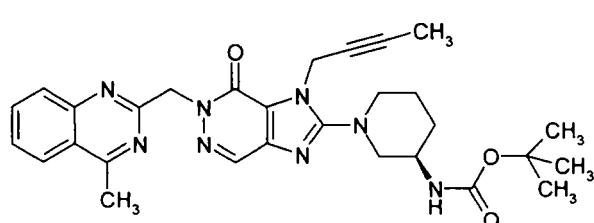
A una solución de 300 mg (1,12 mmol) de 2-bromo-3-(but-2-inil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona y 260,1 mg (1,35 mmol) de 2-clorometil-4-metil-quinazolina en 4,0 ml de dimetilformamida se añadieron 489 mg (1,5 mmol) de carbonato de cesio, y esta mezcla se agitó durante 2 horas bajo una atmósfera de argón a 80°C. Luego se diluyó con 10 ml de agua y se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. El producto bruto, precipitado en este caso, se filtró con succión y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; agente eluyente: éter de petróleo con acetato de etilo al 20-50%).

Rendimiento: 51% del teórico.

20 C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>6</sub>O (423,28)

espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 285/287

25 136e) Éster terc.-butílico de ácido {1-[1-(but-2-inil)-6-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-d]piridazin-2-il]-piperidin-3-il}-carbámico

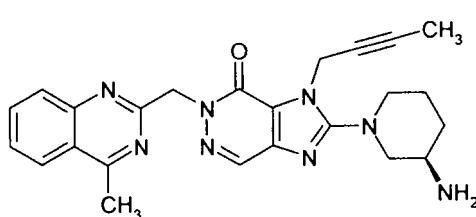


40 Una solución de 240 mg (0,567 mmol) de 2-bromo-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona y 140,2 mg (0,70 mmol) de éster terc.-butílico de ácido (R)-piperidin-3-il-carbámico en 4 ml de dimetilsulfóxido se mezcló con 95 mg (0,9 mmol) de carbonato de sodio y se agitó durante 3 horas a 80°C. Luego se agregaron de nuevo 50 mg de éster terc.-butílico de ácido piperidin-3-il-carbámico y se agitó durante otras 2 horas a 80°C. Despues de enfriar hasta la temperatura ambiente, se mezcló con 10 ml de agua y se agitó durante 30 minutos. El producto precipitado en este caso se filtró con succión, se lavó con 5 ml de agua y se secó.

45 Rendimiento: 81% del teórico.

C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (542,65)

50 136f) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



65 Preparada análogamente a 1i a partir de 240 mg (0,442 mmol) de éster terc.-butílico de ácido {1-[1-(but-2-inil)-6-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-d]piridazin-2-il]-piperidin-3-il}-carbámico con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 56% del teórico.

# ES 2 324 294 T3

$C_{24}H_{26}N_8O$  (442,53)

valor de  $R_f$ : 0,42 (gel de sílice, diclorometano/etanol 9:1 bajo adición de 1 gota de solución amoníacal concentrada)

5 espectro de masas:  $(M+H)^+ = 443$

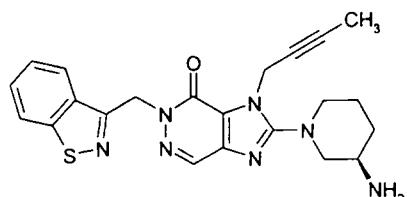
espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,23-1,37$  (m, 1H); 1,60-1,95 (m, 6H); 2,75-3,10 (m, 6H); 3,58-3,72 (m, 2H); 5,10 (s, 2H); 5,61 (s, 2H); 7,70 (t, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,93 (t, 1H); 8,28 (d, 1H); 8,30 (s, 1H) ppm (no son visibles protones intercambiables).

10

Ejemplo 138

15  $2-((R)-3\text{-amino-piperidin-1-il})-3-(but-2-inil)-5-(benzo[d]isotiazol-3-ilmetil)-3,5\text{-dihidro-imidazo[4,5-d]}piridazin-4\text{-ona}$

20



25

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

30

Rendimiento: 83% del teórico.

$C_{22}H_{23}N_7OS$  (433,54)

35

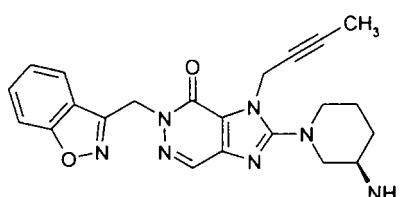
espectro de masas:  $(M+H)^+ = 434$

valor de  $R_f$ : 0,15 (gel de sílice, diclorometano/metanol 9:1)

40 Ejemplo 139

$2-((R)-3\text{-amino-piperidin-1-il})-3-(but-2-inil)-5-(benzo[d]isoxazol-3-ilmetil)-3,5\text{-dihidro-imidazo[4,5-d]}piridazin-4\text{-ona}$

45



50

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 67% del teórico.

60

$C_{22}H_{23}N_7O_2$  (417,47)

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 418$

65

valor de  $R_f$ : 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco concentrado = 9:1:0,1)

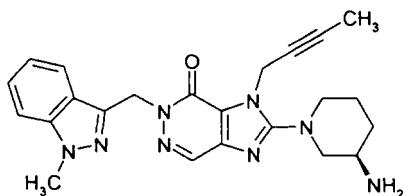
# ES 2 324 294 T3

Ejemplo 140

2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(1-metil-1H-indazol-3-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

5

10



15

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

20 Rendimiento: 90% del teórico.

$C_{23}H_{26}N_8O$  (430,52)

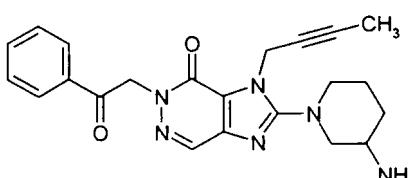
25 espectro de masas:  $(M+H)^+ = 431$

valor de  $R_f$ : 0,15 (gel de sílice, diclorometano/metanol 9:1)

30 Ejemplo 178

2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(2-oxo-2-fenil-etyl)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

35



40

45 Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 79% del teórico.

50  $C_{23}H_{28}N_6O_2$  (420,51)

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 421$

55 espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,16-1,27$  (m, 1H); 1,60-1,95 (m, 9H); 2,65 (dd, 1H); 2,88 (m, 2H); 3,35-3,54 (m, 2H); 4,87 (d, 2H); 5,33 (t, 1H); 5,70 (s, 2H); 7,60 (t, 2H); 7,72 (t, 1H); 8,07 (d, 2H); 8,30 (s, 1H) ppm.

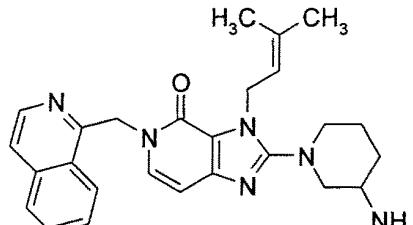
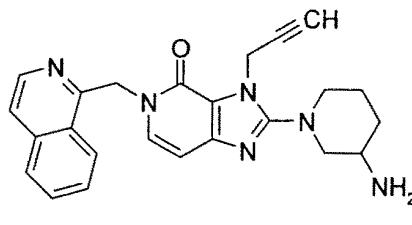
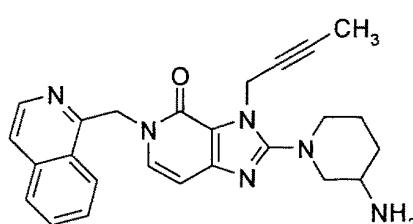
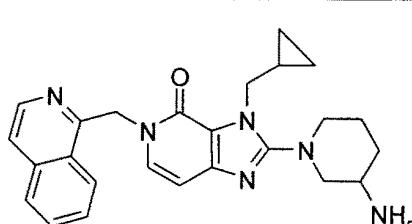
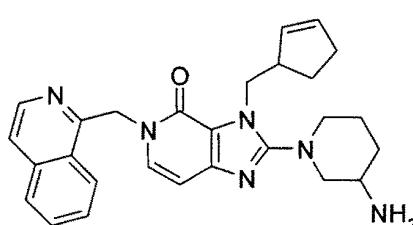
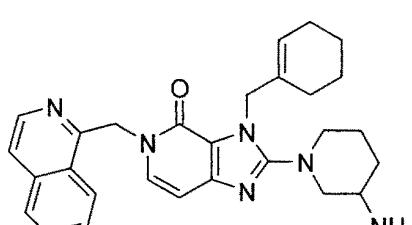
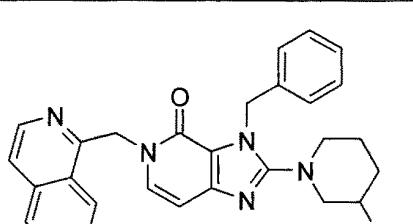
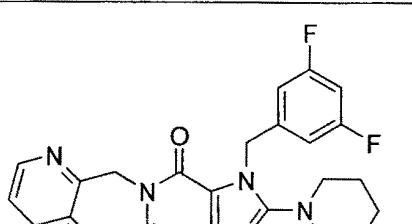
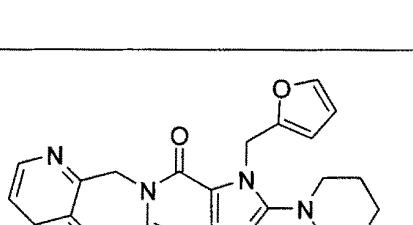
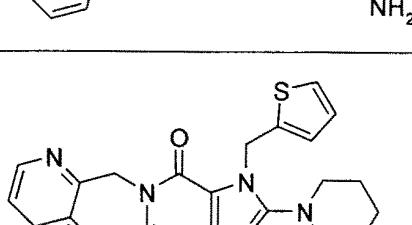
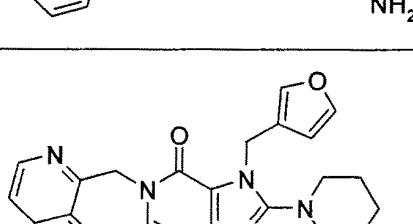
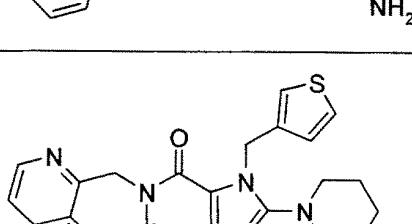
60

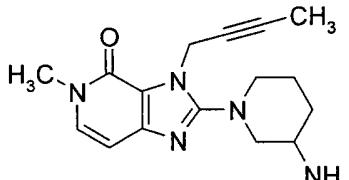
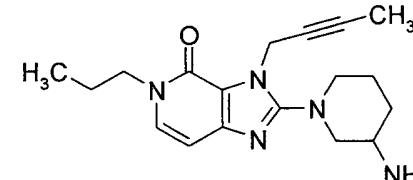
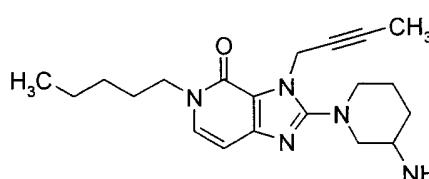
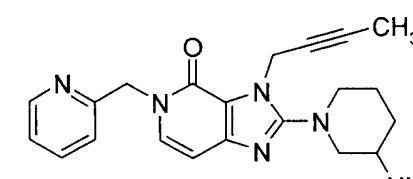
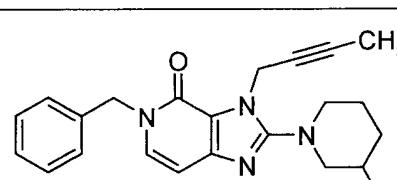
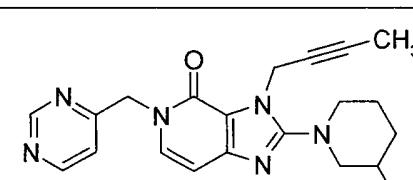
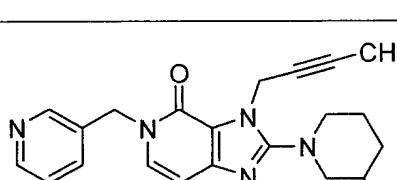
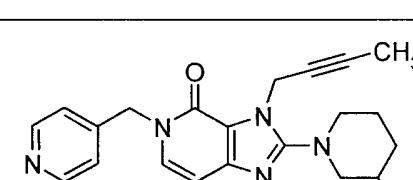
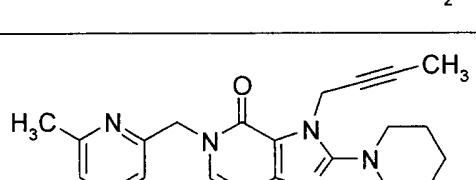
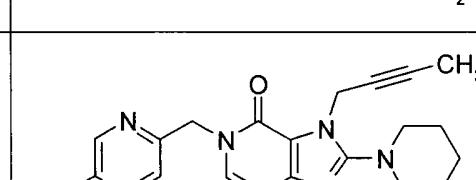
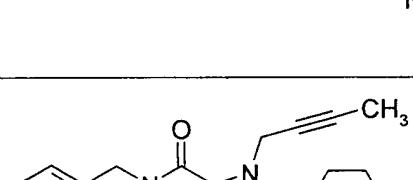
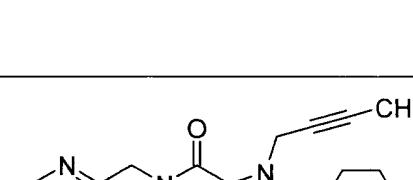
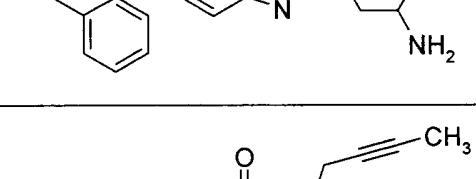
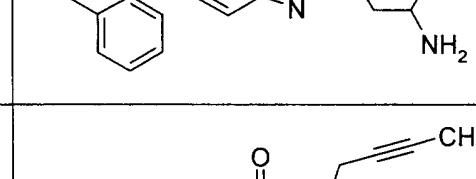
65

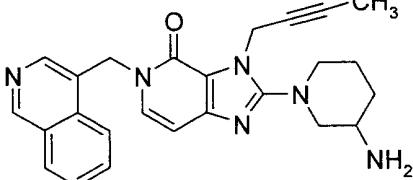
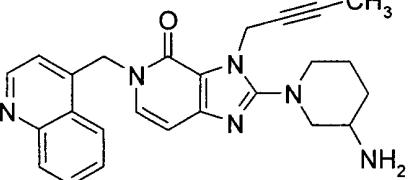
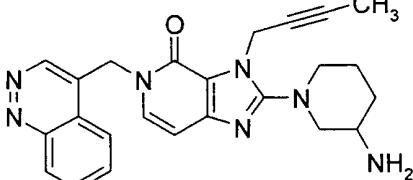
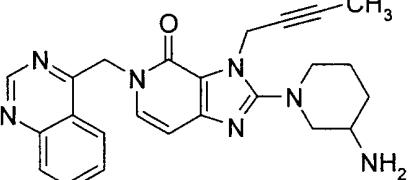
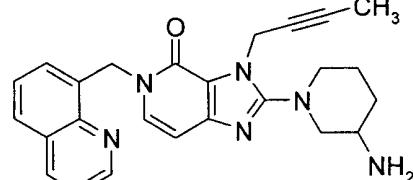
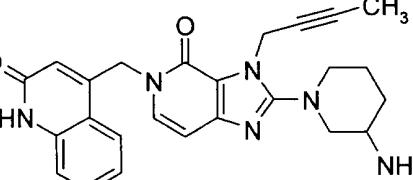
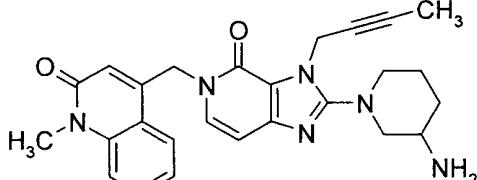
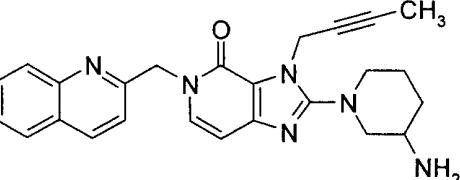
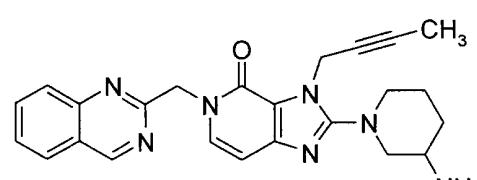
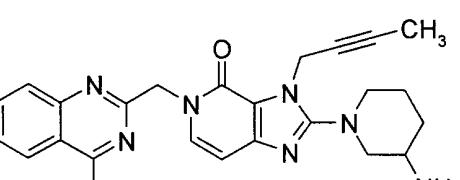
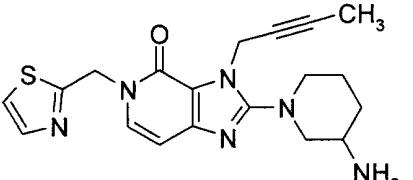
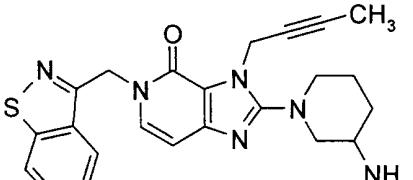
ES 2 324 294 T3

Análogamente a los Ejemplos precedentes y a otros procedimientos conocidos por la bibliografía se pueden preparar los siguientes compuestos:

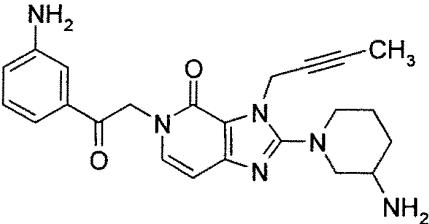
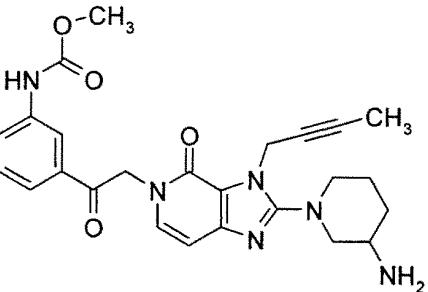
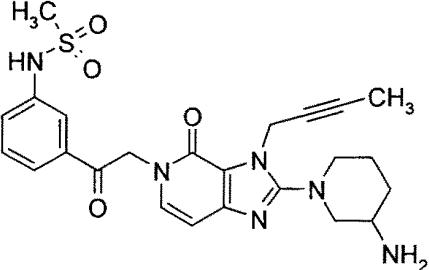
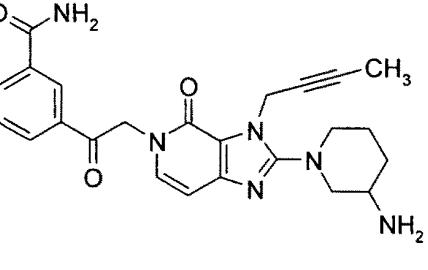
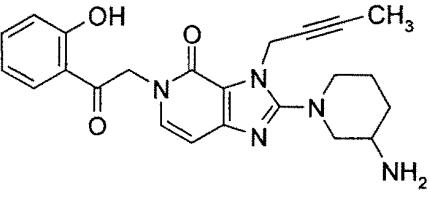
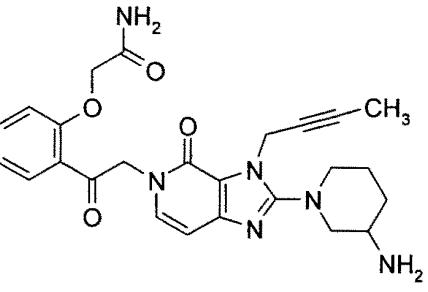
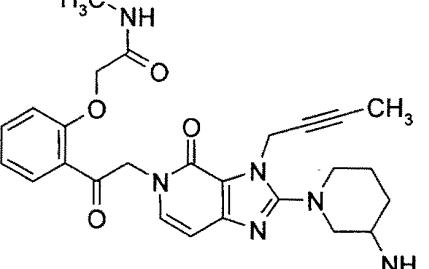
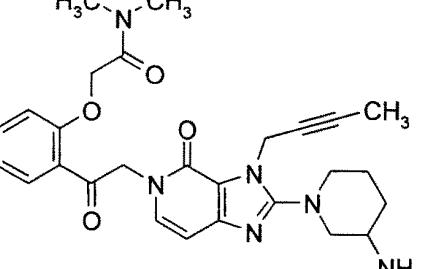
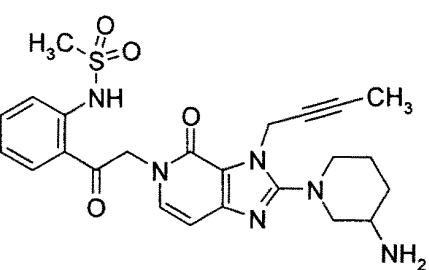
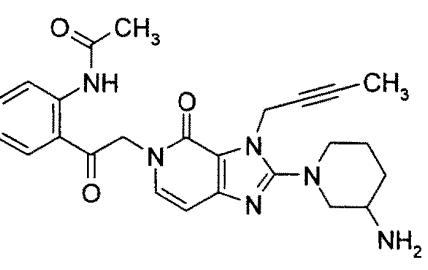
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
5 (1)		10 (2)	
15 (3)		20 (4)	
25 (5)		30 (6)	
35 (7)		40 (8)	
45 (9)		50 (10)	
55 (11)		60 (12)	
65			

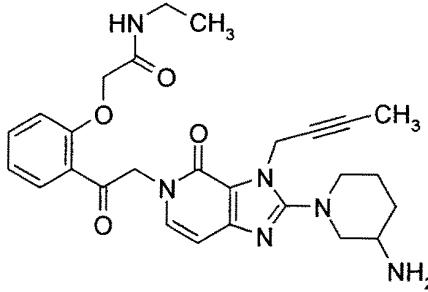
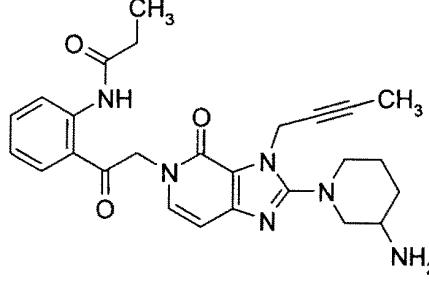
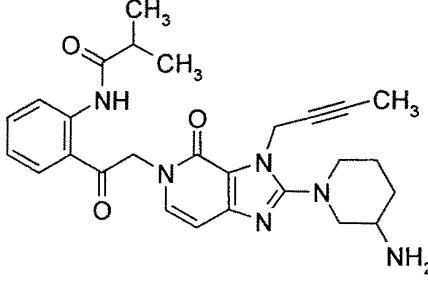
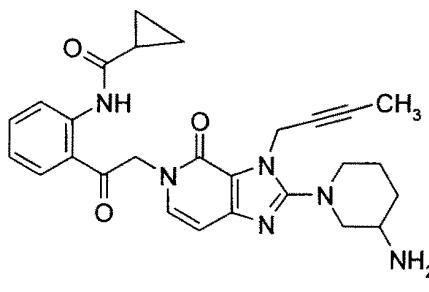
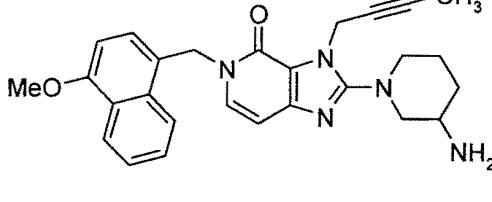
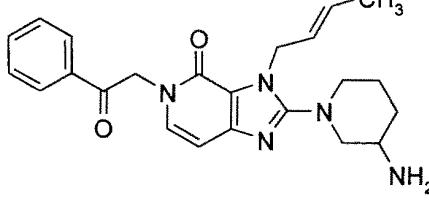
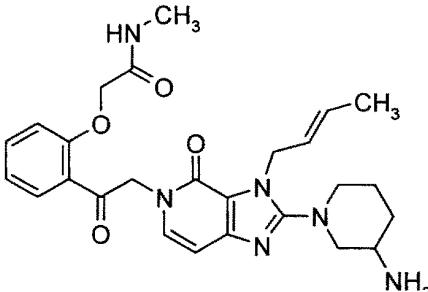
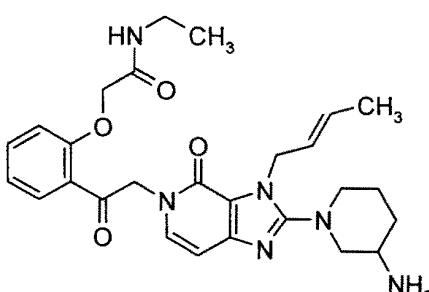
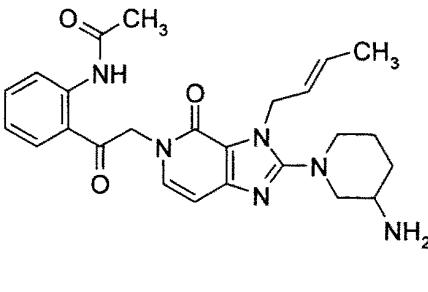
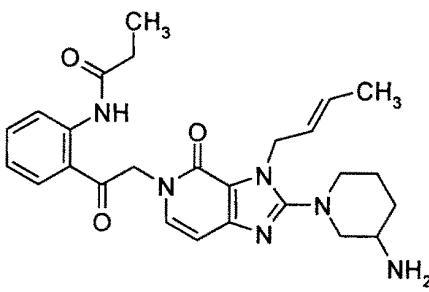
(13)		(14)	
(15)		(16)	
(17)		(18)	
(19)		(20)	
(21)		(22)	
(23)		(24)	

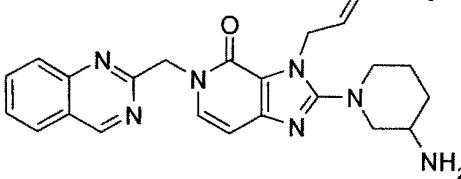
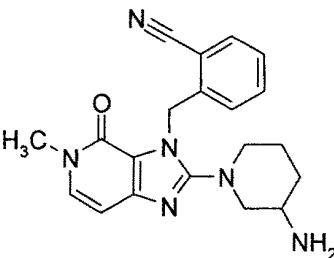
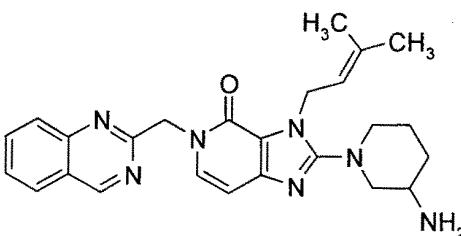
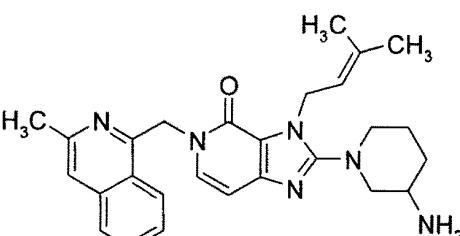
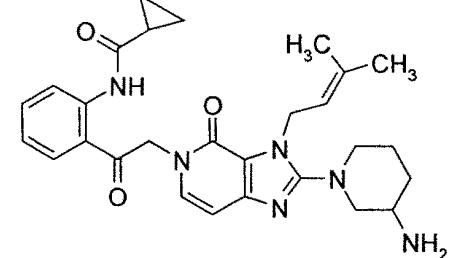
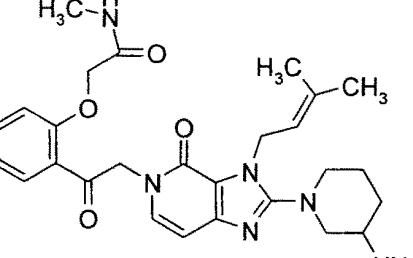
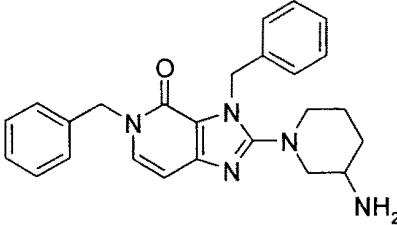
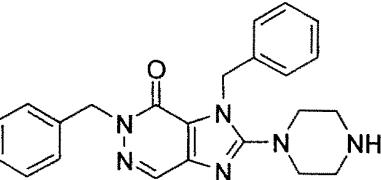
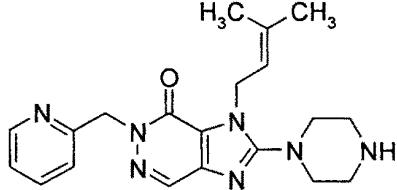
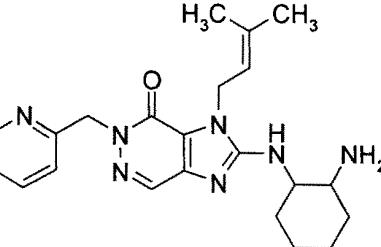
(25)		(26)	
5		10	
(27)		(28)	
15		20	
(29)		(30)	
25		30	
(31)		(32)	
35		40	
(33)		(34)	
45		50	
(35)		(36)	
55		60	
(37)		(38)	
65			

(39)		(40)	
5			
10			
(41)		(42)	
15			
20			
(43)		(44)	
25			
30			
(45)		(46)	
35			
40			
(47)		(48)	
45			
50			
(49)		(50)	
55			

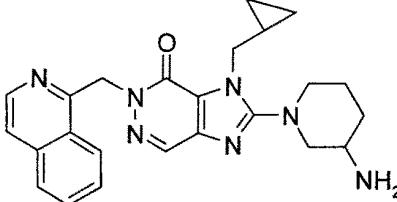
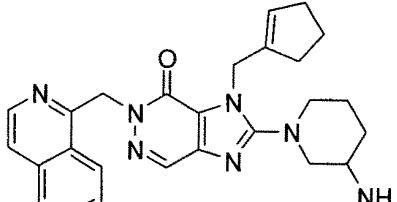
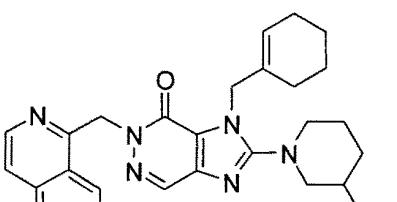
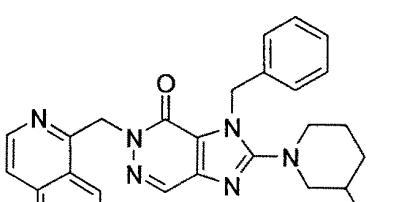
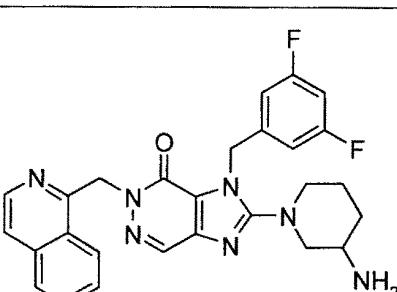
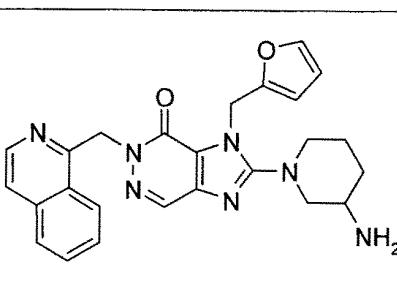
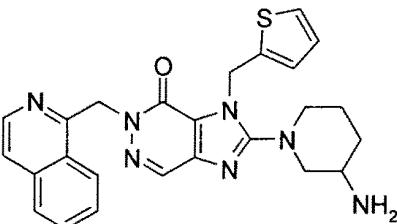
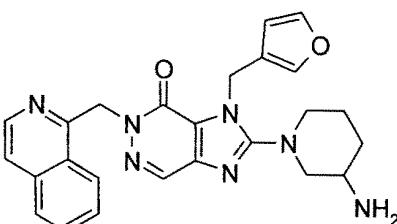
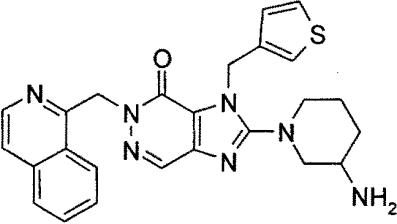
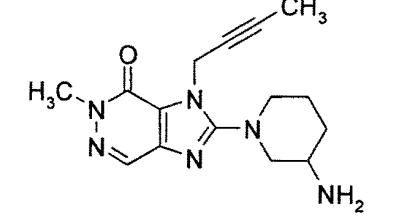
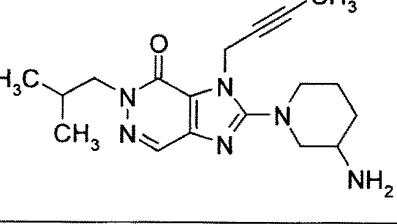
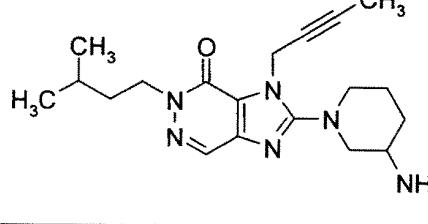
(51)		(52)	
5		10	
(53)		(54)	
15		20	
(55)		(56)	
25		30	
(57)		(58)	
35		40	
(59)		(60)	
45		50	
(61)		(62)	
55		60	

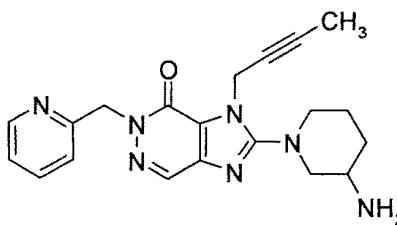
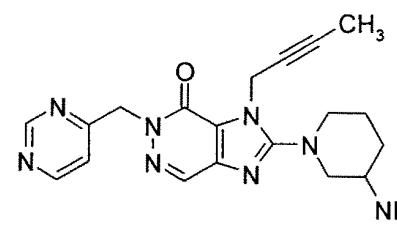
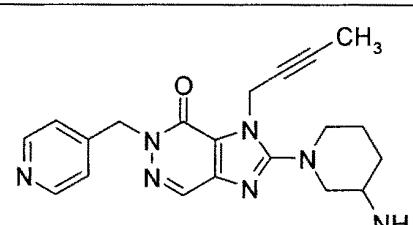
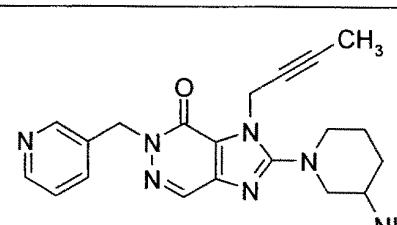
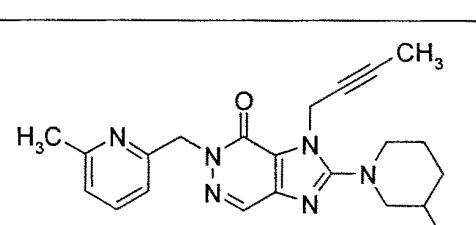
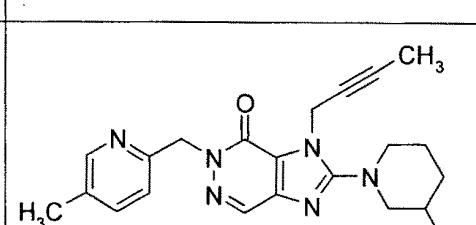
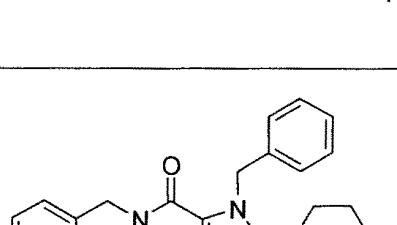
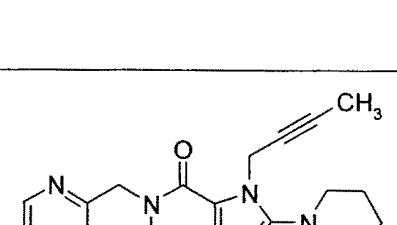
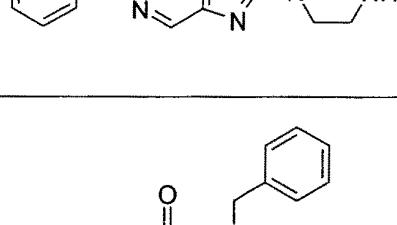
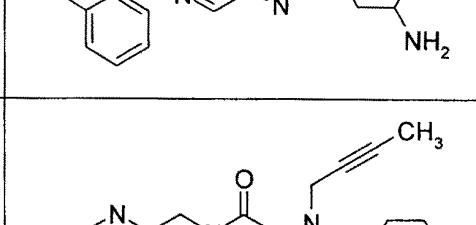
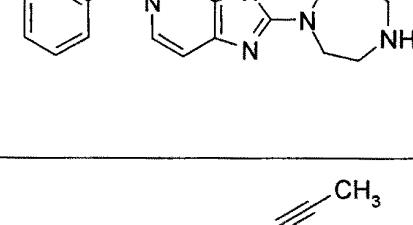
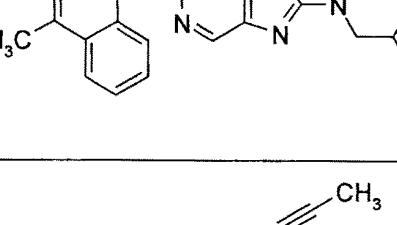
(63)		(64)	
(65)		(66)	
(67)		(68)	
(69)		(70)	
(71)		(72)	

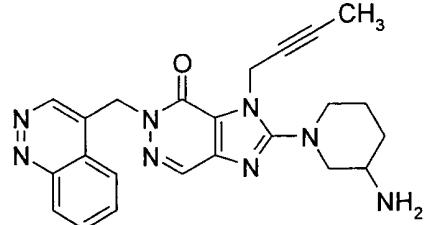
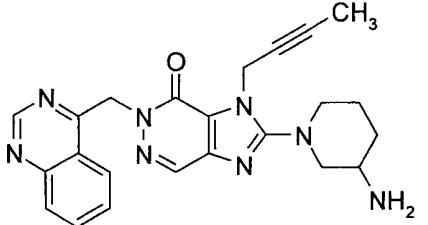
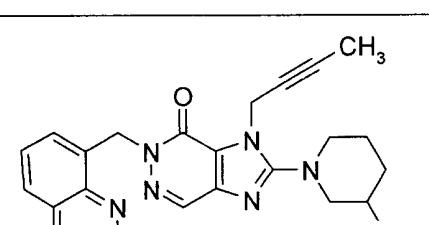
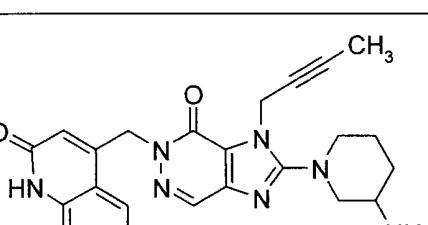
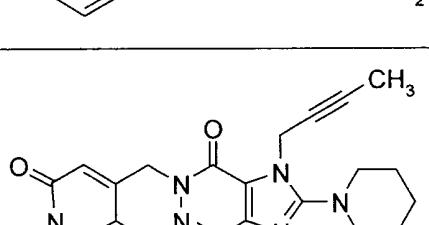
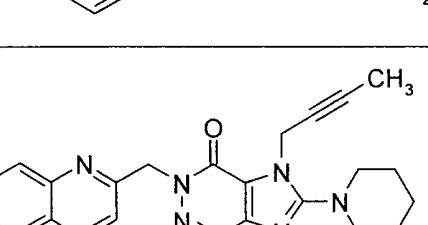
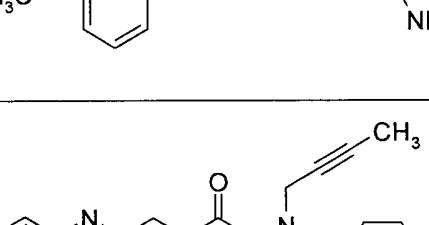
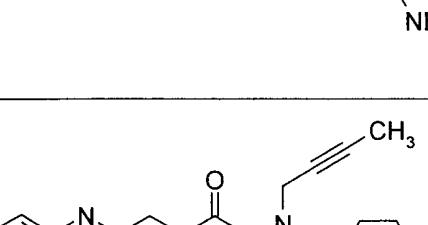
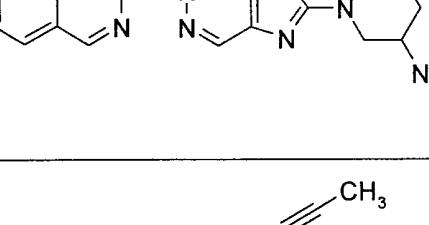
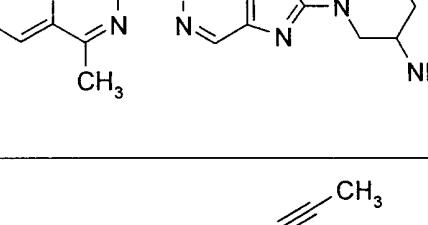
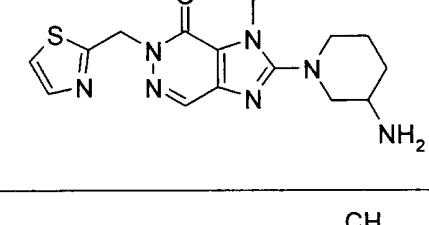
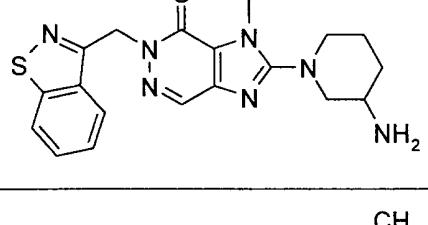
(73)		(74)	
(75)		(76)	
(77)		(78)	
(79)		(80)	
(81)		(82)	

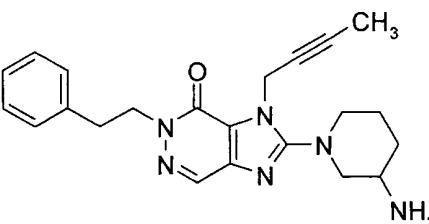
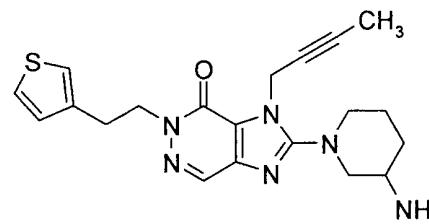
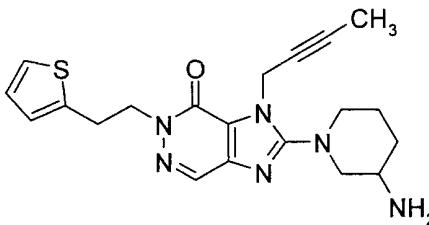
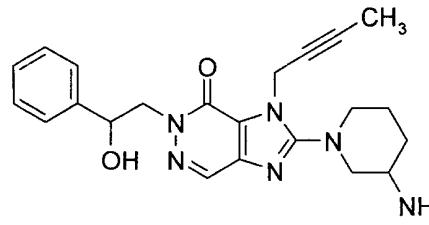
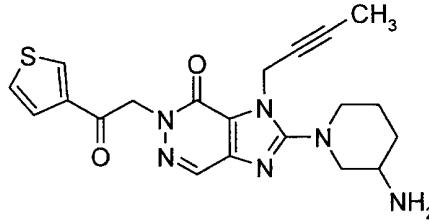
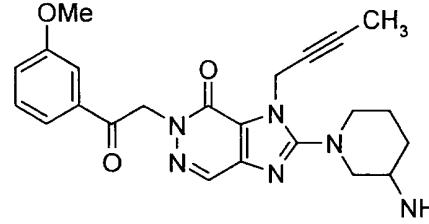
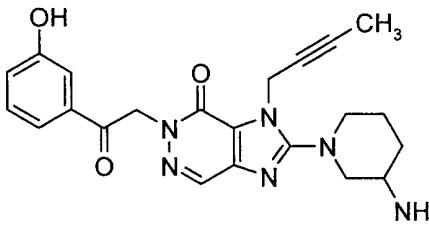
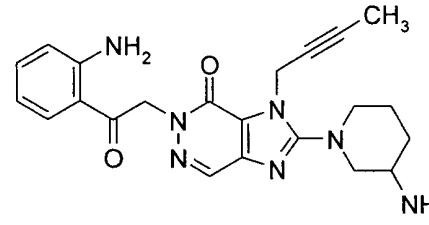
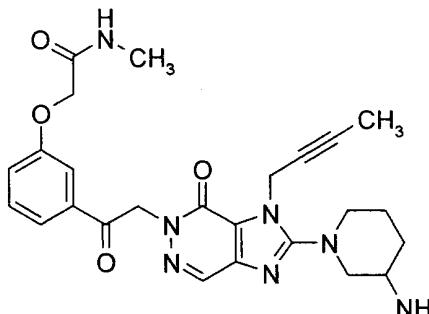
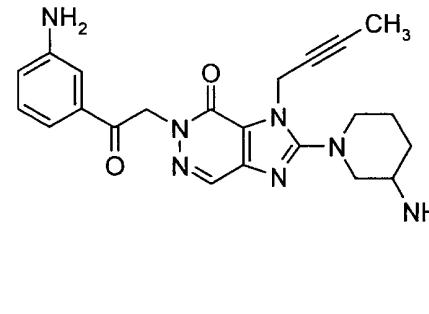
(83)		(84)	
(85)		(86)	
(87)		(88)	
(89)		(90)	
(91)		(92)	

(93)		(94)	
(95)		(96)	
(97)		(98)	
(99)		(100)	
(101)		(102)	
(103)		(104)	

(105)		(106)	
5		10	
(107)		(108)	
15		20	
(109)		(110)	
25		30	
(111)		(112)	
35		40	
(113)		(114)	
45		50	
(115)		(116)	
55		60	
65			

(117)		(118)	
(119)		(120)	
(121)		(122)	
(123)		(124)	
(125)		(126)	
(127)		(128)	

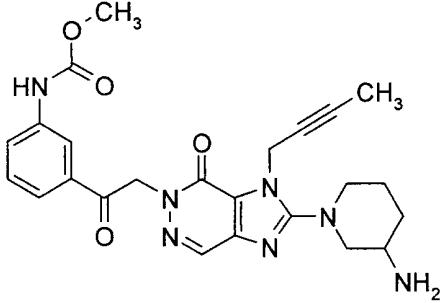
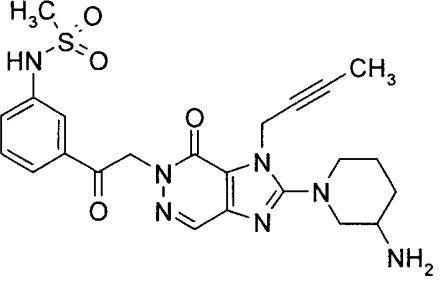
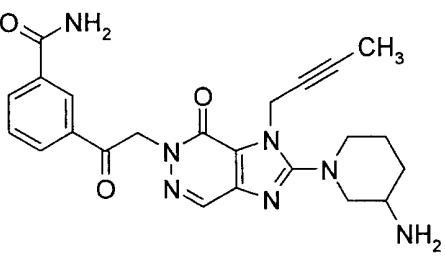
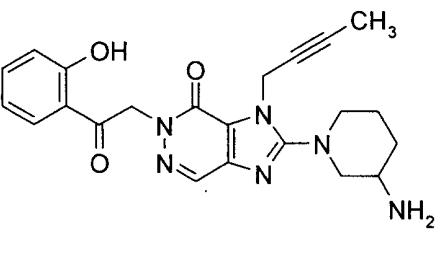
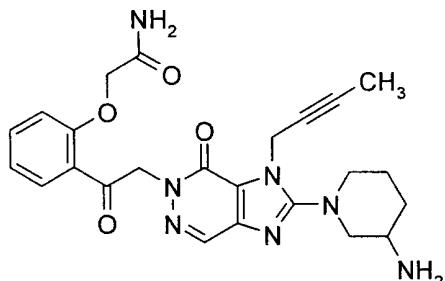
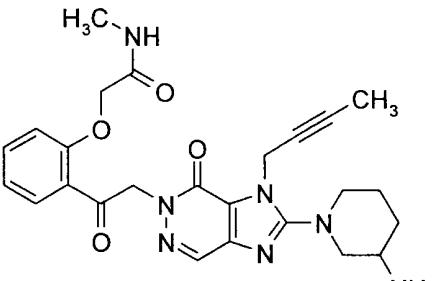
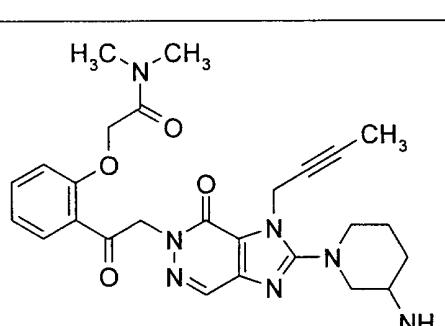
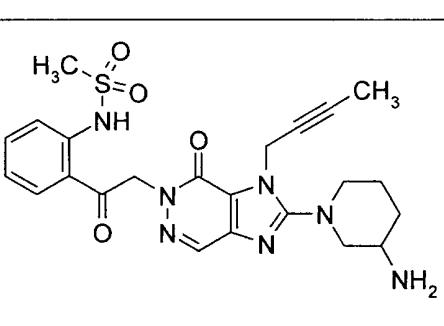
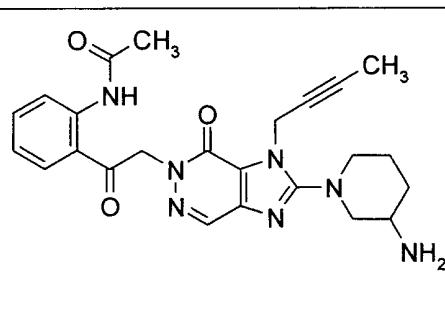
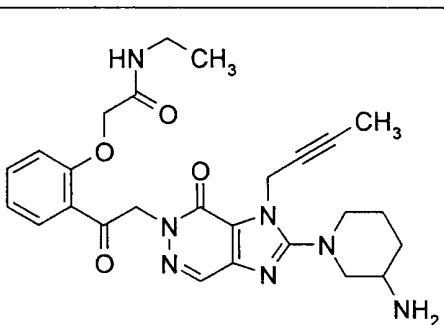
(129)		(130)	
(131)		(132)	
(133)		(134)	
(135)		(136)	
(137)		(138)	
(139)		(140)	

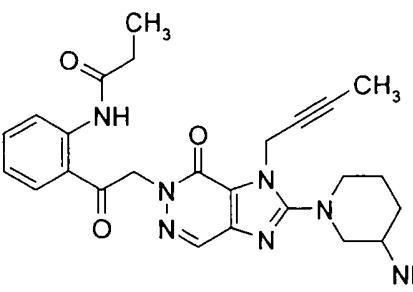
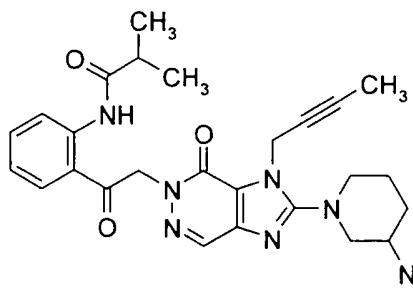
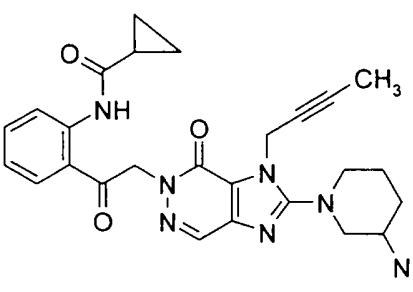
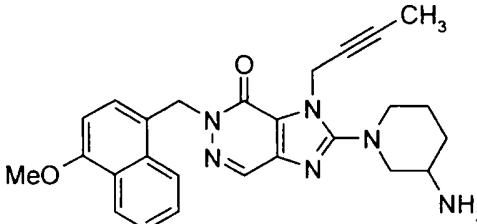
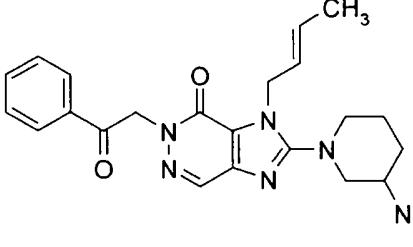
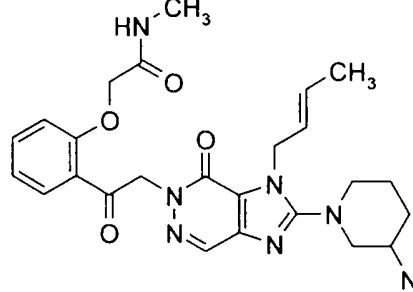
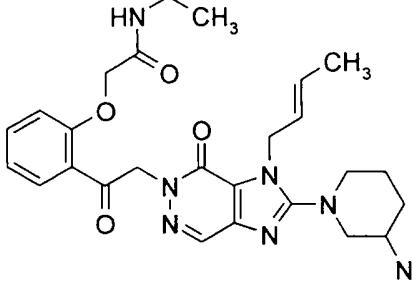
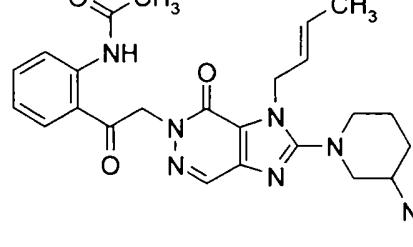
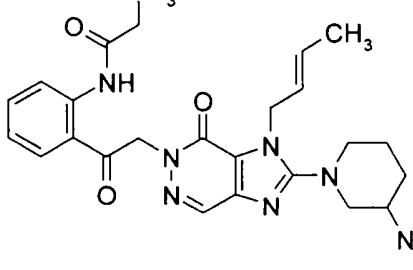
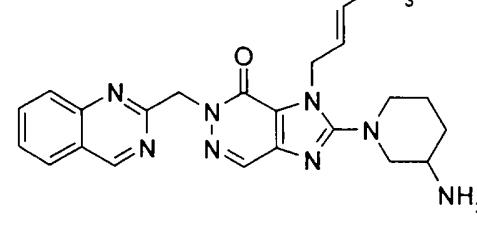
(141)		(142)	
5		10	
(143)		(144)	
15		20	
(145)		(146)	
25		30	
(147)		(148)	
35		40	
(149)		(150)	
45		50	

55

60

65

(151)		(152)	
5 (153)		15 (154)	
20 (155)		25 (156)	
30 (157)		35 (158)	
40 (159)		45 (160)	
50 (159)		55 (160)	

(161)		(162)	
(163)		(164)	
(165)		(166)	
(167)		(168)	
(169)		(170)	

(171)		(172)	
(173)		(174)	
(175)		(176)	
(177)		(178)	
(179)		(180)	

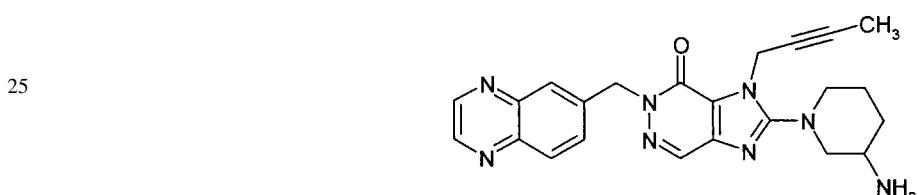
60

65

(181)			
5			
10			
15			

## Ejemplo 182

20 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(quinoxalin-6-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

35 Rendimiento: 69% del teórico.

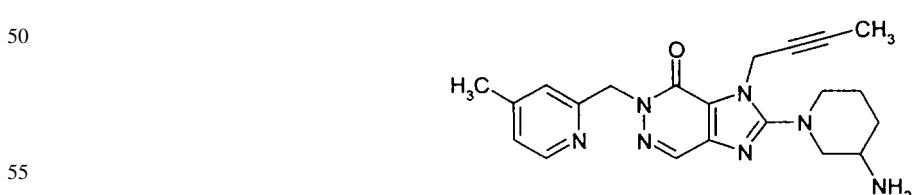
C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O (428,50)

espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 429

40 espectro <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DSMO): δ = 1,22-1,33 (m, 1H); 1,60-1,94 (m, 5H); 2,75-3,08 (m, 3H); 3,53-3,70 (m, 2H); 5,10 (s, 2H); 5,60 (s, 2H); 7,79 (dd, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,92 (s, 2H) ppm (no son visibles protones intercambiables).

## 45 Ejemplo 183

2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-piridin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

60 Rendimiento: 90% del teórico.

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O x 2 HCl (464,40)

65 valor de R<sub>f</sub>: 0,43 (gel de sílice, diclorometano/metanol 7:3)

espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 392

## ES 2 324 294 T3

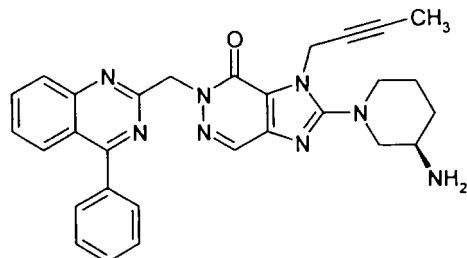
espectro  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{d}_6$ -DSMO):  $\delta = 1,65\text{-}1,80$  (m, 2H); 1,80 (s, 3H); 1,90-2,10 (m, 2H); 3,15-3,43 (m, 3H); 3,45-3,55 (m, 1H); 3,72-3,82 (m, 1H); 5,18 (q, 2H); 5,70 (s, 2H); 7,58 (s, 1H); 7,79 (d, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,60 (s ancho, 2H); 8,73 (d, 1H) ppm.

5

Ejemplo 184

2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-fenil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

10



15

20

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 63% del teórico.

30  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}$  (504,60)

espectro de masas:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 505$

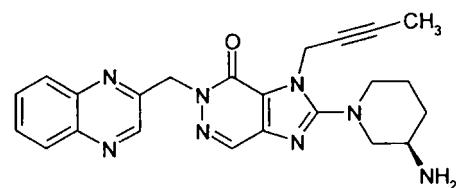
35 espectro  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{d}_6$ -DSMO):  $\delta = 1,22\text{-}1,33$  (m, 1H); 1,60-1,95 (m, 5H); 2,78 (dd, 1H); 2,85-3,06 (m, 2H); 3,56-3,72 (m, 2H); 5,11 (s, 2H); 5,72 (s, 2H); 7,56-7,75 (m, 6H); 7,90-8,03 (m, 2H); 8,08 (d, 1H); 8,30 (s, 1H) ppm.

35

Ejemplo 185

2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(quinoxalin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

40



50

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

55 Rendimiento: 88% del teórico.

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O} \times \text{HCl}$  (464,96)

espectro de masas:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 429$

60

espectro  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{d}_6$ -DSMO):  $\delta = 1,63\text{-}1,75$  (m, 2H); 1,77 (s, 3H); 1,88-2,10 (m, 2H); 3,13-3,26 (m, 2H); 3,35-3,56 (m, 2H); 3,75 (dd, 1H); 5,15 (q, 2H); 5,71 (s, 2H); 7,80-7,86 (m, 2H); 7,99 (m, 1H); 8,09 (m, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,45 (s ancho, 2H); 8,92 (s, 1H) ppm.

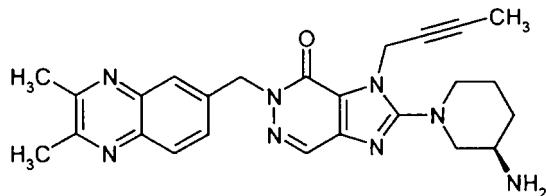
65

## Ejemplo 186

2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(2,3-dimetil-quinoxalin-6-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

5

10



Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 52% del teórico.

$C_{25}H_{28}N_8O$  (456,56)

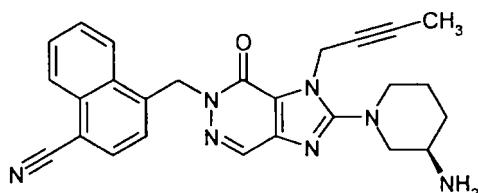
espectro de masas:  $(M+H)^+ = 457$

espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,18-1,31$  (m, 1H);  $1,58-1,72$  (m, 1H);  $1,73-1,93$  (m, 5H);  $2,66$  (s, 3H);  $2,68$  (s, 3H);  $2,75$  (dd, 1H);  $2,83-3,05$  (m, 1H);  $3,55-3,68$  (m, 2H);  $5,10$  (s, 2H);  $5,53$  (s, 2H);  $7,62$  (dd, 1H);  $7,70$  (s, 1H);  $7,92$  (d, 1H);  $8,31$  (s, 1H) ppm.

## Ejemplo 187

2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-ciano-naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

35



40

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 62% del teórico.

45

$C_{26}H_{25}N_7O$  (451,53)

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 452$

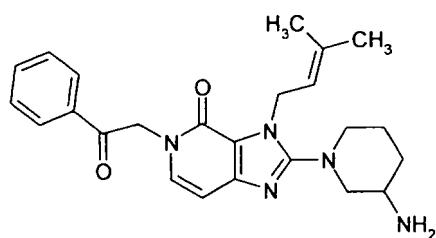
espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,22-1,32$  (m, 1H);  $1,58-1,71$  (m, 1H);  $1,75-1,93$  (m, 5H);  $2,77$  (dd, 1H);  $2,83-3,05$  (m, 2H);  $3,55-3,70$  (m, 2H);  $5,60$  (s, 2H);  $5,88$  (s, 2H);  $7,28$  (d, 1H);  $7,76-7,88$  (m, 2H);  $8,10$  (d, 1H);  $8,17$  (d, 1H);  $8,30$  (s, 1H);  $8,47$  (d, 1H) ppm.

## Ejemplo 188

2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(3-metil-but-2-enil)-5-(2-oxo-2-fenil-etil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona

60

65



# ES 2 324 294 T3

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 69% del teórico.

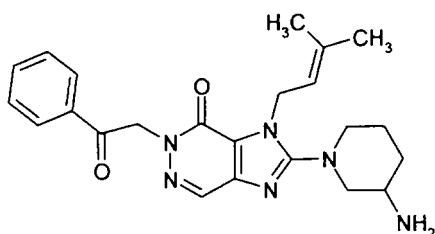


espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 420

10 espectro <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DSMO): δ = 1,15-1,27 (m, 1H); 1,57-1,92 (m, 9H); 2,55-2,70 (m, 2H); 2,76-2,92 (m, 2H); 3,41 (dt, 1H); 4,80 (d, 2H); 5,32 (t, 1H); 5,04 (s, 2H); 6,51 (d, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,60 (t, 2H); 7,70 (t, 1H); 8,08 (d, 2H) ppm.

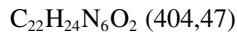
15 Ejemplo 189

2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(3-metil-but-2-enil)-5-(2-oxo-2-fenil-etil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



30 Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 88% del teórico.



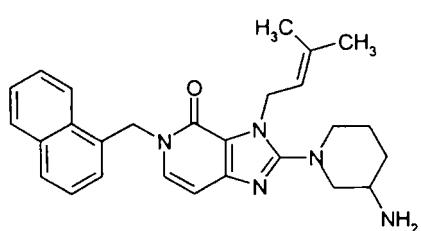
espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 405

35 espectro <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DSMO): δ = 1,55 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 3,05-3,22 (m, 3H); 3,57 (m, 1H); 3,71 (dt, 1H); 5,11 (s, 2H); 5,70 (s, 2H); 7,60 (t, 2H); 7,72 (t, 1H); 8,08 (d, 2H); 8,32 (s, 1H) ppm.

40

Ejemplo 190

2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(3-metil-but-2-enil)-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona



55 Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 86% del teórico.

60



espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 442

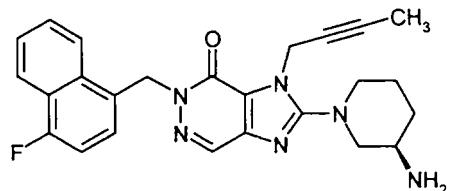
65 espectro <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DSMO): δ = 1,13-1,75 (m, 1H); 1,57-1,95 (m, 9H); 2,57 (dd, 1H); 2,83 (m, 2H); 3,30-3,47 (m, 2H); 4,87 (d, 2H); 5,39 (t, 1H); 5,68 (s, 2H); 6,50 (d, 1H); 7,09 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,42 (t, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,89 (d, 1H); 7,98 (d, 1H); 8,21 (d, 1H) ppm.

# ES 2 324 294 T3

Ejemplo 191

*Hidrocloruro de 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-fluoronaftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*

5



15

Preparado análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

20 Rendimiento: 88% del teórico.

$C_{25}H_{25}FN_6O$  (444,52)

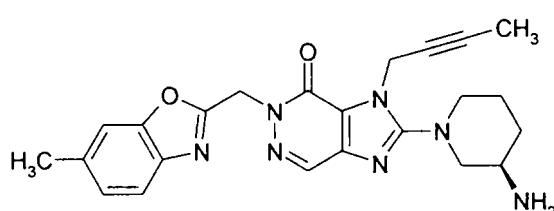
espectro de masas:  $(M+H)^+ = 445$

25 espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,70$  (m, 1H); 1,81 (s, 3H); 1,94 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 3,19 (m, 2H); 3,40 (m, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 5,19 (m, 2H); 5,77 (s, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,76 (m, 2H); 8,10 (d, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,38 (d, 1H); 8,47 (s ancho, 3H) ppm.

30 Ejemplo 192

*Hidrocloruro de 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(6-metilbenzoxazol-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*

35



45

Preparado análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

50 Rendimiento: 81% del teórico.

$C_{23}H_{25}N_7O_2$  (431,50)

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 432$

55 espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,70$  (m, 2H); 1,80 (s, 3H); 1,94 (m, 1H); 2,04 (m, 1H); 2,43 (s, 3H); 3,21 (m, 2H); 3,40 (m, 1H); 3,51 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 5,15 (dd, 2H); 5,63 (s, 2H); 7,17 (d, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,56 (d, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,46 (s ancho, 3H) ppm.

60

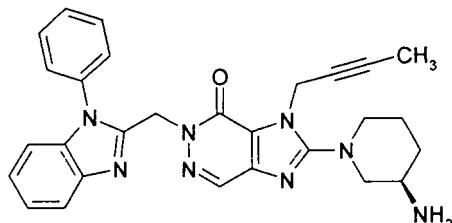
65

## Ejemplo 193

*Hidrocloruro de 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(1-fenilbencimidazol-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*

5

10



15

Preparado análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 62% del teórico.

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O (492,59)

25

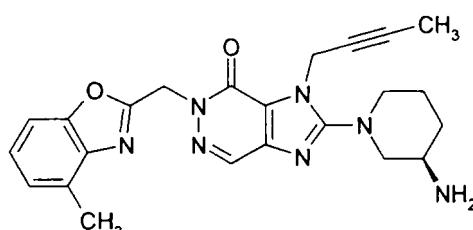
espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 493

espectro <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DSMO): δ = 1,72 (m, 2H); 1,80 (s, 3H); 1,95 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 3,21 (m, 2H); 3,40 (m, 1H); 3,49 (m, 1H); 5,08 (dd, 2H); 5,75 (s, 2H); 7,31 (d, 1H); 7,45-7,66 (m, 7H); 7,86 (d, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,54 (s ancho, 3H) ppm.

## Ejemplo 194

*Hidrocloruro de 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metilbenzoxazol-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*

40



45

Preparado análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 83% del teórico.

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (431,50)

espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 432

espectro <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DSMO): δ = 1,71 (m, 2H); 1,80 (s, 3H); 1,93 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 3,22 (m, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 5,16 (dd, 2H); 5,66 (s, 2H); 7,20 (d, 1H); 7,27 (t, 1H); 7,48 (d, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,44 (s ancho, 3H) ppm.

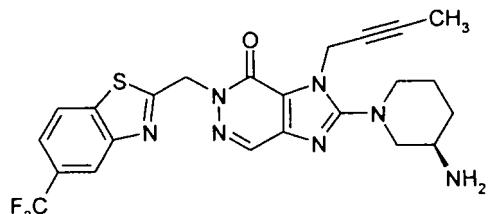
65

# ES 2 324 294 T3

Ejemplo 195

*Hidrocloruro de 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(5-trifluorometilbenzotiazol-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*

5



Preparado análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

20

Rendimiento: 98% del teórico.

$C_{23}H_{22}F_3N_7OS$  (501,54)

25

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 502$

espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,70$  (m, 2H); 1,80 (s, 3H); 1,95 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 3,22 (m, 2H); 3,40 (m, 1H); 3,52 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 5,19 (dd, 2H); 5,82 (s, 2H); 7,77 (d, 1H); 8,31 (d, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,50 (s ancho, 3H) ppm.

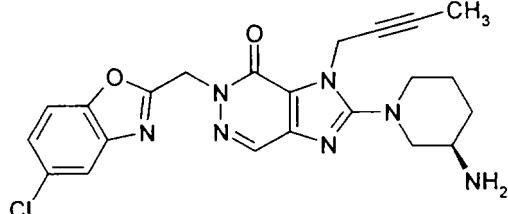
30

Ejemplo 196

*Hidrocloruro de 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(5-clorobenzoxazol-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*

35

40



50

Preparado análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 77% del teórico.

$C_{22}H_{22}ClN_7O_2$  (451,92)

55

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 452$

60

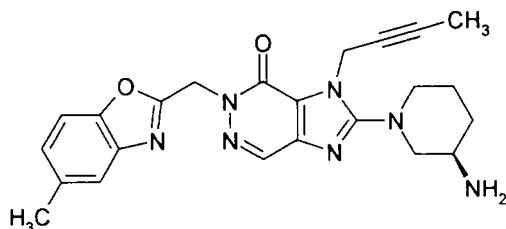
espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,71$  (m, 2H); 1,80 (s, 3H); 1,94 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 3,22 (m, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 5,16 (dd, 2H); 5,69 (s, 2H); 7,43 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,83 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,97 (s ancho, 3H) ppm.

65

## Ejemplo 197

*Hidrocloruro de 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(5-metilbenzoxazol-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*

5



10

15

Preparado análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 57% del teórico.

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (431,50)

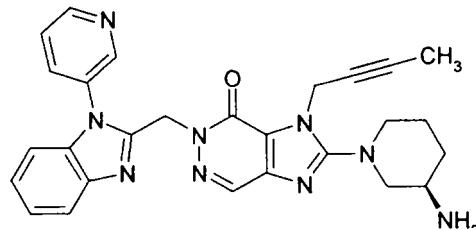
25

espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 432

espectro <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DSMO): δ = 1,71 (m, 2H); 1,80 (s, 3H); 1,93 (m, 1H); 2,04 (m, 1H); 2,41 (s, 3H); 3,21 (m, 2H); 3,40 (m, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 5,16 (dd, 2H); 5,64 (s, 2H); 7,20 (d, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,57 (d, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,92 (s ancho, 3H) ppm.

## Ejemplo 198

*Hidrocloruro de 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-[1-(piridin-3-il)-bencimidazol-2-ilmetil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*



40

45

Preparado análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 37% del teórico.

55

C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>9</sub>O (493,58)

espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 494

espectro <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DSMO): δ = 1,71 (m, 2H); 1,81 (s, 3H); 1,95 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 3,22 (m, 2H); 3,40 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 5,08 (dd, 2H); 5,67 (s, 2H); 7,28 (d, 1H); 7,41 (m, 2H); 7,70 (dd, 1H); 7,28 (d, 1H); 8,17 (d, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,43 (s ancho, 3H); 8,78 (d, 1H); 8,88 (s, 1H) ppm.

65

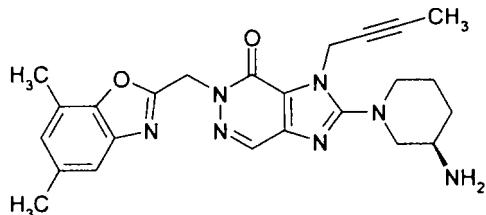
# ES 2 324 294 T3

## Ejemplo 199

*Hidrocloruro de 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(5,7-dimetilbenzoxazol-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*

5

10



15 Preparado análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 86% del teórico.

20

$C_{24}H_{27}N_7O_2$  (445,53)

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 446$

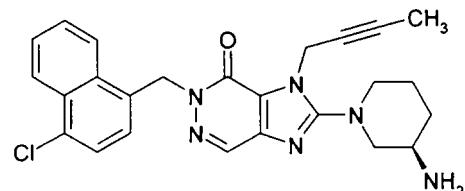
25 espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,71$  (m, 2H); 1,80 (s, 3H); 1,94 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,36 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 3,22 (m, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 5,16 (dd, 2H); 5,63 (s, 2H); 7,02 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,41 (s ancho, 3H) ppm.

30

## Ejemplo 200

*2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-cloronaft-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*

35



40

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

45

Rendimiento: 54% del teórico.

$C_{25}H_{25}ClN_6O$  (460,97)

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 461/3$

50

espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,22$  (m, 1H); 1,62 (m, 1H); 1,73 (m, 1H); 1,80 (s, 3H); 1,87 (m, 1H); 2,73 (m, 1H); 2,99 (m, 1H); 3,60 (m, 2H); 5,12 (s, 2H); 5,80 (s, 2H); 7,22 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,72 (m, 2H); 8,23 (d, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,39 (d, 1H) ppm.

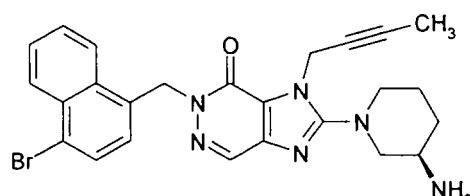
55

## Ejemplo 201

*Hidrocloruro de 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-bromonaft-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*

60

65



## ES 2 324 294 T3

Preparado análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 67% del teórico.

5



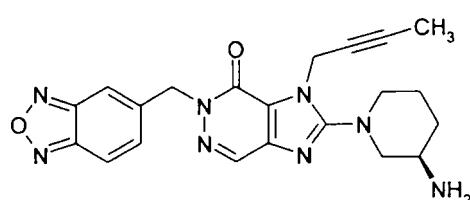
espectro de masas:  $(M+H)^+ = 505/7$

10 espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,70$  (m, 2H); 1,80 (s, 3H); 1,93 (m, 1H); 2,04 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 3,40 (m, 1H); 3,51 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 5,17 (dd, 2H); 5,78 (s, 2H); 7,16 (d, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,83 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,37 (d, 1H); 8,47 (s ancho, 3H) ppm.

15 Ejemplo 202

20 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

25

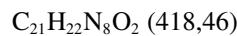


30

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 83% del teórico.

35



espectro de masas:  $(M+H)^+ = 419$

40

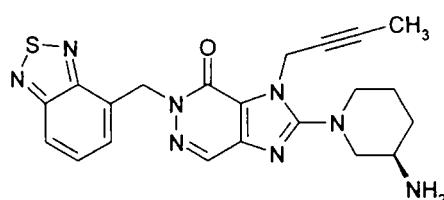
espectro  $^1H$ -RMN ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,41$  (m, 1H); 1,67 (m, 1H); 1,80 (s, 3H); 1,82 (m, 1H); 1,93 (m, 1H); 2,42 (dd, 1H); 3,10 (m, 2H); 3,57 (m, 1H); 3,68 (dd, 1H); 5,11 (s, 2H); 5,47 (s, 2H); 7,53 (d, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,3 (s, 1H) ppm.

45 Ejemplo 203

2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(benzo-[1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

50

55



60

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

65

Rendimiento: 73% del teórico.



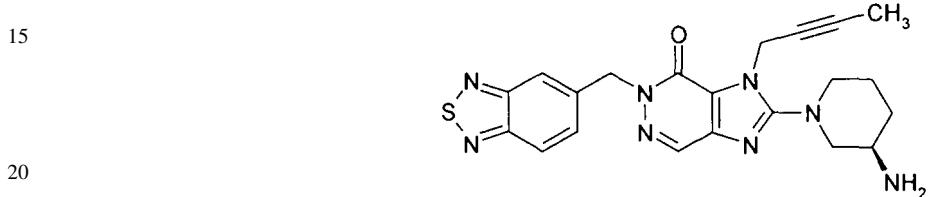
# ES 2 324 294 T3

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 435$

espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,30$  (m, 1H); 1,65 (m, 1H); 1,79 (s, 3H); 1,82 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 2,82 (dd, 1H); 2,96 (m, 1H); 3,04 (m, 1H); 3,61 (m, 1H); 3,66 (dd, 1H); 5,12 (s, 2H); 5,84 (s, 2H); 7,22 (d, 1H); 7,64 (t, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,30 (s, 1H) ppm.

## Ejemplo 204

10 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(benzo-[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]pirida-zin-4-ona



Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 81% del teórico.

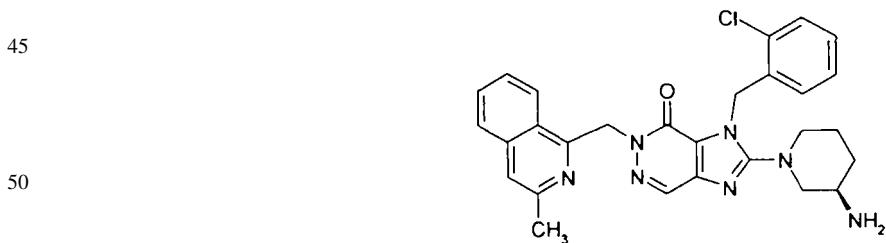
$C_{21}H_{22}N_8OS$  (434,53)

30 30 espectro de masas:  $(M+H)^+ = 435$

espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,30$  (m, 1H); 1,65 (m, 1H); 1,79 (s, 3H); 1,81 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 2,32 (dd, 1H); 2,95 (m, 1H); 3,03 (m, 1H); 3,57 (m, 1H); 3,65 (dd, 1H); 5,11 (s, 2H); 5,54 (s, 2H); 7,66 (d, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,31 (s, 1H) ppm.

## Ejemplo 205

40 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-clorobencil)-5-(3-metil-isoquinolin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]pirida-zin-4-ona



55 Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 70% del teórico.

60  $C_{28}H_{28}ClN_7O$  (514,03)

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 514/6$

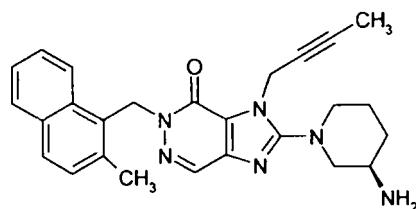
65 espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $d_6$ -DSMO):  $\delta = 1,14$  (m, 1H); 1,46 (m, 1H); 1,64 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 2,44 (s, 3H); 2,62 (dd, 1H); 2,70 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 3,20-3,44 (m, 2H); 5,63 (s, 2H); 5,88 (s, 2H); 6,70 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,32 (t, 1H); 7,52 (m, 3H); 7,71 (t, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,18 (d, 1H); 8,30 (s, 1H) ppm.

## Ejemplo 206

2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(2-metil-naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

5

10



15 Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 56% del teórico.

20

$C_{26}H_{28}N_6O$  (440,55)

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 441$

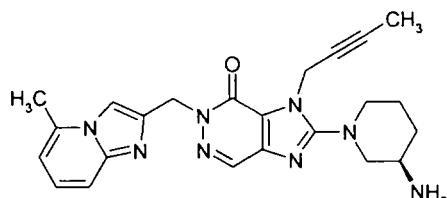
25

valor de  $R_f$ : 0,29 (gel de sílice; diclorometano/metanol 9:1)

## Ejemplo 207

30 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

35



40

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

45

Rendimiento: 86% del teórico.

$C_{23}H_{26}N_8O$  (430,52)

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 431$

50

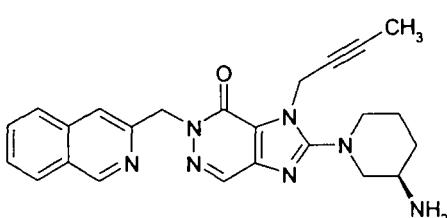
valor de  $R_f$ : 0,37 (gel de sílice; diclorometano/metanol/amoníaco concentrado 9:1:0,1)

## Ejemplo 208

55

2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(isoquinolin-3-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

60



65

# ES 2 324 294 T3

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 97% del teórico.

5



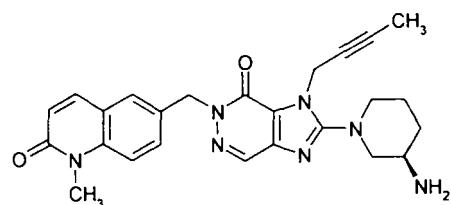
espectro de masas:  $(M+H)^+ = 428$

10 valor de  $R_f$ : 0,15 (gel de sílice; diclorometano/metanol 9:1)

## Ejemplo 209

15 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(1-metil-1*H*-quinolin-2-on-6-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-*d*]piridazin-4-ona

20

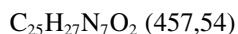


25

30 Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 32% del teórico.

35



espectro de masas:  $(M+H)^+ = 458$

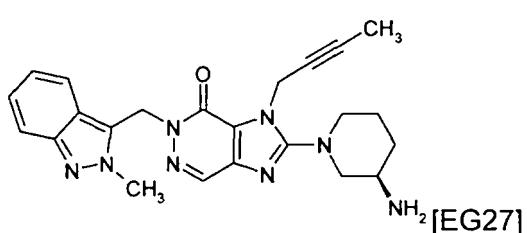
valor de  $R_f$ : 0,11 (gel de sílice; diclorometano/metanol 9:1)

40

## Ejemplo 210

45 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(2-metil-2*H*-indazol-3-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-*d*]piridazin-4-ona

50



55

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

60

Rendimiento: 84% del teórico.



65

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 431$

valor de  $R_f$ : 0,18 (gel de sílice; diclorometano/metanol 9:1)

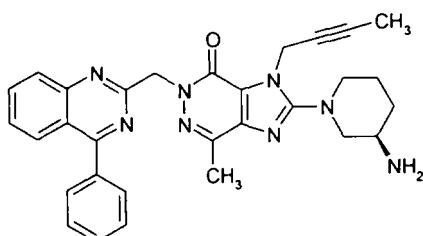
# ES 2 324 294 T3

## Ejemplo 211

2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-7-metil-5-(4-fenil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

5

10



15

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

20 Rendimiento: 29% del teórico.

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O (518,63)

espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 519

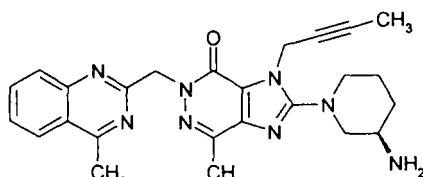
25 valor de R<sub>f</sub>: 0,26 (gel de sílice; diclorometano/metanol 8:2)

## Ejemplo 212

30 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-7-metil-5-(4-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

35

40



Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

45 Rendimiento: 61% del teórico.

C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O (456,55)

espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 457

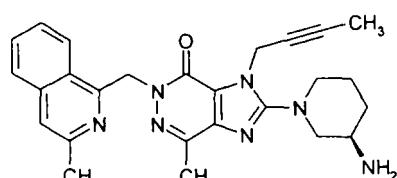
50 valor de R<sub>f</sub>: 0,27 (gel de sílice; diclorometano/metanol 9:1)

## Ejemplo 213

55 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-7-metil-5-(3-metil-isoquinolin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

60

65

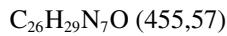


## ES 2 324 294 T3

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 56% del teórico.

5



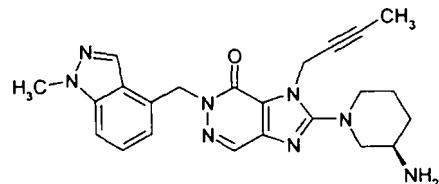
espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 456

10 valor de R<sub>f</sub>: 0,53 (gel de sílice RP-8; agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético 50:50:0,1)

### Ejemplo 214

15 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(1-metil-1H-indazol-4-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

20



25

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

30

Rendimiento: 45% del teórico.

30



espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 431

35

Analítica por HPLC:

La analítica por HPLC se efectuó en las siguientes condiciones experimentales:

40

Columna: Xterra MS18; 3,5 μm; 4,6 x 50 mm

Caudal: 1 ml/min

Eluyente A: agua/ácido trifluoroacético al 0,1%

45

Eluyente B: acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,1%

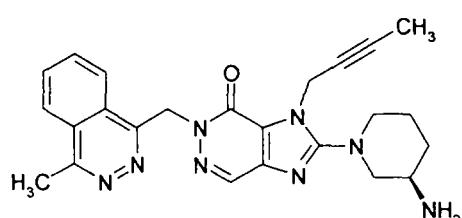
Gradiente: 5% de B → 98% de B en el espacio de 5 min; 98% de B se mantienen hasta 7,5 min. Para esta sustancia se observó un tiempo de retención de 3,13 min.

50

### Ejemplo 215

2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-ftalazin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

55



65

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

ES 2 324 294 T3

Rendimiento: 48% del teórico.



5 espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 433

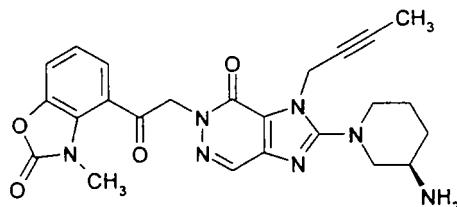
Analítica por HPLC (véase el Ejemplo 214):

Tiempo de retención: 2,53 min.

10

Ejemplo 216

15 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-[2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-4-il)-2-oxo-etil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



25

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

30

Rendimiento: 36% del teórico.



35 espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 476

Analítica por HPLC (véase el Ejemplo 214):

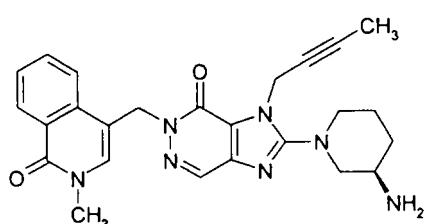
Tiempo de retención: 3,30 min.

40

Ejemplo 217

45 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(2-metil-2H-isoquinolin-1-on-4-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

50



55

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 18% del teórico.

60



espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 458

65

Analítica por HPLC (véase el Ejemplo 214):

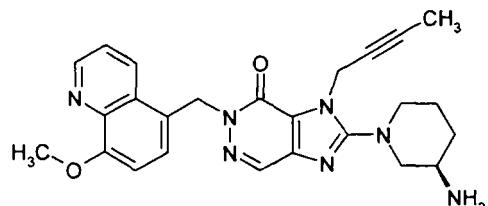
Tiempo de retención: 2,67 min.

# ES 2 324 294 T3

Ejemplo 218

2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(8-metoxi-quinolin-5-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

5



Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

20

Rendimiento: 33% del teórico.

$C_{25}H_{27}N_7O_2$  (457,54)

25

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 458$

Analítica por HPLC (véase el Ejemplo 214):

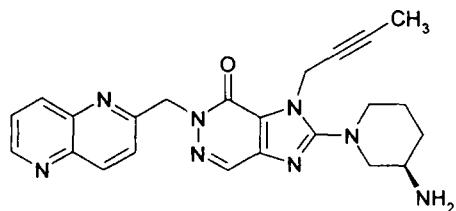
Tiempo de retención: 3,18 min.

30

Ejemplo 219

2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(1,5-naftiridin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

35



Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

50

Rendimiento: 25% del teórico.

$C_{23}H_{24}N_8O$  (428,50)

55

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 429$

Analítica por HPLC (véase el Ejemplo 214):

Tiempo de retención: 2,06 min.

60

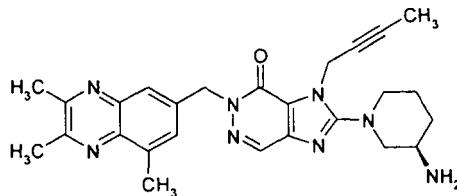
65

# ES 2 324 294 T3

## Ejemplo 220

2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(2,3,8-trimetil-quinoxalin-6-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

5



15 Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 76% del teórico.

20 C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O (470,58)

espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 471

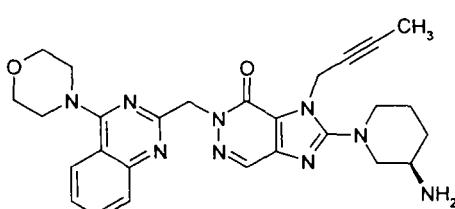
Analítica por HPLC (véase el Ejemplo 214):

25 Tiempo de retención: 3,44 min.

## Ejemplo 221

30 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-morfolin-4-il-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

35



40

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

45 Rendimiento: 71% del teórico.

C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub> (513,61)

espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 514

50 Analítica por HPLC (véase el Ejemplo 214):

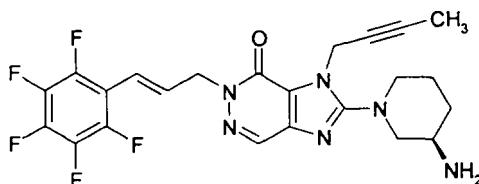
Tiempo de retención: 1,76 min.

55

## Ejemplo 222

2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(3-pentafluorofenil-alil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

60



65

## ES 2 324 294 T3

Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 89% del teórico.

5

$C_{23}H_{21}F_5N_6O$  (492,46)

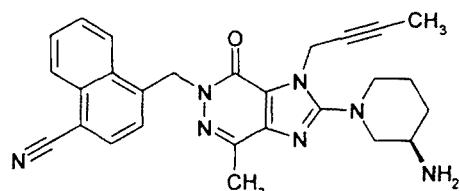
espectro de masas:  $(M+H)^+ = 493$

10 valor de  $R_f$ : 0,18 (gel de sílice; diclorometano/etanol 9:1)

Ejemplo 223

15 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-7-metil-5-(4-ciano-naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

20



25

30 Preparada análogamente al Ejemplo 1i por separación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 66% del teórico.

35

$C_{27}H_{27}N_7O$  (465,56)

espectro de masas:  $(M+H)^+ = 466$

valor de  $R_f$ : 0,62 (gel de sílice RP-8; agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético 50:50:0,1)

40

Ejemplo 224

Grageas con 75 mg de sustancia activa

45

1 núcleo de gragea contiene:

50

sustancia activa	75,0 mg
fosfato de calcio	93,0 mg
almidón de maíz	35,5 mg
polivinilpirrolidona	10,0 mg
hidroxipropilmelcelulosa	15,0 mg
estearato de magnesio	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

55

60 *Preparación*

La sustancia activa se mezcla con fosfato de calcio, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmelcelulosa y la mitad de la cantidad indicada de estearato de magnesio. En una máquina para hacer tabletas se producen comprimidos con un diámetro de aproximadamente 13 mm, éstos se trituran en una máquina adecuada a través de un tamiz con una anchura de malla de 1,5 mm y se mezclan con la cantidad restante de estearato de magnesio. Este granulado se prensa en una máquina para hacer tabletas para dar tabletas con la forma deseada.

## ES 2 324 294 T3

Peso del núcleo: 230 mg

troquel: 9 mm, abombado

5 Los núcleos de gragea, así producidos, se revisten con una película que en esencia consiste en hidroxipropilmelcelulosa. Las grageas con película acabadas se pulen con cera de abejas.

Peso de la gragea: 245 mg.

10 Ejemplo 225

*Tabletas con 100 mg de sustancia activa*

15 Composición:

1 tableta contiene:

sustancia activa	100,0 mg
lactosa	80,0 mg
almidón de maíz	34,0 mg
polivinilpirrolidona	4,0 mg
estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

30 Procedimiento de preparación

Se mezclan sustancia activa, lactosa y almidón y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después del tamizado de la masa húmeda (anchura de malla, 2,0 mm) y del secado en la estufa de secado con soleras a 50°C, se tamiza de nuevo (anchura de malla, 1,5 mm) y se aporta por mezcladura el agente lubricante. La mezcla lista para el prensado se elabora para formar tabletas.

Peso de la tableta: 220 mg

40 diámetro: 10 mm, biplana, con facetas por ambas caras y entalladura de división en una cara.

Ejemplo 226

*Tabletas con 150 mg de sustancia activa*

Composición:

1 tableta contiene:

sustancia activa	150,0 mg
lactosa pulverizada	89,0 mg
almidón de maíz	40,0 mg
ácido silícico coloidal	10,0 mg
polivinilpirrolidona	10,0 mg
estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

Preparación

65 La sustancia activa mezclada con lactosa, almidón de maíz y ácido silícico se humedece con una solución acuosa al 20% de la polivinilpirrolidona y se bate a través de un tamiz con una anchura de malla de 1,5 mm.

## ES 2 324 294 T3

El granulado secado a 45°C se tritura de nuevo a través del mismo tamiz y se mezcla con la cantidad indicada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se prensan tabletas.

5 Peso de la tableta: 300 mg

troquel: 10 mm, plano

Ejemplo 227

10 Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de sustancia activa

15 1 cápsula contiene:

sustancia activa	150,0 mg
almidón de maíz, secado	aprox. 180,0 mg
lactosa pulverizada	aprox. 87,0 mg
estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>
	aprox. 420,0 mg

25 Preparación

La sustancia activa se mezcla con las sustancias coadyuvantes, se hace pasar a través de un tamiz con una anchura de malla de 0,75 mm y se mezcla homogéneamente en un aparato adecuado. La mezcla final se envasa en cápsulas de 30 gelatina dura del tamaño 1.

Relleno de la cápsula: aprox. 320 mg

envoltura de la cápsula: cápsula de gelatina dura de tamaño 1.

Ejemplo 228

40 Supositorios con 150 mg de sustancia activa

1 suvisorio contiene:

sustancia activa	150,0 mg
polietilenglicol 1500	550,0 mg
polietilenglicol 6000	460,0 mg
monoestearato de polioxietilen-sorbitán	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

55 Preparación

Después de la fundición de la masa de supositorios, la sustancia activa se distribuye en ella homogéneamente y la masa fundida se vierte en moldes previamente enfriados.

60

65

## ES 2 324 294 T3

### Ejemplo 229

#### *Suspensión con 50 mg de sustancia activa*

5      100 ml de suspensión contienen:

	sustancia activa	1,00 g
	carboximetilcelulosa-sal Na	0,10 g
10	éster metílico de ácido p-hidroxibenzoico	0,05 g
	éster propílico de ácido p-hidroxibenzoico	0,01 g
	lactosa	10,00 g
15	glicerol	5,00 g
	solución de sorbita, al 70%	20,00 g
	aroma	0,30 g
20	agua destilada        hasta	100 ml

#### *Preparación*

25      El agua destilada se calienta hasta 70°C. En ella se disuelven, con agitación, éster metílico y éster propílico de ácido p-hidroxibenzoico, así como glicerol y carboximetilcelulosa-sal sódica. Se enfriá hasta la temperatura ambiente y, con agitación, se añade y dispersa homogéneamente la sustancia activa. Después de la adición y la disolución del azúcar, de la solución de sorbitol y del aroma, la suspensión se evacúa con agitación para la desaireación.

30      5 ml de suspensión contienen 50 mg de sustancia activa.

### Ejemplo 230

#### *Ampollas con 10 mg de sustancia activa*

##### Composición:

40	sustancia activa	10,0 mg
	ácido clorhídrico 0,01 N c.s.	
	agua bidestilada        hasta	2,0 ml

#### *Preparación*

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se isotoniza con sal de cocina, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 2 ml.

50

### Ejemplo 231

#### *Ampollas con 50 mg de sustancia activa*

##### 55      Composición:

60	sustancia activa	50,0 mg
	ácido clorhídrico 0,01 N c.s.	
	agua bidestilada        hasta	10,0 ml

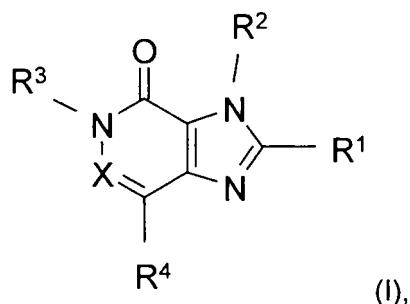
#### *Preparación*

65      La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se isotoniza con sal de cocina, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 10 ml.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula general

5



10

en la que significa

20 X un átomo de nitrógeno o un grupo de la fórmula C-R<sup>5</sup>,significando R<sup>5</sup> un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,25 R<sup>1</sup> un grupo cicloalquilenimino de 5 a 7 miembros que está sustituido en el esqueleto de carbonos con un grupo amino y que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>,o un grupo amino sustituido con un grupo cicloalquilo C<sub>5-7</sub>,30 estando el grupo cicloalquilo C<sub>5-7</sub> sustituido con un grupo amino, o un átomo de carbono en la posición 3 del grupo cicloalquilo C<sub>5-7</sub> está reemplazado por un grupo -NH,R<sup>2</sup> un grupo bencilo, en el que el radical fenilo puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor, cloro o bromo o con un grupo ciano,35 un grupo alquenilo C<sub>3-8</sub> lineal o ramificado,un grupo alquinilo C<sub>3-5</sub>,un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-metilo,40 un grupo cicloalquenil C<sub>5-7</sub>-metilo,

o un grupo furilmetilo, tienilmetilo, pirrolilmelito, tiazolilmelito, imidazolilmelito, piridinilmelito, pirimidinilmelito, piridazinilmelito o pirazinilmelito,

45 R<sup>3</sup> un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado,un grupo fenil-alquilo C<sub>1-3</sub> o naftil-alquilo C<sub>1-3</sub>, eventualmente sustituido en la parte de arilo con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o un grupo metoxi,

50 un grupo 2-fenil-2-hidroxi-etilo,

un grupo fenilcarbonilmelito,

55 en el que el grupo fenilo puede estar sustituido con un grupo hidroxi, alquiloxy C<sub>1-3</sub>, aminocarbonil-alcoxi C<sub>1-3</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>-amino)-carbonil-alcoxi C<sub>1-3</sub>, [di-(alquil C<sub>1-3</sub>-amino)-carbonil-alcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilamino, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonilamino, alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilamino, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilamino o aminocarbonilo,

60 un grupo (3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazolil)-carbonilmelito,

un grupo tienilcarbonilmelito,

un grupo heteroaril-alquilo C<sub>1-3</sub>,65 debiéndose entender por la expresión "grupo heteroarilo" un grupo heteroarilo monocíclico, de 5 o 6 miembros, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub> o con un grupo morfolin-4-ilo, piridilo o fenilo, en donde

ES 2 324 294 T3

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o fenil-alquilo C<sub>1-3</sub>, un átomo de oxígeno o azufre, o

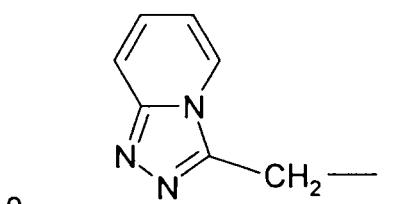
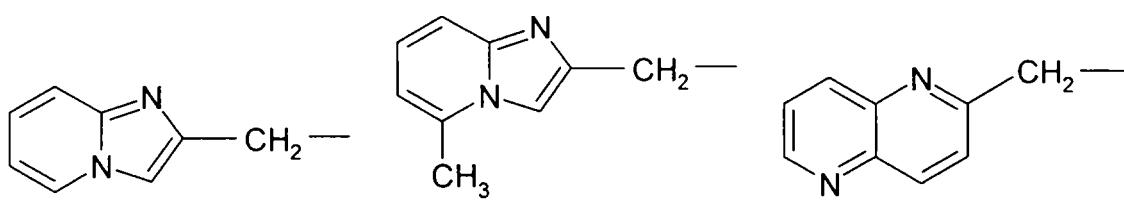
un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o fenil-alquilo C<sub>1-3</sub>, o un átomo de oxígeno o azufre y, adicionalmente, un átomo de nitrógeno, o

un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o fenil-alquilo C<sub>1-3</sub>, o un átomo de oxígeno o azufre y, adicionalmente, dos o tres átomos de nitrógeno,

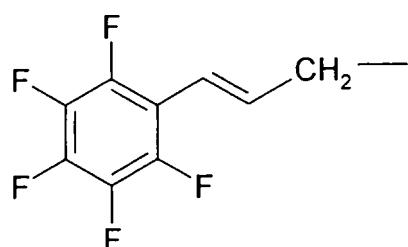
y, en donde, adicionalmente, a los grupos heteroarilo monocíclicos precedentemente mencionados puede estar condensado un anillo de fenilo a través de dos átomos de carbono contiguos, el cual puede estar eventualmente sustituido con un átomo de halógeno, con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub> o con un grupo trifluorometilo o metoxi,

y el enlace puede realizarse a través de un átomo de la parte heterocíclica o del anillo de fenilo condensado,

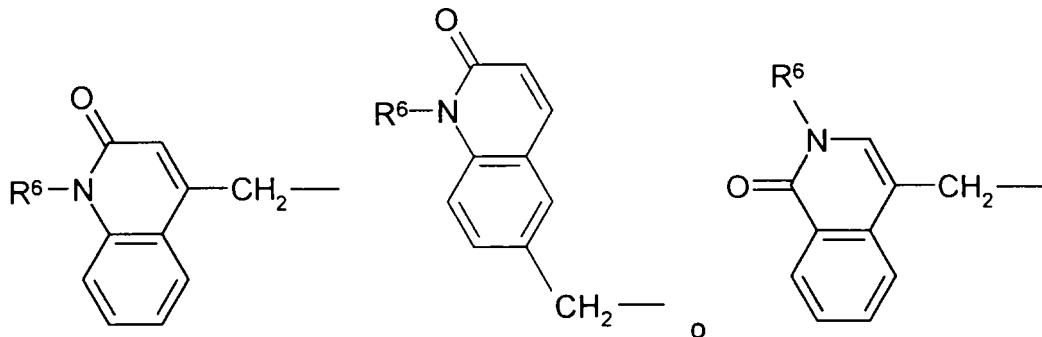
un grupo heteroarilmethylo bicíclico conforme a una de las fórmulas



40 un grupo de la fórmula



o un grupo de las fórmulas



# ES 2 324 294 T3

en las que R<sup>6</sup> significa en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

y R<sup>4</sup> un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>,

5 pudiendo los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones, que presentan más de dos átomos de carbono, si no se mencionó de otro modo, ser de cadena lineal o ramificados,

y en donde los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor,

10

con la condición de que estén excluidos los siguientes dos compuestos:

15 2-(2-amino-ciclohexilamino)-3-(but-2-inil)-5-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona y

2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

20

2. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en la que

X significa un átomo de nitrógeno o un grupo metino,

25 R<sup>1</sup> significa un grupo 3-amino-piperidin-1-ilo, 3-amino-3-metil-piperidin-1-ilo, 3-amino-pirrolidin-1-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo, (2-amino-ciclohexil)-amino o piperidin-3-il-amino,

R<sup>2</sup> significa un grupo bencilo, en el que el radical fenilo puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor, con un átomo de cloro o bromo o con un grupo ciano,

30

un grupo alquenilo C<sub>3-8</sub> lineal o ramificado,

un grupo propin-3-ilo o but-2-in-4-ilo,

35

un grupo ciclopripilmetilo,

un grupo cicloalquenil C<sub>5-7</sub>-metilo,

o un grupo furilmelilo o tienilmelilo,

40

R<sup>3</sup> significa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado,

un grupo fenil-alquilo C<sub>1-2</sub> o naftil-alquilo C<sub>1-2</sub>, eventualmente sustituido en la parte de arilo con un átomo de flúor, cloro o bromo o con un grupo ciano, alquilo C<sub>1-3</sub> o metoxi,

45

un grupo 2-fenil-2-hidroxi-etilo,

un grupo fenilcarbonilmetilo,

50

en el que el grupo fenilo puede estar sustituido con un grupo hidroxi, alquiloxi C<sub>1-3</sub>, aminocarbonil-alcoxi C<sub>1-3</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>-amino)-carbonil-alcoxi C<sub>1-3</sub>, [di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino]-carbonil-alcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilamino, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonilamino, alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilamino, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilamino o aminocarbonilo,

55

un grupo (3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazolil)-carbonilmetilo,

un grupo tienilcarbonilmetilo,

60

un grupo heteroaril-metilo,

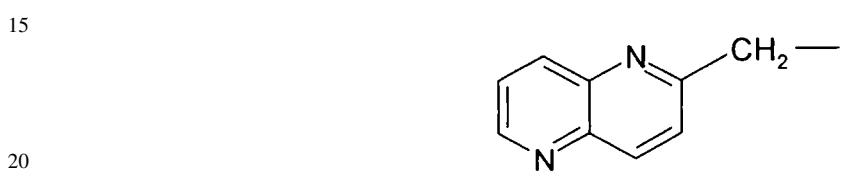
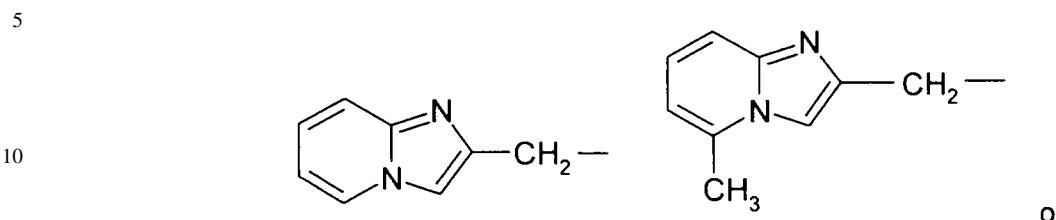
debiéndose entender por la expresión "grupo heteroarilo" un grupo piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o tienilo, eventualmente sustituido con uno o dos grupos metilo o con un grupo piridilo o fenilo,

65

y, en donde, adicionalmente, a los grupos heteroarilo monocíclicos precedentemente mencionados puede estar condensado un anillo de fenilo a través de dos átomos de carbono contiguos, el cual puede estar eventualmente sustituido con un átomo de cloro, con uno o dos grupos metilo o con un grupo trifluorometilo o metoxi,

ES 2 324 294 T3

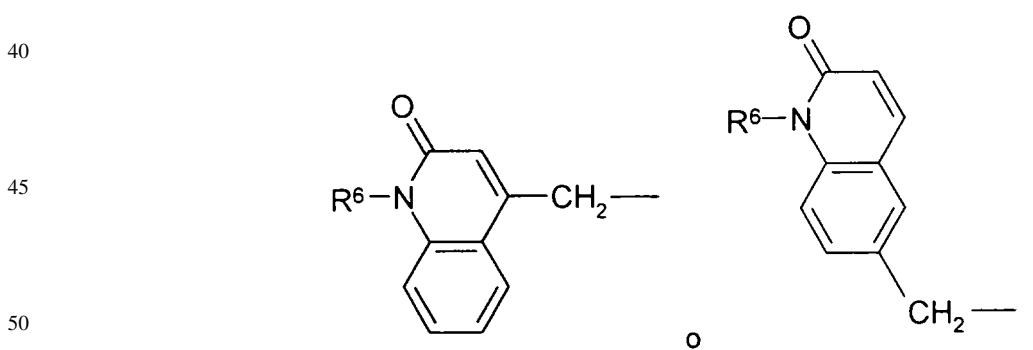
y el enlace puede realizarse a través de un átomo de la parte heterocíclica o del anillo de fenilo condensado, un grupo imidazo[1,2-a]piridin-2-il-metilo de las fórmulas



un grupo 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-ilo de la fórmula



o un grupo de las fórmulas



en las que R<sup>6</sup> significa en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

55 y R<sup>4</sup> significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

pudiendo los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones, que presentan más de dos átomos de carbono, si no se mencionó de otro modo, ser de cadena lineal o ramificados,

60 y en donde los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor,

65 con la condición de que estén excluidos los siguientes dos compuestos:

2-(2-amino-ciclohexilamino)-3-(but-2-inil)-5-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona y

# ES 2 324 294 T3

2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona,  
sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

5       3. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que  
X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están definidos como se menciona en la reivindicación 2 y

10     R<sup>1</sup> significa un grupo 3-amino-piperidin-1-ilo,

con la condición de que esté excluido el siguiente compuesto:

15     2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona,  
sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

20     4. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que

X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están definidos como se menciona en la reivindicación 2 o 3 y

R<sup>2</sup> significa un grupo 3-metilalilo, un grupo 3,3-dimetilalilo o un grupo but-2-in-4-ilo,

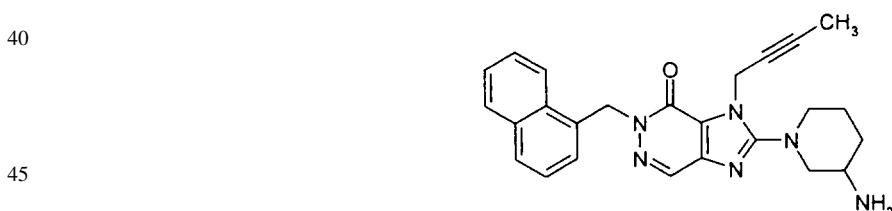
25     con la condición de que estén excluidos los siguientes dos compuestos:

2-(2-amino-ciclohexilamino)-3-(but-2-inil)-5-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona y

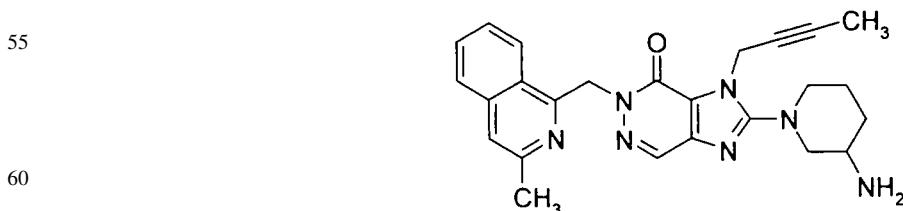
30     2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona,  
sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

35     5. Los siguientes compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1:

(1) 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



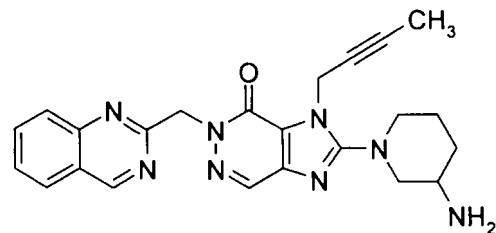
50     (2) 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(3-metil-isoquinolin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



ES 2 324 294 T3

(3) 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

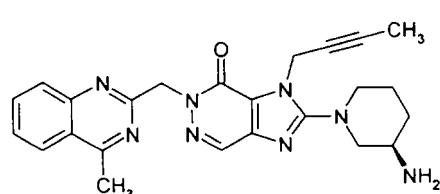
5



10

15 (4) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

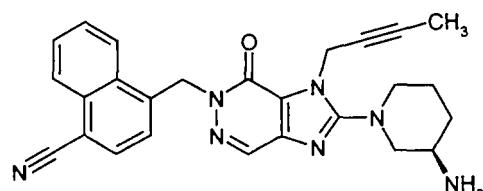
20



25

30 (5) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-ciano-naftalin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

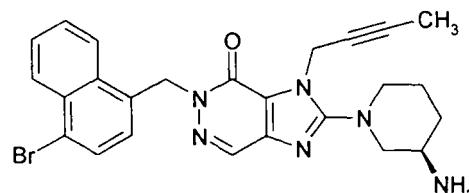
35



40

45 (6) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-bromonaft-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

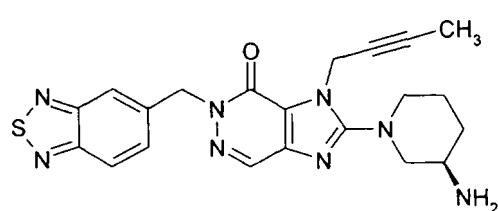
50



55

(7) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

60

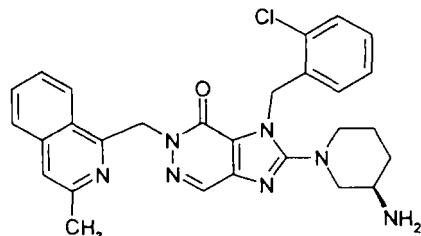


65

ES 2 324 294 T3

(8) 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-clorobencil)-5-(3-metil-isoquinolin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-oná

5



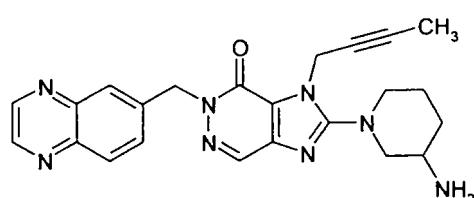
10

15

(9) 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(quinoxalin-6-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-oná

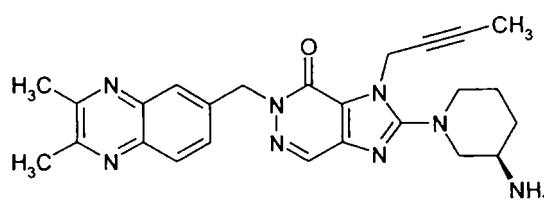
20

25



30

35

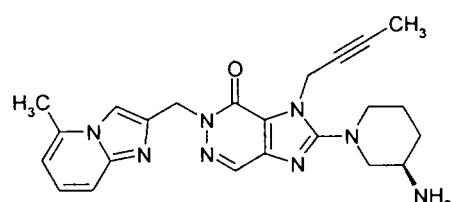


40

(11) 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-enil)-5-(5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-oná

45

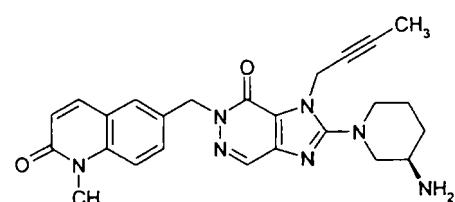
50



60

65

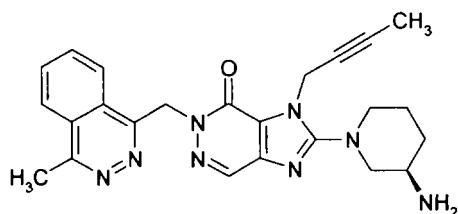
55



ES 2 324 294 T3

(13) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-ftalazin-1-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

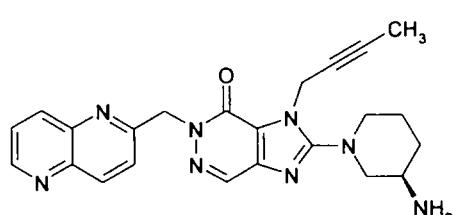
5



10

(14) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-([1,5]naftiridin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

15



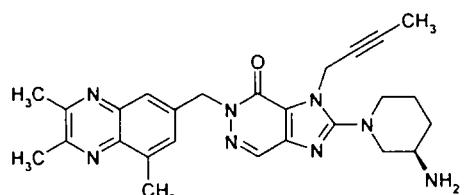
20

25

(15) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(2,3,8-trimetil-quinoxalin-6-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

30

35



40

45

así como sus enantiómeros y sus sales.

50

6. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 5 con ácidos inorgánicos u orgánicos.

55

7. Medicamento, que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal según la reivindicación 6, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

60

8. Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 o de una sal según la reivindicación 6, para la preparación de un medicamento que es adecuado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo I y tipo II, artritis, adiposidad, trasplante de aloinjerto y osteoporosis provocada por calcitonina.

65

9. Un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal según la reivindicación 6, para el tratamiento de diabetes mellitus tipo I y tipo II, artritis, adiposidad, trasplante de aloinjerto y osteoporosis provocada por calcitonina.

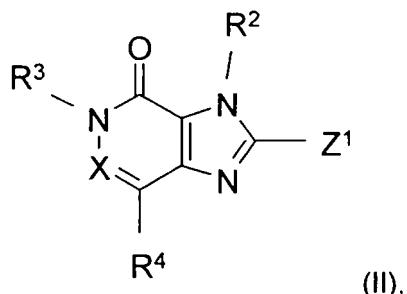
10. Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque por vía no química un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal según la reivindicación 6 se incorpora en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

65

11. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque

ES 2 324 294 T3

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



15 en la que X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 5 y

20 Z<sup>1</sup> representa un grupo lábil nucleófugo tal como, por ejemplo, un átomo de cloro o bromo, o un grupo alquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfinilo o alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo,

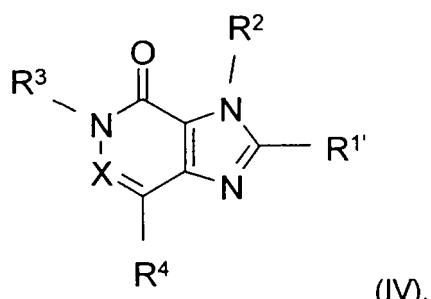
con una amina de la fórmula general



en la que

R<sup>1</sup> está definido como se menciona en las reivindicaciones 1 a 5, o

30 b) se desprotege un compuesto de la fórmula general



45 en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 5 y

R<sup>1'</sup> significa uno de los grupos mencionados al comienzo para R<sup>1</sup>, en que el grupo imino, amino o alquilamino está sustituido con un grupo protector y,

50 en caso deseado, a continuación, se separa un radical protector utilizado durante las reacciones para la protección de grupos reactivos y/o

un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se separa en sus estereoisómeros y/o

55 un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se transforma en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles con un ácido inorgánico u orgánico.

60

65