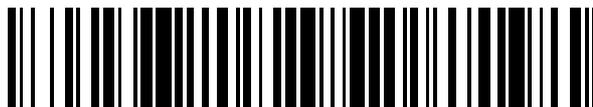


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 869**

21 Número de solicitud: 201400162

51 Int. Cl.:

**C07D 237/14** (2006.01)

**A61K 31/501** (2006.01)

**A61P 25/14** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**04.03.2014**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**04.09.2015**

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDADE DE VIGO (85.0%)**

**Campus Universitario s/n**

**36310 Vigo (Pontevedra) ES y**

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE**

**COMPOSTELA (15.0%)**

72 Inventor/es:

**TERÁN MOLDES, María Del Carmen;**

**BESADA PEREIRA, Pedro;**

**COSTAS CAAMAÑO, Tamara;**

**COSTAS LAGO, María Del Carmen;**

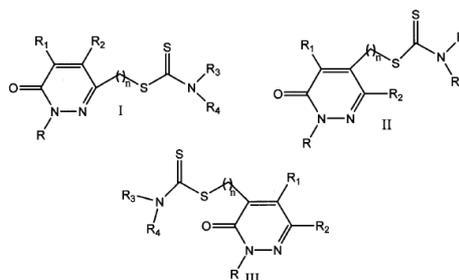
**VILA MOLARES, Noemí y**

**VIÑA CASTELAO, Dolores**

54 Título: **Derivados de piridazin-3(2H)-ona inhibidores selectivos de la isoforma B de la monoaminoxidasa**

57 Resumen:

Esta invención se refiere a derivados de piridazin-3(2H)-ona de estructura general I, II y III, que son inhibidores selectivos de la MAO-B, y a su uso para preparar medicamentos destinados a tratar trastornos derivados de la hiperactividad de la MAO-B, en particular trastornos degenerativos del sistema nervioso central (SNC), como la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias. Se trata de derivados de piridazin-3(2H)-ona que presentan fragmentos de ditiocarbamato enlazados a la posición 4, 5 ó 6 a través de una cadena alquílica de longitud variable ( $n = 1, 2, 3$ ). Esta invención también se dirige a la preparación de dichos compuestos.



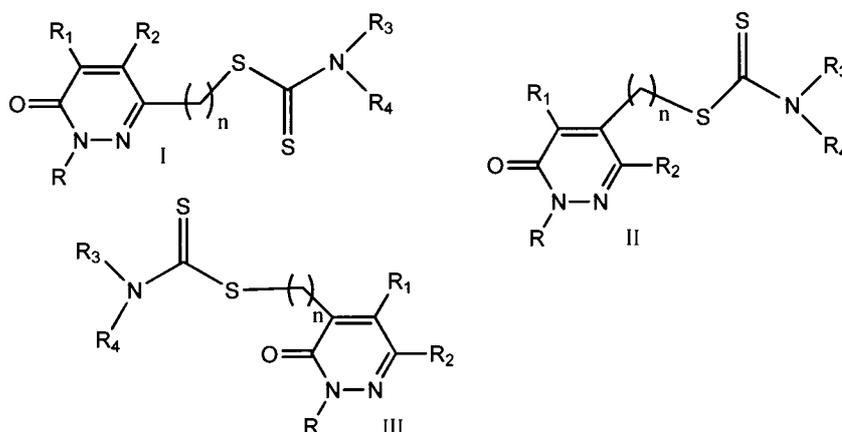
## Derivados de piridazin-3(2H)-ona inhibidores selectivos de la isoforma B de la monoaminoxidasa

### Sector de la técnica

5 Esta invención se refiere a nuevos compuestos derivados de piridazinona sustituidos en C4, C5 o C6 con fragmentos de ditiocarbamato y de estructura general I, II y III, respectivamente, que son inhibidores selectivos de la MAO-B, y a su uso para preparar medicamentos destinados a tratar trastornos derivados de la hiperactividad de la MAO-B, en particular trastornos degenerativos del sistema nervioso central (SNC), como la

10 enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias. Se trata de derivados de piridazin-3(2H)-ona que presentan fragmentos de ditiocarbamato enlazados a la posición 4, 5 o 6 a través de una cadena alquímica de longitud variable. A continuación se detallan las fórmulas estructurales generales de las 3 series de compuestos, estructuras I, II y III.

15 .



### Estado de la técnica

Las monoaminoxidasas (MAO) son flavoenzimas presentes en la membrana externa de

20 las mitocondrias de las células del SNC y de tejidos periféricos, en donde catalizan la desaminación oxidativa de aminas endógenas o exógenas para originar los aldehídos correspondientes, amoníaco y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Se conocen dos isoenzimas de la MAO, denominadas MAO-A y MAO-B, que comparten aproximadamente el 70% de la secuencia de aminoácidos y que se diferencian por su estructura tridimensional, por la

25 selectividad de sustrato, y por la existencia de inhibidores selectivos (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 105, 5739-5744, 2008; *J. Biol. Chem.* 280(16), 15761-15766, 2005). Ambas

isoenzimas desempeñan un papel importante en la regulación de la concentración de aminas biógenas en el cerebro; éste hecho junto con la selectividad de sustrato determina la importancia clínica de los inhibidores de MAO (IMAO). Así, la MAO-A tiene mayor afinidad por la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), adrenalina (A) y noradrenalina (NA) y es inhibida selectivamente por la clorgilina y moclobemida, mientras que la MAO-B degrada preferentemente la  $\beta$ -feniletilamina y la bencilamina y es inhibida selectivamente por la selegilina y rasagilina. También existen algunos IMAO que carecen de selectividad, como la iproniacida.

En la figura 1 se detalla la estructura de los compuestos IMAO citados anteriormente.

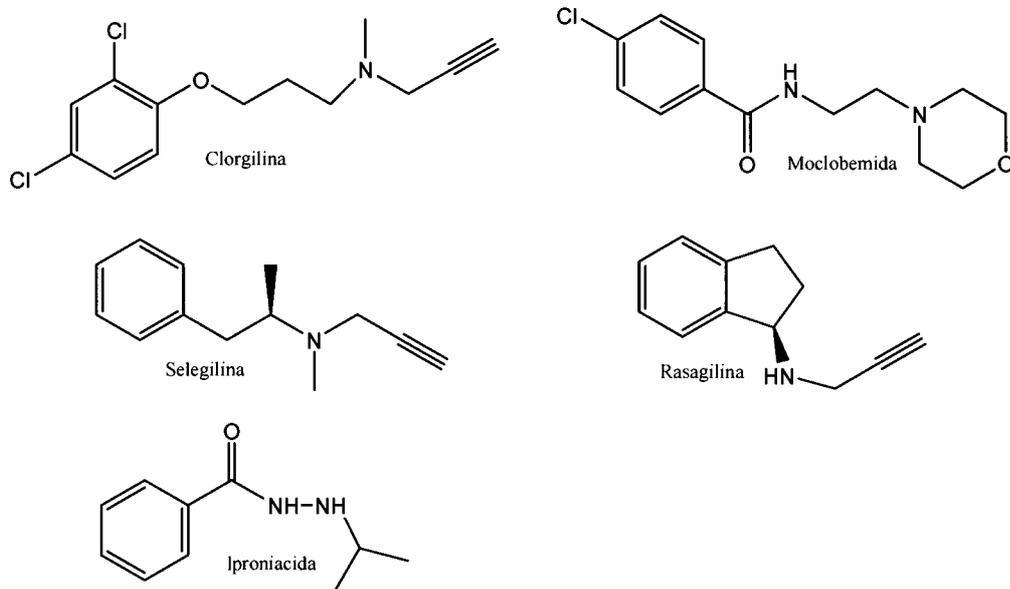


Figura 1

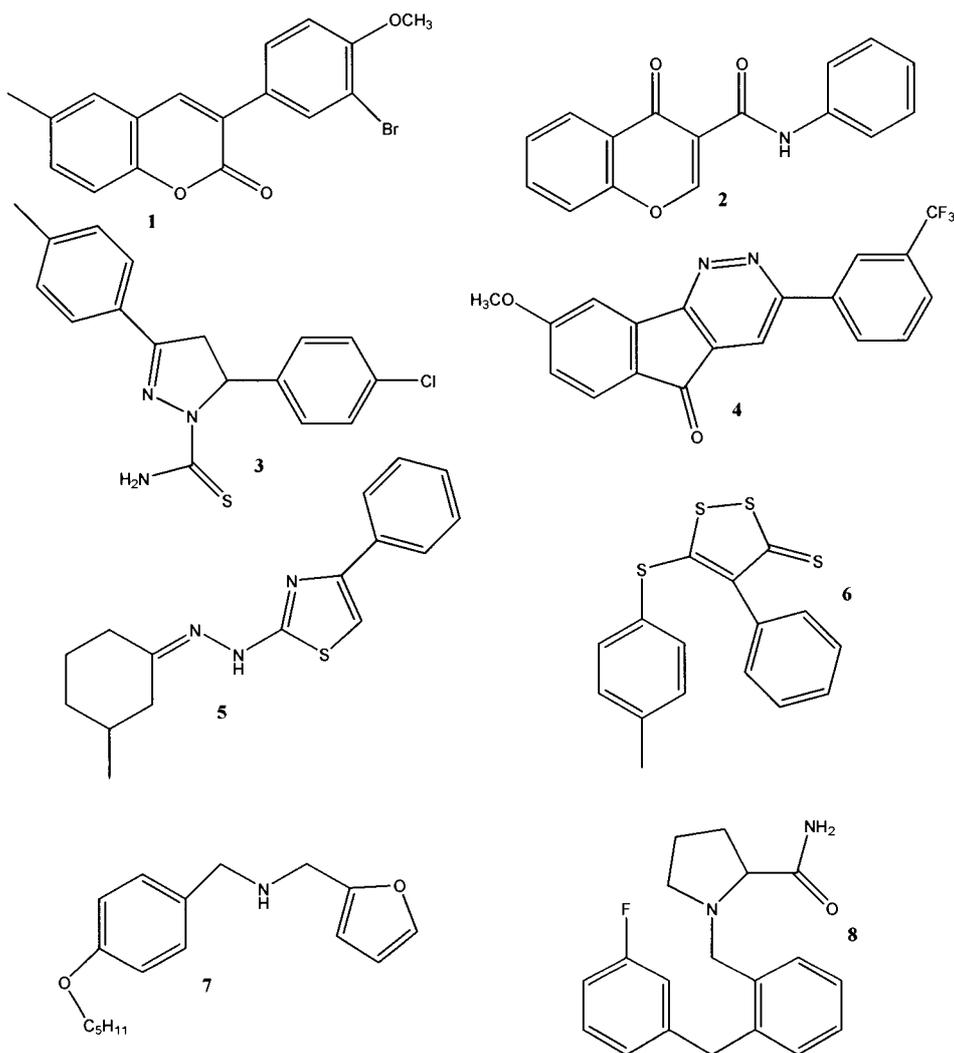
Estudios funcionales sobre ambas isoenzimas han puesto de manifiesto que las MAO desempeñan un papel importante en la regulación de la concentración de aminas biógenas en el cerebro, que están involucradas en distintos procesos patológicos que afectan al SNC, lo que determina la importancia clínica de los IMAO (*Curr. Med, Chem.* 11, 2033-2043, 2004). La inhibición de la MAO-A en el SNC potencia los niveles de noradrenalina y serotonina, dos neurotransmisores implicados en trastornos depresivos, mientras que la inhibición de la MAO-B incrementa los niveles de dopamina, que en la EP se encuentran mermados, lo que explica que los IMAO-A se utilicen como antidepresivos y ansiolíticos y los IMAO-B para el tratamiento de la EP. La EA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que supone el tipo más habitual de demencia senil. Aunque su etiología es múltiple y compleja está asociada a la

acumulación de placas  $\beta$ -amiloides ( $\beta$ A) en el cerebro, que puede promover la pérdida de neuronas colinérgicas en la corteza cerebral y en el hipocampo, lo que explica la deficiencia cognitiva y la pérdida de memoria que se manifiesta a corto plazo en los pacientes con la EA (*Velázquez Farmacología Básica y Clínica 17 ed. Panamericana: Madrid 2005, 329-335*). Por consiguiente, el tratamiento farmacológico tradicional de la EA implica la administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa (*Rang y Dale Farmacología 6ª ed. Elsevier: Barcelona 2008, 515-516*), enzima que degrada la acetilcolina. Sin embargo, se han realizado estudios que evidencian un incremento de actividad de la MAO-B en el cerebro de pacientes que sufren determinados trastornos neurodegenerativos como por ejemplo la EP o la EA (*Biochem. Pharmacol. 38, 555–561, 1989*) y han surgido nuevas expectativas terapéuticas. El aumento de actividad de la MAO-B cerebral origina un incremento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) que contribuyen al estrés oxidativo y a la muerte neuronal. Aunque se requieren más estudios para clarificar los efectos beneficiosos de los IMAO-B en los procesos neurodegenerativos, como la EA, dichos efectos se relacionan con la reducción de ROS, que son neurotóxicas, y con el incremento de monoaminas en el cerebro de estos pacientes (*Neurotoxicology 25, 271–277, 2004; Journal of Neuroscience Research 79, 172–179, 2005*)

En la actualidad la principal aplicación terapéutica de los IMAO-B es en el tratamiento de la EP (*Translational Neurodegeneration 1:10, 2012; Translational Neurodegeneration 2:19, 2013*), un trastorno neurológico que afecta a la actividad motora y que se debe a una disminución de los niveles de dopamina en el estriado, provocada por la muerte progresiva de neuronas nigroestriadas. Aunque el tratamiento clásico de la EP ha sido la administración de L-dopa (precursor de la dopamina) asociada a un inhibidor de la enzima dopa descarboxilasa periférica, alternativas terapéuticas más recientes implican la administración de inhibidores de la catecol-orto-metiltransferasa (COMT), como la entecapona, y también de IMAO-B selectivos, como la selegilina y la rasagilina (*Translational Neurodegeneration 1:10, 2012*).

Existen numerosos artículos y patentes que describen compuestos que actúan como inhibidores selectivos de la MAO-B y sus aplicaciones en trastornos neurodegenerativos, como por ejemplo derivados de cumarina (*ES 2343347; J. Med. Chem. 54, 7127-7131, 2011*) (compuesto **1**, figura 2),  $\gamma$ -cromonas (*Bioorg. Med. Chem. Lett. 20, 2709-2712, 2010; Bioorg. Med. Chem. Lett. 21, 707-709, 2011*) (compuesto **2**, figura 2), pirazolininas y otros derivados de diazaheterociclos (*J. Med. Chem. 48, 7113-*

7122, 2005; *Bioorg. Med Chem. Lett* 20, 6479-6482, 2010; *J. Med. Chem.* 49, 3743-3747, 2006; *J. Med. Chem.* 50, 5364-5371, 2007) (compuestos **3** y **4**, figura 2), tiazolilhidrazinas (*J. Med. Chem.* 53, 6516-6520, 2010; *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 346, 17-22, 2013) (compuesto **5**, figura 2), ditiolanotionas (*WO2006/089861*) (compuesto **6**, figura 2), y aminas o amidas derivadas de sistemas heterocíclicos (*EP 1524267*; *WO 2004/007429*; *EP1524265*, *J. Med. Chem.* 50, 922-931, 2007) (compuestos **7** y **8**, figura 2).



10

Figura 2

En la figura 2 se detalla la estructura de diversos compuestos con actividad IMAO-B.

La piridazina es una diazina poco frecuente en productos naturales. Sin embargo, este heteronúcleo forma parte de un reducido grupo de estructuras reconocidas como privilegiadas, debido a su capacidad de generar compuestos activos frente a numerosas

15 dianas, (*Med. Chem. Comun.* 2, 935-941, 2011). Los derivados de piridazina poseen un

amplio espectro de actividad farmacológica (cardiotónica, antihipertensiva, antiagregante plaquetaria, hipolipemiente, analgésica y antiinflamatoria, antinociceptiva, antidepresiva, ansiolítica, antagonista del GABA, hipoglucemiante, antiinfecciosa o antineoplásica entre otras) y muchos de ellos son análogos con  
5 estructura de 3(2H)-piridazinona (*Progress in Medicinal Chemistry, Elsevier Science Publishers Biomedical Division: Amsterdam 1990, 1-49; Progress in Medicinal Chemistry, Elsevier Science Publishers Biomedical Division: Amsterdam 1992, 141-183; Med. Chem. Res 22, 2539-2552, 2013*).

El anillo de piridazina está presente en compuestos que actúan como inhibidores  
10 selectivos de la MAO-B, se trata de sistemas policíclicos condensados (*J. Med. Chem. 49, 3743-3747, 2006; J. Med Chem. 50, 5364-5371, 2007; J. Med. Chem. 49, 6264-6272, 2007*) (compuesto **4**, figura 2). Además, existen artículos y patentes referidos a derivados de piridazina sencillos que actúan sobre otras dianas terapéuticas eficaces en trastornos neurodegenerativos, como por ejemplo agonistas del receptor GABA<sub>A</sub> (*WO 15 2012/068161; WO 2010/127968*) (compuesto **9**, figura 3), agonistas del receptor cannabinoide CB2 (*WO 2011/097553*) (compuesto **10**, figura 3), activadores de la proteína transportadora del glutamato (*WO 2013/019938*) (compuesto **11**, figura 3), moduladores la  $\gamma$ -secretasa (*Med. Chem. Lett. 1, 184-187, 2010; Bioorg. Med Chem. Lett. 21, 4016-4019, 2011*) (compuesto **12**, figura 3), o inhibidores de la  
20 oligomerización de la proteína tau (*Biochemistry, 48, 7732-7745, 2009*) (compuesto **13**, figura 3), algunos de los cuales son derivados de 3-(2H)-piridazinona (compuestos **10**, **12** y **13**).

Sin embargo, no se conocen derivados de 3(2H)-piridazinona que actúen como IMAO-B selectivos.

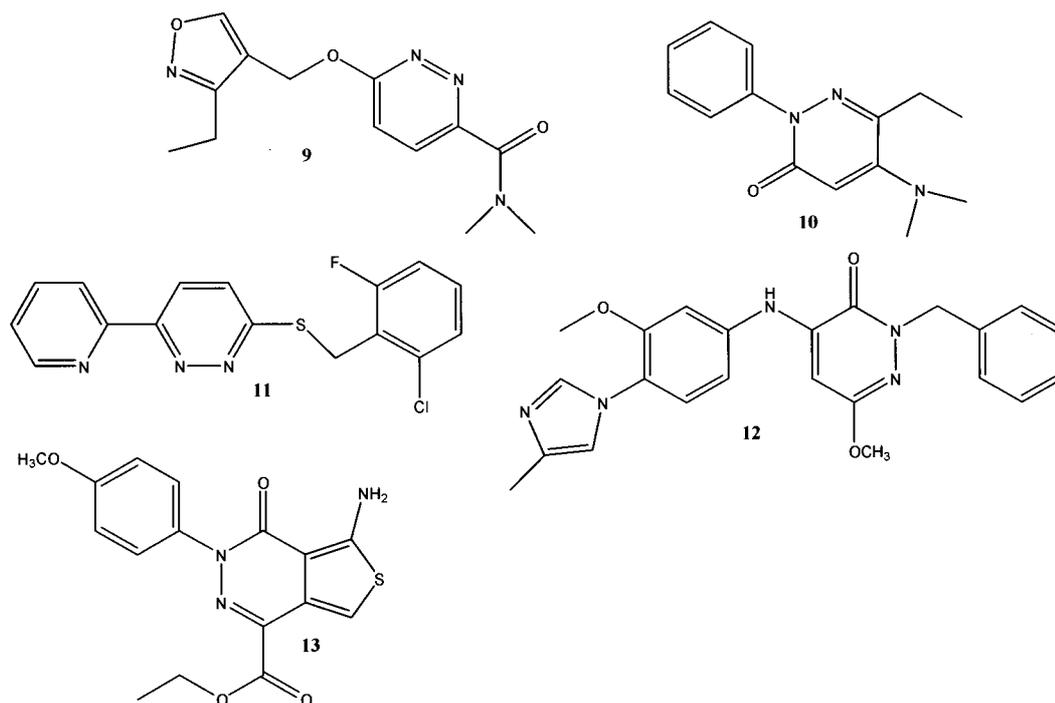


Figura 3

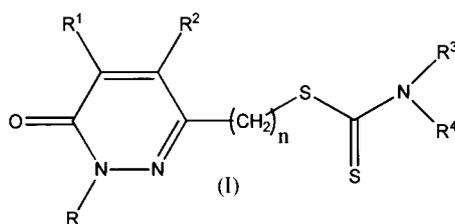
Los compuestos de la presente invención carecen de relación estructural con los descritos hasta el momento y se comportaron como inhibidores selectivos frente a la MAO-B. Se trata de nuevos derivados de 3(2H)-piridazinona sustituidos en las posiciones 4, 5 o 6 con fragmentos de ditiocarbamato, enlazados a dichas posiciones a través de una cadena alquílica de longitud variable, que inhiben selectivamente la actividad de la MAO-B cuando se evalúa *in vitro* su bioactividad.

10

### Descripción de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos derivados de piridazinona sustituidos en C4, C5 o C6 con fragmentos de ditiocarbamato y de estructura general I, II y III, respectivamente, que son inhibidores selectivos *in vitro* de la MAO-B, y a su posible uso para preparar medicamentos destinados a tratar trastornos derivados de la hiperactividad de la MAO-B, en particular trastornos degenerativos del sistema nervioso central (SNC), como la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias.

20 Se trata de derivados de piridazin-3(2H)-ona que presentan fragmentos de ditiocarbamato enlazados a la posición 6 a través de una cadena alquílica de longitud variable y de fórmula general I.



En donde,

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8;

5 R es un grupo seleccionado de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo carboxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo aralquilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>;

R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno,

10 R<sup>2</sup> es un grupo seleccionado de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> idénticos o diferentes se seleccionan de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupo heterocicloalquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo aralquilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>,

15 O bien R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman un ciclo seleccionado de: un cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-alquilo sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-arilo sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-cicloalquilo sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-aralquilo sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-acilo sustituido.

20 Y preferentemente

R es CH<sub>3</sub>, fenilo (Ph) o bencilo (Bn).

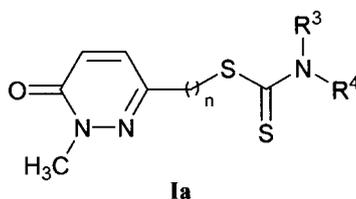
R<sup>1</sup> es H, halogeno (Cl, Br, I) o una cadena alquílica

R<sup>2</sup> es hidrógeno (H) o metilo (CH<sub>3</sub>).

n es opcionalmente 1, 2 o 3.

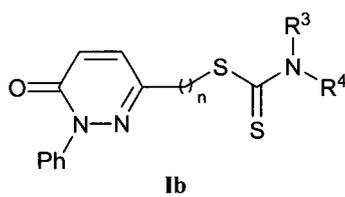
25 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser hidrógeno, grupos alquilo idénticos o distintos como metilo (CH<sub>3</sub>) o etilo (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) o junto con el átomo de nitrógeno (N) pueden constituir un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que es alifático o que incorpora un átomo de oxígeno (O) o un segundo átomo de N. Este segundo átomo de N puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) o cíclico (ciclopropilo), o con un grupo arilo (Ph),  
30 aralquilo (Bn) o aroilo (benzoilo, Bz).

En un aspecto particular los compuestos de fórmula general I están representados por las fórmulas **Ia<sub>1</sub>-a<sub>33</sub>** (tabla I), **Ib<sub>1</sub>-b<sub>33</sub>** (tabla II), **Ic<sub>1</sub>-c<sub>33</sub>** (tabla III) y **Id<sub>1</sub>-d<sub>33</sub>** (tabla IV) en donde R<sup>1</sup> es preferentemente H.

5 **Tabla I**

		<b>n = 1</b>	<b>n = 2</b>	<b>n = 3</b>
	—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>Ia<sub>1</sub></b>	<b>Ia<sub>12</sub></b>	<b>Ia<sub>23</sub></b>
10	—N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>Ia<sub>2</sub></b>	<b>Ia<sub>13</sub></b>	<b>Ia<sub>24</sub></b>
		<b>Ia<sub>3</sub></b>	<b>Ia<sub>14</sub></b>	<b>Ia<sub>25</sub></b>
		<b>Ia<sub>4</sub></b>	<b>Ia<sub>15</sub></b>	<b>Ia<sub>26</sub></b>
		<b>Ia<sub>5</sub></b>	<b>Ia<sub>16</sub></b>	<b>Ia<sub>27</sub></b>
15		<b>Ia<sub>6</sub></b>	<b>Ia<sub>17</sub></b>	<b>Ia<sub>28</sub></b>
		<b>Ia<sub>7</sub></b>	<b>Ia<sub>18</sub></b>	<b>Ia<sub>29</sub></b>
		<b>Ia<sub>8</sub></b>	<b>Ia<sub>19</sub></b>	<b>Ia<sub>30</sub></b>
		<b>Ia<sub>9</sub></b>	<b>Ia<sub>20</sub></b>	<b>Ia<sub>31</sub></b>
20		<b>Ia<sub>10</sub></b>	<b>Ia<sub>21</sub></b>	<b>Ia<sub>32</sub></b>
		<b>Ia<sub>11</sub></b>	<b>Ia<sub>22</sub></b>	<b>Ia<sub>33</sub></b>

Tabla II

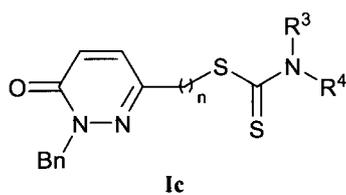


		<b>n = 1</b>	<b>n = 2</b>	<b>n = 3</b>
5	$\text{—N(CH}_3)_2$	<b>Ib<sub>1</sub></b>	<b>Ib<sub>12</sub></b>	<b>Ib<sub>23</sub></b>
	$\text{—N(CH}_2\text{CH}_3)_2$	<b>Ib<sub>2</sub></b>	<b>Ib<sub>13</sub></b>	<b>Ib<sub>24</sub></b>
		<b>Ib<sub>3</sub></b>	<b>Ib<sub>14</sub></b>	<b>Ib<sub>25</sub></b>
		<b>Ib<sub>4</sub></b>	<b>Ib<sub>15</sub></b>	<b>Ib<sub>26</sub></b>
10		<b>Ib<sub>5</sub></b>	<b>Ib<sub>16</sub></b>	<b>Ib<sub>27</sub></b>
		<b>Ib<sub>6</sub></b>	<b>Ib<sub>17</sub></b>	<b>Ib<sub>28</sub></b>
		<b>Ib<sub>7</sub></b>	<b>Ib<sub>18</sub></b>	<b>Ib<sub>29</sub></b>
		<b>Ib<sub>8</sub></b>	<b>Ib<sub>19</sub></b>	<b>Ib<sub>30</sub></b>
15		<b>Ib<sub>9</sub></b>	<b>Ib<sub>20</sub></b>	<b>Ib<sub>31</sub></b>
		<b>Ib<sub>10</sub></b>	<b>Ib<sub>21</sub></b>	<b>Ib<sub>32</sub></b>
		<b>Ib<sub>11</sub></b>	<b>Ib<sub>22</sub></b>	<b>Ib<sub>33</sub></b>

20

25

Tabla III

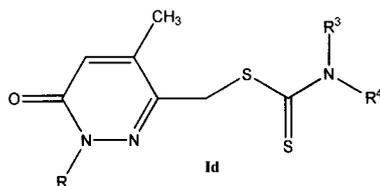


		<b>n = 1</b>	<b>n = 2</b>	<b>n = 3</b>
5	$\text{—N(CH}_3)_2$	Ic <sub>1</sub>	Ic <sub>12</sub>	Ic <sub>23</sub>
	$\text{—N(CH}_2\text{CH}_3)_2$	Ic <sub>2</sub>	Ic <sub>13</sub>	Ic <sub>24</sub>
		Ic <sub>3</sub>	Ic <sub>14</sub>	Ic <sub>25</sub>
10		Ic <sub>4</sub>	Ic <sub>15</sub>	Ic <sub>26</sub>
		Ic <sub>5</sub>	Ic <sub>16</sub>	Ic <sub>27</sub>
		Ic <sub>6</sub>	Ic <sub>17</sub>	Ic <sub>28</sub>
15		Ic <sub>7</sub>	Ic <sub>18</sub>	Ic <sub>29</sub>
		Ic <sub>8</sub>	Ic <sub>19</sub>	Ic <sub>30</sub>
		Ic <sub>9</sub>	Ic <sub>20</sub>	Ic <sub>31</sub>
20		Ic <sub>10</sub>	Ic <sub>21</sub>	Ic <sub>32</sub>
		Ic <sub>11</sub>	Ic <sub>22</sub>	Ic <sub>33</sub>

25

30

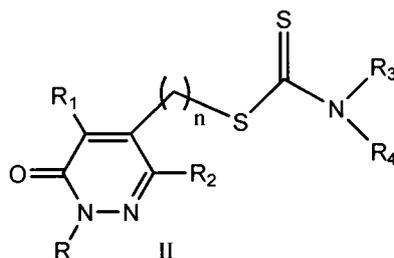
Tabla IV



		<b>R = Me</b>	<b>R = Ph</b>	<b>R = Bn</b>
5	$\text{—N(CH}_3)_2$	Id <sub>1</sub>	Id <sub>12</sub>	Id <sub>23</sub>
	$\text{—N(CH}_2\text{CH}_3)_2$	Id <sub>2</sub>	Id <sub>13</sub>	Id <sub>24</sub>
		Id <sub>3</sub>	Id <sub>14</sub>	Id <sub>25</sub>
10		Id <sub>4</sub>	Id <sub>15</sub>	Id <sub>26</sub>
		Id <sub>5</sub>	Id <sub>16</sub>	Id <sub>27</sub>
		Id <sub>6</sub>	Id <sub>17</sub>	Id <sub>28</sub>
15		Id <sub>7</sub>	Id <sub>18</sub>	Id <sub>29</sub>
		Id <sub>8</sub>	Id <sub>19</sub>	Id <sub>30</sub>
		Id <sub>9</sub>	Id <sub>20</sub>	Id <sub>31</sub>
20		Id <sub>10</sub>	Id <sub>21</sub>	Id <sub>32</sub>
		Id <sub>11</sub>	Id <sub>22</sub>	Id <sub>33</sub>

25

Se trata de derivados de piridazin-3(2H)-ona que presentan fragmentos de ditiocarbamato enlazados a la posición 5 a través de una cadena alquílica de longitud variable y de fórmula general II.



En donde,

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8;

R es un grupo seleccionado de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo carboxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo aralquilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>;

R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno,

R<sup>2</sup> es un grupo seleccionado de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> idénticos o diferentes se seleccionan de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupo heterocicloalquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo aralquilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>,

O bien R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman un ciclo seleccionado de: un cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-alquilo sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-arilo sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-cicloalquilo sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-aralquilo sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-acilo sustituido.

Y preferentemente

R es CH<sub>3</sub>, fenilo (Ph) o bencilo (Bn).

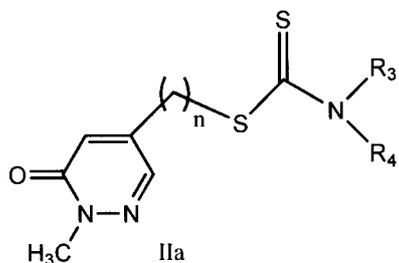
R<sup>1</sup> es H, halogeno (Cl, Br, I) o una cadena alquílica

R<sup>2</sup> es hidrógeno (H).

n es opcionalmente 1, 2 o 3.

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser hidrógeno, grupos alquilo idénticos o distintos como metilo (CH<sub>3</sub>) o etilo (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) o junto con el átomo de nitrógeno (N) pueden constituir un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que es alifático o que incorpora un átomo de oxígeno (O) o un segundo átomo de N. Este segundo átomo de N puede estar sustituido con un grupo alquilo lineal (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) o cíclico (ciclopropilo), o con un grupo arilo (Ph), aralquilo (Bn) o aroilo (benzoilo, Bz).

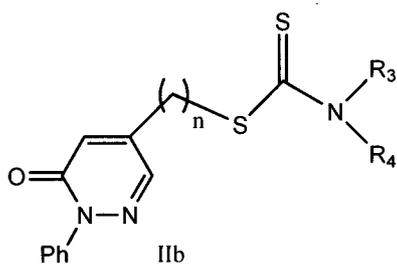
En un aspecto particular los compuestos de fórmula general II están representados por las fórmulas **IIa<sub>1</sub>-a<sub>33</sub>** (tabla V), **IIb<sub>1</sub>-b<sub>33</sub>** (tabla VI), **IIc<sub>1</sub>-c<sub>33</sub>** (tabla VII) en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son preferentemente H.

5 **Tabla V**

		n = 1	n = 2	n = 3
10	—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	IIa <sub>1</sub>	IIa <sub>12</sub>	IIa <sub>23</sub>
	—N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	IIa <sub>2</sub>	IIa <sub>13</sub>	IIa <sub>24</sub>
		IIa <sub>3</sub>	IIa <sub>14</sub>	IIa <sub>25</sub>
15		IIa <sub>4</sub>	IIa <sub>15</sub>	IIa <sub>26</sub>
		IIa <sub>5</sub>	IIa <sub>16</sub>	IIa <sub>27</sub>
		IIa <sub>6</sub>	IIa <sub>17</sub>	IIa <sub>28</sub>
20		IIa <sub>7</sub>	IIa <sub>18</sub>	IIa <sub>29</sub>
		IIa <sub>8</sub>	IIa <sub>19</sub>	IIa <sub>30</sub>
		IIa <sub>9</sub>	IIa <sub>20</sub>	IIa <sub>31</sub>
25		IIa <sub>10</sub>	IIa <sub>21</sub>	IIa <sub>32</sub>
		IIa <sub>11</sub>	IIa <sub>22</sub>	IIa <sub>33</sub>

30

Tabla VI

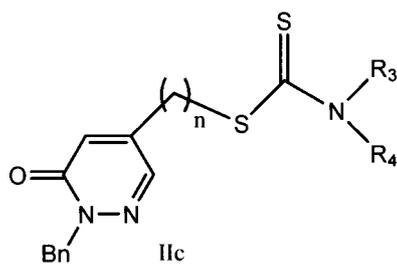


		n = 1	n = 2	n = 3
5	$\text{—N(CH}_3)_2$	IIb <sub>1</sub>	IIb <sub>12</sub>	IIb <sub>23</sub>
	$\text{—N(CH}_2\text{CH}_3)_2$	IIb <sub>2</sub>	IIb <sub>13</sub>	IIb <sub>24</sub>
		IIb <sub>3</sub>	IIb <sub>14</sub>	IIb <sub>25</sub>
10		IIb <sub>4</sub>	IIb <sub>15</sub>	IIb <sub>26</sub>
		IIb <sub>5</sub>	IIb <sub>16</sub>	IIb <sub>27</sub>
		IIb <sub>6</sub>	IIb <sub>17</sub>	IIb <sub>28</sub>
15		IIb <sub>7</sub>	IIb <sub>18</sub>	IIb <sub>29</sub>
		IIb <sub>8</sub>	IIb <sub>19</sub>	IIb <sub>30</sub>
		IIb <sub>9</sub>	IIb <sub>20</sub>	IIb <sub>31</sub>
20		IIb <sub>10</sub>	IIb <sub>21</sub>	IIb <sub>32</sub>
		IIb <sub>11</sub>	IIb <sub>22</sub>	IIb <sub>33</sub>

25

30

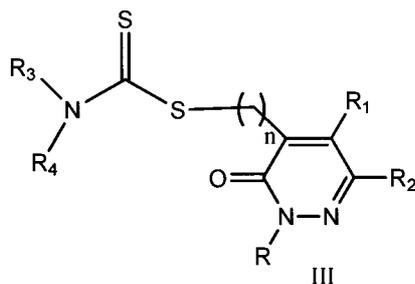
Tabla VII



		n = 1	n = 2	n = 3
5	$\text{—N(CH}_3)_2$	IIc <sub>1</sub>	IIc <sub>12</sub>	IIc <sub>23</sub>
	$\text{—N(CH}_2\text{CH}_3)_2$	IIc <sub>2</sub>	IIc <sub>13</sub>	IIc <sub>24</sub>
		IIc <sub>3</sub>	IIc <sub>14</sub>	IIc <sub>25</sub>
10		IIc <sub>4</sub>	IIc <sub>15</sub>	IIc <sub>26</sub>
		IIc <sub>5</sub>	IIc <sub>16</sub>	IIc <sub>27</sub>
		IIc <sub>6</sub>	IIc <sub>17</sub>	IIc <sub>28</sub>
15		IIc <sub>7</sub>	IIc <sub>18</sub>	IIc <sub>29</sub>
		IIc <sub>8</sub>	IIc <sub>19</sub>	IIc <sub>30</sub>
		IIc <sub>9</sub>	IIc <sub>20</sub>	IIc <sub>31</sub>
20		IIc <sub>10</sub>	IIc <sub>21</sub>	IIc <sub>32</sub>
		IIc <sub>11</sub>	IIc <sub>22</sub>	IIc <sub>33</sub>

25

Se trata de derivados de piridazin-3(2H)-ona que presentan fragmentos de ditiocarbamato enlazados a la posición 4 a través de una cadena alquílica de longitud variable y de fórmula general III.



En donde,

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8;

5 R es un grupo seleccionado de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo carboxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo aralquilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>;

R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno,

10 R<sup>2</sup> es un grupo seleccionado de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> idénticos o diferentes se seleccionan de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupo heterocicloalquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo aralquilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>,

15 O bien R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman un ciclo seleccionado de: un cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-alquilo sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-arilo sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-cicloalquilo sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-aralquilo sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-acilo sustituido.

20 Y preferentemente

R es CH<sub>3</sub>, fenilo (Ph) o bencilo (Bn).

R<sup>1</sup> es H, halogeno (Cl, Br, I) o una cadena alquílica

R<sup>2</sup> es hidrógeno (H).

n es opcionalmente 1, 2 o 3.

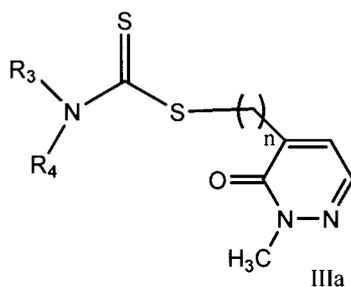
25 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser hidrógeno, grupos alquilo idénticos o distintos como metilo (CH<sub>3</sub>) o etilo (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) o junto con el átomo de nitrógeno (N) pueden constituir un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que es alifático o que incorpora un átomo de oxígeno (O) o un segundo átomo de N. Este segundo átomo de N puede estar sustituido con un

grupo alquilo lineal (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) o cíclico (ciclopropilo), o con un grupo arilo (Ph), aralquilo (Bn) o aroilo (benzoilo, Bz).

En un aspecto particular los compuestos de fórmula general I están representados por las fórmulas IIIa<sub>1</sub>-a<sub>33</sub> (tabla VIII), IIIb<sub>1</sub>-b<sub>33</sub> (tabla IX), IIIc<sub>1</sub>-c<sub>33</sub> (tabla X) en donde R<sup>1</sup> y

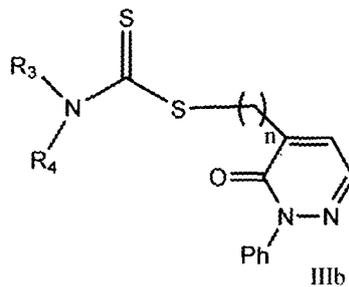
5 R<sup>2</sup> son preferentemente H.

**Tabla VIII**



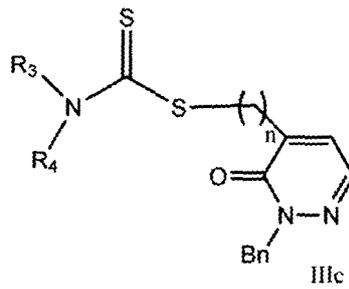
	n = 1	n = 2	n = 3
—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	IIIa <sub>1</sub>	IIIa <sub>12</sub>	IIIa <sub>23</sub>
—N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	IIIa <sub>2</sub>	IIIa <sub>13</sub>	IIIa <sub>24</sub>
	IIIa <sub>3</sub>	IIIa <sub>14</sub>	IIIa <sub>25</sub>
	IIIa <sub>4</sub>	IIIa <sub>15</sub>	IIIa <sub>26</sub>
	IIIa <sub>5</sub>	IIIa <sub>16</sub>	IIIa <sub>27</sub>
	IIIa <sub>6</sub>	IIIa <sub>17</sub>	IIIa <sub>28</sub>
	IIIa <sub>7</sub>	IIIa <sub>18</sub>	IIIa <sub>29</sub>
	IIIa <sub>8</sub>	IIIa <sub>19</sub>	IIIa <sub>30</sub>
	IIIa <sub>9</sub>	IIIa <sub>20</sub>	IIIa <sub>31</sub>
	IIIa <sub>10</sub>	IIIa <sub>21</sub>	IIIa <sub>32</sub>
	IIIa <sub>11</sub>	IIIa <sub>22</sub>	IIIa <sub>33</sub>

Tabla IX



5		<b>n = 1</b>	<b>n = 2</b>	<b>n = 3</b>
	—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	IIIb <sub>1</sub>	IIIb <sub>12</sub>	IIIb <sub>23</sub>
	—N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	IIIb <sub>2</sub>	IIIb <sub>13</sub>	IIIb <sub>24</sub>
10		IIIb <sub>3</sub>	IIIb <sub>14</sub>	IIIb <sub>25</sub>
		IIIb <sub>4</sub>	IIIb <sub>15</sub>	IIIb <sub>26</sub>
		IIIb <sub>5</sub>	IIIb <sub>16</sub>	IIIb <sub>27</sub>
15		IIIb <sub>6</sub>	IIIb <sub>17</sub>	IIIb <sub>28</sub>
		IIIb <sub>7</sub>	IIIb <sub>18</sub>	IIIb <sub>29</sub>
20		IIIb <sub>8</sub>	IIIb <sub>19</sub>	IIIb <sub>30</sub>
		IIIb <sub>9</sub>	IIIb <sub>20</sub>	IIIb <sub>31</sub>
		IIIb <sub>10</sub>	IIIb <sub>21</sub>	IIIb <sub>32</sub>
25		IIIb <sub>11</sub>	IIIb <sub>22</sub>	IIIb <sub>33</sub>

Tabla X



		n = 1	n = 2	n = 3
5	$\text{—N(CH}_3)_2$	IIIc <sub>1</sub>	IIIc <sub>12</sub>	IIIc <sub>23</sub>
	$\text{—N(CH}_2\text{CH}_3)_2$	IIIc <sub>2</sub>	IIIc <sub>13</sub>	IIIc <sub>24</sub>
		IIIc <sub>3</sub>	IIIc <sub>14</sub>	IIIc <sub>25</sub>
10		IIIc <sub>4</sub>	IIIc <sub>15</sub>	IIIc <sub>26</sub>
		IIIc <sub>5</sub>	IIIc <sub>16</sub>	IIIc <sub>27</sub>
		IIIc <sub>6</sub>	IIIc <sub>17</sub>	IIIc <sub>28</sub>
15		IIIc <sub>7</sub>	IIIc <sub>18</sub>	IIIc <sub>29</sub>
		IIIc <sub>8</sub>	IIIc <sub>19</sub>	IIIc <sub>30</sub>
		IIIc <sub>9</sub>	IIIc <sub>20</sub>	IIIc <sub>31</sub>
20		IIIc <sub>10</sub>	IIIc <sub>21</sub>	IIIc <sub>32</sub>
		IIIc <sub>11</sub>	IIIc <sub>22</sub>	IIIc <sub>33</sub>

25

En otro aspecto la invención se refiere a un medicamento que comprende una molécula de fórmula (I), (II) o (III), como se ha descrito anteriormente, o una sal de ésta en un

soporte farmacéuticamente aceptable, con uno o más excipientes farmacéuticos aceptables.

En una realización particular, dicho medicamento comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

5

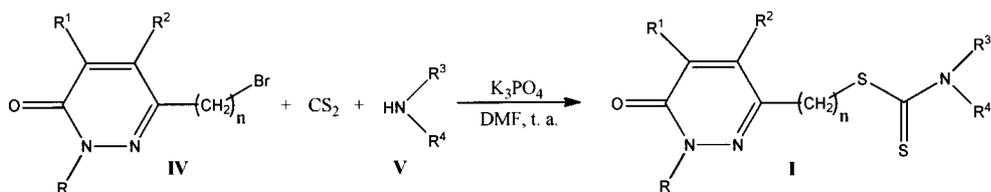
### Síntesis

Los compuestos **Ia-d**, **IIa-c** y **IIIa-c** se podrían obtener mediante cualquier proceso químico conocido aplicable a compuestos similares.

En otro aspecto la invención se refiere a un método para la síntesis de una molécula de fórmula (I), (II) o (III), como se han descrito anteriormente, caracterizado por que comprende al menos una etapa, en donde la 6(5)(4)-bromoalquil-3(2H)-piridazinona de fórmula (IV), (IX) o (XIII), una amina secundaria de fórmula V y disulfuro de carbono (CS<sub>2</sub>) reaccionan en presencia de base en un disolvente a temperatura ambiente.

Los compuestos **Ia-d** de fórmula general I se obtuvieron mediante una reacción multicomponente entre las 6-bromoalquil-3(2H)-piridazinonas de fórmula IV, una amina secundaria de fórmula V y disulfuro de carbono (CS<sub>2</sub>) en presencia de fosfato potásico anhidro (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) como ejemplo de base, en dimetilformamida (DMF) como ejemplo de disolvente y a temperatura ambiente (t.a.), tal y como se muestra en el esquema 1.

20 Esquema 1

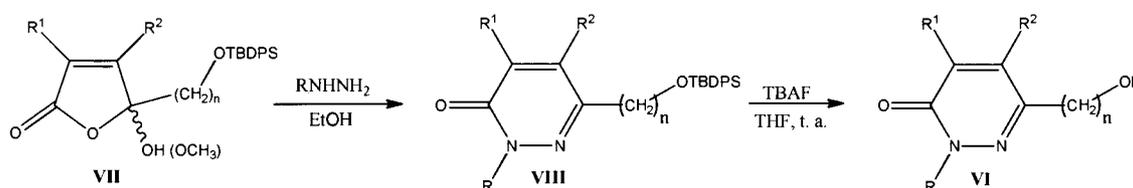


En donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son como se han descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I.

25 El CS<sub>2</sub> y las aminas de fórmula V son compuestos comerciales, mientras que las 6-bromoalquil-3(2H)-piridazinonas de fórmula IV se pueden obtener a partir de las 6-hidroxiálquil-3(2H)-piridazinonas de fórmula VI, en donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son como se han descrito anteriormente, por bromación con tetrabromuro de carbono (CBr<sub>4</sub>) y trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) o con N-bromosuccinimida (NBS) y PPh<sub>3</sub>, adecuando procedimientos estándar (*J. Heterocyclic Chem.* 36, 985-990, 1999; *Tetrahedron* 50, 30 13575-13682, 1994).

Los precursores de estructura VI se pueden preparar en dos etapas (esquema 2) a partir de las 5-(*tert*-butildifenilsililoxialquil)-5-hidroxi(metoxi)-5H-furan-2-onas de estructura VII, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son como se han descrito anteriormente, y de manera similar a la descrita en la bibliografía (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 6624-6627, 2010; *Magn. Reson. Chem.*, 49, 437-442, 2011). Una primera reacción de las furanonas VII con metilhidrazina (CH<sub>3</sub>NHNH<sub>2</sub>), fenilhidrazina (PhNHNH<sub>2</sub>) o bencilhidrazina (BnNHNH<sub>2</sub>) en etanol (EtOH), proporciona las 6-(*tert*-butildifenilsililoxialquil)-3(2H)-piridazinonas de estructura VIII, en donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son como se han descrito anteriormente, que se transforman en las 6-hidroxi-3(2H)-piridazinonas VI por reacción con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en tetrahidrofurano (THF).

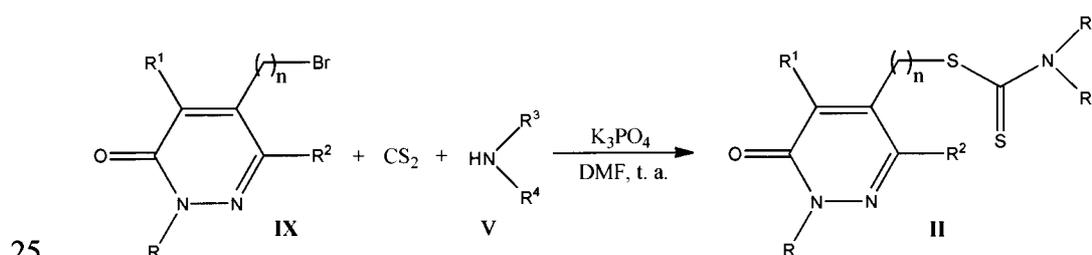
## Esquema 2



Las furanonas de estructura VII se pueden preparar a partir de los correspondientes 2-alkilfuranos por oxidación con oxígeno singlete, de manera análoga a la descrita en la bibliografía (*Tetrahedron Lett.* 45,5207-5209, 2004; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 6624-6627, 2010; *Magn. Reson. Chem.*, 49, 437-442, 2011).

Los compuestos **IIa-c** de fórmula general II se obtuvieron mediante una reacción multicomponente entre las 5-bromoalquil-3(2H)-piridazinonas de fórmula IX, una amina secundaria de fórmula V y disulfuro de carbono (CS<sub>2</sub>) en presencia de fosfato potásico anhidro (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), en dimetilformamida (DMF) y a temperatura ambiente (t.a.), tal y como se muestra en el esquema 3.

## Esquema 3

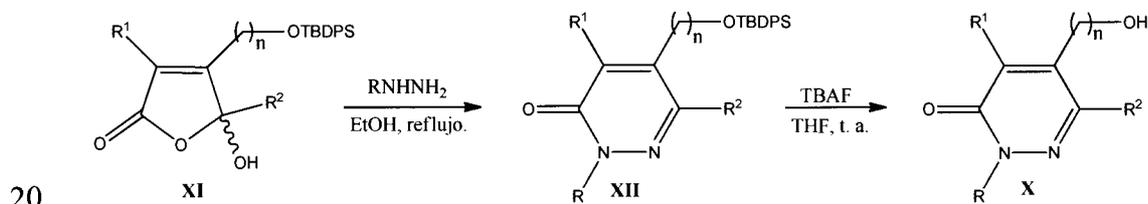


En donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son como se han descrito anteriormente para los compuestos de fórmula II.

El CS<sub>2</sub> y las aminas de fórmula V son compuestos comerciales, mientras que las 5-bromoalquil-3(2H)-piridazinonas de fórmula IX se pueden obtener a partir de las 5-hidroxi-3(2H)-piridazinonas de fórmula X, en donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son como se han descrito anteriormente, por bromación con tetrabromuro de carbono (CBr<sub>4</sub>) y trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) o con N-bromosuccinimida (NBS) y PPh<sub>3</sub>, adecuando procedimientos estándar (*J. Heterocyclic Chem.* 36, 985-990, 1999; *Tetrahedron* 50, 13575-13682, 1994).

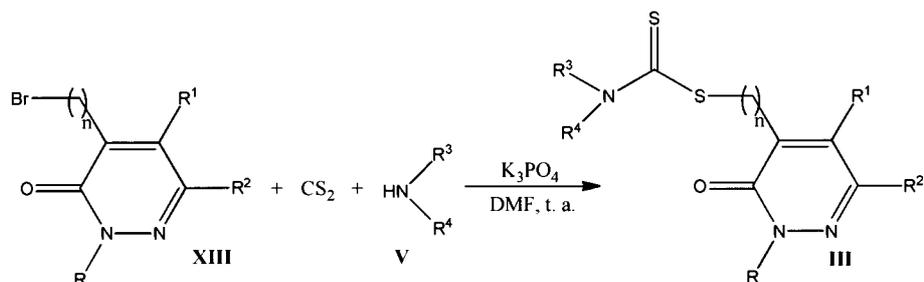
Los precursores de estructura X se pueden preparar en dos etapas (esquema 4) a partir de las 4-(*tert*-butildifenilsililoxialquil)-5-hidroxi-5H-furan-2-onas de estructura XI, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son como se han descrito anteriormente, y de manera similar a la descrita en la bibliografía (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 6624-6627, 2010; *Magn. Reson. Chem.*, 49, 437-442, 2011). Una primera reacción de las furanonas XI con metilhidrazina (CH<sub>3</sub>NHNH<sub>2</sub>), fenilhidrazina (PhNHNH<sub>2</sub>) o bencilhidrazina (BnNHNH<sub>2</sub>) en etanol (EtOH), proporciona las 5-(*tert*-butildifenilsililoxialquil)-3(2H)-piridazinonas de estructura XII, en donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son como se han descrito anteriormente, que se transforman en las 5-hidroxi-3(2H)-piridazinonas X por reacción con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en tetrahidrofurano (THF).

Esquema 4



Las furanonas de estructura XI se pueden preparar a partir de los correspondientes 3-alquilfuranos por oxidación con oxígeno singlete, de manera análoga a la descrita en la bibliografía (*Tetrahedron Lett.* 45, 5207-5209, 2004; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 6624-6627, 2010; *Magn. Reson. Chem.*, 49, 437-442, 2011).

25 Los compuestos **IIIa-c** de fórmula general III se obtuvieron mediante una reacción multicomponente entre las 4-bromoalquil-3(2H)-piridazinonas de fórmula XIII, una amina secundaria de fórmula V y disulfuro de carbono (CS<sub>2</sub>) en presencia de fosfato potásico anhidro (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), en dimetilformamida (DMF) y a temperatura ambiente (t.a.), tal y como se muestra en el esquema 5.

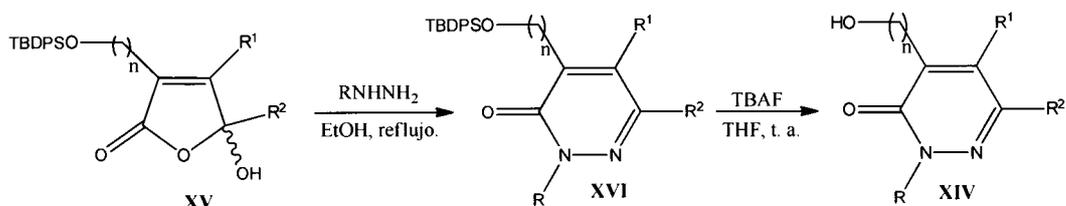


En donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son como se han descrito anteriormente para los compuestos de fórmula III.

El CS<sub>2</sub> y las aminas de fórmula V son compuestos comerciales, mientras que las 4-bromoalquil-3(2H)-piridazinonas de fórmula XIII se pueden obtener a partir de las 4-hidroxi-3(2H)-piridazinonas de fórmula XIV, en donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son como se han descrito anteriormente, por bromación con tetrabromuro de carbono (CBr<sub>4</sub>) y trifetilfosfina (PPh<sub>3</sub>) o con N-bromosuccinimida (NBS) y PPh<sub>3</sub>, adecuando procedimientos estándar (*J. Heterocyclic Chem.* 36, 985-990, 1999; *Tetrahedron* 50, 13575-13682, 1994).

Los precursores de estructura XIV se pueden preparar en dos etapas (esquema 6) a partir de las 3-(*tert*-butildifenilsililoxialquil)-5-hidroxi-5H-furan-2-onas de estructura XV, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son como se han descrito anteriormente, y de manera similar a la descrita en la bibliografía (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 6624-6627, 2010; *Magn. Reson. Chem.*, 49, 437-442, 2011). Una primera reacción de las furanonas XV con metilhidrazina (CH<sub>3</sub>NHNH<sub>2</sub>), fenilhidrazina (PhNHNH<sub>2</sub>) o bencilhidrazina (BnNHNH<sub>2</sub>) en etanol (EtOH), proporciona las 5-(*tert*-butildifenilsililoxialquil)-3(2H)-piridazinonas de estructura XVI, en donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son como se han descrito anteriormente, que se transforman en las 5-hidroxi-3(2H)-piridazinonas XIV por reacción con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en tetrahidrofurano (THF).

#### Esquema 6



Las furanonas de estructura XV se pueden preparar a partir de los correspondientes 3-alquifuranos por oxidación con oxígeno singlete, de manera análoga a la descrita en la

bibliografía (*Tetrahedron Lett.* 45,5207-5209, 2004; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 6624-6627, 2010; *Magn. Reson. Chem.*, 49, 437-442, 2011).

Los compuestos de fórmula **Ia-d**, **IIa-c** y **IIIa-c** inhiben selectivamente la isoforma B de la MAO y pueden ser utilizados para preparar medicamentos destinados a tratar trastornos derivados de la hiperactividad de la MAO-B, como trastornos degenerativos del sistema nervioso central (SNC), como la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias.

Algunos compuestos representativos de fórmula **Ia-d**, **IIa-c** y **IIIa-c** a los que se refiere la presente invención son los siguientes,

- 10 a) N,N-dietilditiocarbamato de 1,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilmetilo (**Id<sub>2</sub>**).
- b) Pirrolidin-1-ilcarboditioato de 1,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilmetilo (**Id<sub>3</sub>**).
- c) Piperidin-1-ilcarboditioato de 1,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilmetilo
- 15 **(Id<sub>4</sub>**).
- d) Morfolin-4-ilcarboditioato de 1,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilmetilo (**Id<sub>5</sub>**).
- e) 4-benzoilpiperazin-1-ilcarboditioato de 1,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilmetilo (**Id<sub>11</sub>**).
- 20 f) Piperidin-1-ilcarboditioato de 2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etilo (**Ia<sub>15</sub>**).
- g) Pirrolidin-1-ilcarboditioato de 3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propilo (**Ia<sub>25</sub>**).
- h) N,N-dietilditiocarbamato de 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilmetilo
- 25 **(IIc<sub>2</sub>**).
- i) Pirrolidin-1-ilcarboditioato de 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilmetilo (**IIc<sub>3</sub>**).
- j) Piperidin-1-ilcarboditioato de 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilmetilo (**IIc<sub>4</sub>**).
- 30 k) Morfolin-4-ilcarboditioato de 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilmetilo (**IIc<sub>5</sub>**).
- l) 4-benzoilpiperazin-1-ilcarboditioato de 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilmetilo (**IIc<sub>11</sub>**).

- m) Pirrolidin-1-ilcarboditioato de 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-5-ilmetilo (IIIc<sub>3</sub>).
- n) Morfolin-4-ilcarboditioato de 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-5-ilmetilo (IIIc<sub>5</sub>).
- 5 o) 4-benzoilpiperazin-1-ilcarboditioato de 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-5-ilmetilo (IIIc<sub>11</sub>).

### Ejemplos

Los ejemplos que se aportan a continuación deberán ser considerados para una  
10 mejor comprensión de la presente invención sin que supongan una limitación de la misma.

### Procedimientos generales

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (<sup>1</sup>H RMN) son acordes en todos los casos con las estructuras propuestas. Los <sup>1</sup>H RMN se registraron en los  
15 espectrofotómetros Bruker 400 DPX y Bruker ARX 400, utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) o metanol deuterado (CD<sub>3</sub>OD). Los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ, en partes por millón (ppm), relativas al tetrametilsilano (TMS), las constantes de acoplamiento (*J*) se indican en Hertzios (Hz), y la multiplicidad como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete.

20 Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se realizaron en un espectrómetro Bruker Microtof Focus, utilizando ionización mediante electrospray (ESI) o ionización por impacto electrónico (EI).

Las reacciones que tienen lugar en atmósfera inerte se llevaron a cabo en atmósfera de argón (Ar). Todos los reactivos comerciales se cogieron directamente de los  
25 frascos proporcionados por el proveedor y se utilizaron sin purificar. Los disolventes orgánicos se secaron mediante procedimientos estándar (*Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry 5th ed. Longman Scientific and Technical: London 1989*; Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals, 6th ed. Butterworth-Heineman Ltd.: Oxford 2008*) y se  
30 destilaron inmediatamente antes de su uso. Se siguió la evolución de las reacciones mediante cromatografía en capa fina, utilizando para ello placas de gel de sílice (Merck 60F<sub>254</sub>), que se visualizaron mediante luz UV y se revelaron mediante una disolución que contenía 3 g de permanganato potásico (KMnO<sub>4</sub>), 20 g de carbonato potásico (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), 5 mL de una disolución de hidróxido sódico 5% (NaOH 5%) y

300 mL de agua (H<sub>2</sub>O). Los productos se purificaron mediante cromatografía en columna a presión sobre gel de sílice Merck (230-400 mesh).

### Ejemplo 1

5 *Preparación de N,N-dietilditiocarbamato de 1,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilmetilo (Id<sub>2</sub>).*

A una disolución de 5-(*terc*-butildifenilsililoximetil)-5-hidroxi-4-metil-5H-furan-2-ona **VIIId** (212 mg, 0,554 mmol) en EtOH absoluto (4 mL) se le adicionó a temperatura ambiente (t.a.) una disolución de CH<sub>3</sub>NHNH<sub>2</sub> (0,06 mL, 1,108 mmol) en EtOH absoluto (1 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a reflujo durante 18 horas. Finalizada la reacción, y una vez fría la disolución resultante, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (3:1), obteniéndose la 6-(*terc*-butildifenilsililoximetil)-2,5-dimetil-3(2H)-piridazinona **VIIIId<sub>1</sub>** (313 mg, 52%). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>, 393,19983; encontrado 393,19928.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68 (m, 4H,), 7,67 (m, 6H,), 6,70 (d, 1H, *J*=1,1 Hz), 4,64 (s, 2H), 3,62 (s, 3H,), 2,34 (d, 3H, *J*=1.1 Hz), 1,01 (s,9H).

20 A una disolución del compuesto **VIIIId<sub>1</sub>** (74 mg, 0,188 mmol) en THF (4 mL) se le adicionó, a t.a. y bajo atmósfera de argón (Ar), una disolución 1M de TBAF en THF (0,2 mL, 0,188 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación, a t.a. y bajo atmósfera de Ar, durante 15 minutos. Finalizada la reacción, se le añadieron unas gotas de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se mantuvo la agitación durante 15 minutos más y a continuación se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró a sequedad a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente acetato de etilo/metanol (9,5:0,5), obteniéndose la 6-hidroximetil-2,5-dimetil-3(2H)-piridazinona **VId<sub>1</sub>** (26 mg, 86%). EMAR (EI): *m/z* calculado para C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>, 154,0742, encontrado 154,0735.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,70 (d, 1H, *J*=1,1 Hz), 4,58 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,21 (d, 3H, *J*=1,1 Hz).

A una disolución del compuesto **VId<sub>1</sub>** (48 mg, 0,311 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) se le adicionó sucesivamente CBr<sub>4</sub> (207 mg, 0,623 mmol) y PPh<sub>3</sub> (163 mg 0,623 mmol).

La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a reflujo bajo atmósfera de Ar durante 6 horas. Finalizada la reacción, y una vez fría la disolución resultante, se trató con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x5 mL) y el extracto orgánico se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La suspensión resultante se

5 filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente acetato de etilo/metanol (8,5:1,5), obteniéndose la 6-bromometil-2,5-dimetil-3(2H)-piridazinona **IVd<sub>1</sub>** (65 mg, 96%). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>O, 216,99710 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 216,99627.

10 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,73 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,32 (d, 3H, *J* = 1,1 Hz).

A una disolución de dietilamina (8 μL, 0,077 mmol) en DMF (1 mL) se le adicionó CS<sub>2</sub> (9 μL, 0,141 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (16 mg, 0,077 mmol). La mezcla así obtenida se agitó a t.a. y bajo atmósfera de Ar durante 30 minutos. A continuación se le

15 adicionó una disolución del compuesto **IVd<sub>1</sub>** (11 mg, 0,051 mmol) en DMF (1 mL) y se mantuvo la agitación en las mismas condiciones durante 22 horas. A continuación, la mezcla de reacción se trató con H<sub>2</sub>O (0,5 mL) y se concentró a sequedad a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 3:1 y 1:3) obteniéndose el

20 compuesto **Id<sub>2</sub>** (14 mg, 97%). EMAR (ESI): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>, 286,10423, encontrado 286,10546.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,69 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,03 (c, 2H, *J* = 7,0 Hz), 3,72 (s, 3H), 3,65 (c, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,26 (s, 3H), 1,28 (m, 6H).

## 25 Ejemplo 2

*Preparación de pirrolidin-1-ilcarboditioato de 1,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilmetilo (Id<sub>3</sub>).*

De acuerdo con el procedimiento descrito para la obtención del compuesto **Id<sub>2</sub>**, se trató una disolución de pirrolidina (8 μL, 0,096 mmol), CS<sub>2</sub> (11 μL, 0,175 mmol) y

30 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (20 mg, 0,096 mmol) en DMF (1 mL) con una disolución del compuesto **IVd<sub>1</sub>** (10 mg, 0,046 mmol) en DMF (1 mL). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 3:1 y

hexano/acetato de etilo 1:3) obteniéndose el compuesto **Id<sub>3</sub>** (13 mg, 100%). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>, 284,08858 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 284,08856. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,69 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,94 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz), 3,72 (s, 3H), 3,65 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz), 2,26 (d, 3H, *J* = 1,1 Hz), 2,08 (m, 2H), 1,99 (m, 2H).

5

### Ejemplo 3

*Preparación de piperidin-1-ilcarboditioato de 1,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilmetilo (Id<sub>4</sub>).*

De acuerdo con el procedimiento descrito para la obtención del compuesto **Id<sub>2</sub>**, se trató una disolución de piperidina (8 μL, 0,081 mmol), CS<sub>2</sub> (9 μL, 0,147 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (17 mg, 0,081 mmol) en DMF (1 mL) con una disolución del compuesto **IVd<sub>1</sub>** (15 mg, 0,069 mmol) en DMF (1 mL). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 3:1, 1:1, 1:3 y 1:4) obteniéndose el compuesto **Id<sub>4</sub>** (19 mg, 95%). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>, 298,10423 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 298,10379.

15

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,69 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,26 (d, 3H, *J* = 1.0 Hz), 1,70 (m, 6H).

### Ejemplo 4

*Preparación de morfolin-4-ilcarboditioato de 1,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilmetilo (Id<sub>5</sub>).*

De acuerdo con el procedimiento descrito para la obtención del compuesto **Id<sub>2</sub>**, se trató una disolución de morfolina (8 μL, 0,091 mmol), CS<sub>2</sub> (10 μL, 0,165 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (19 mg, 0,091 mmol) en DMF (1 mL) con una disolución del compuesto **IVd<sub>1</sub>** (10 mg, 0,046 mmol) en DMF (1 mL). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 3:1, 1:2, y 1:4) obteniéndose el compuesto **Id<sub>5</sub>** (13 mg, 94%). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, 300,08349 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 300,08357.

25

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,70 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,77 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 2,27 (d, 3H, *J* = 1,0 Hz).

30

### Ejemplo 5

*Preparación de 4-benzoilpiperazin-1-ilcarboditioato de 1,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilmetilo (Id<sub>11</sub>).*

De acuerdo con el procedimiento descrito para la obtención del compuesto **Id<sub>2</sub>**, se trató una disolución de 1-benzoilpiperazina (13 mg, 0,068 mmol), CS<sub>2</sub> (8 µL, 0,132 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (14 mg, 0,068 mmol) en DMF (1 mL) con una disolución del compuesto **IVd<sub>1</sub>** (10 mg, 0,046 mmol) en DMF (1 mL). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 1:1, 1:2 y 1:4) obteniéndose el compuesto **Id<sub>11</sub>** (18 mg, 97%). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, 403,12569 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 403,12569.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,43 (m, 5H), 6,71 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,18 (m, 4H), 3,84 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 2,26 (s, 3H).

### Ejemplo 6

*Preparación de piperidin-1-ilcarboditioato de 2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etilo (Ia<sub>15</sub>).*

De acuerdo con el procedimiento descrito para **IVd<sub>1</sub>**, se trató una disolución de 6-(2-hidroxi-etil)-2-metil-3(2H)-piridazinona **VIa<sub>11</sub>** (6 mg, 0,039 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) con CBr<sub>4</sub> (26 mg, 0,078 mmol) y PPh<sub>3</sub> (20 mg, 0,078 mmol). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente cloruro de metileno/metanol (88:2) obteniéndose la 6-(2-bromoetil)-2-metil-3(2H)-piridazinona **IVa<sub>11</sub>** (7 mg, 83%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,14 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz), 6,90 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,64 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 3,14 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz).

De acuerdo con el procedimiento descrito para la obtención del compuesto **Id<sub>2</sub>**, se trató una disolución de piperidina (8 µL, 0,081 mmol), CS<sub>2</sub> (9 µL, 0,147 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (17 mg, 0,081 mmol) en DMF (1 mL) con una disolución del compuesto **IVa<sub>11</sub>** (10 mg, 0,046 mmol) en DMF (1 mL). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 3:1, 1:1 y 1:3) obteniéndose el compuesto **Ia<sub>15</sub>** (8,5 mg, 89%). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>, 298,10423 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 298,10432.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,25 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz), 6,89 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz), 4,29 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,59 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz), 3,00 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz), 1,70 (m, 6H).

Ejemplo 7

*Preparación de pirrolidin-1-ilcarboditioato de 2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propilo (Ia25).*

De acuerdo con el procedimiento descrito para **IVd<sub>I</sub>**, se trató una disolución de 6-(2-hidroxipropil)-2-metil-3(2H)-piridazinona **VIa<sub>III</sub>** (6 mg, 0,036 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) con CBr<sub>4</sub> (30 mg, 0,096 mmol) y PPh<sub>3</sub> (30 mg, 0,114 mmol). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente cloruro de metileno/metanol (88:2) obteniéndose la 6-(2-bromopropil)-2-metil-3(2H)-piridazinona **IVa<sub>III</sub>** (7 mg, 84%). EMAR (EI): *m/z* calculado para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O, 230,0055 [M]<sup>+</sup>; encontrado 230,0057.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,11 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 6,89 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,47 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 2,76 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz), 2,22 (m, 2H).

De acuerdo con el procedimiento descrito para la obtención del compuesto **Id<sub>2</sub>**, se trató una disolución de pirrolidina (8 μL, 0,096 mmol), CS<sub>2</sub> (9 μL, 0,147 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (17 mg, 0,081 mmol) en DMF (1 mL) con una disolución del compuesto **IVa<sub>III</sub>** (9 mg, 0,039 mmol) en DMF (1 mL). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 1:1, 1:2) obteniéndose el compuesto **Ia<sub>25</sub>** (11 mg, 95%). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>, 298,10478 [M+H]<sup>+</sup>; encontrado 298,10432.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,13 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz), 6,89 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz), 3,93 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,64 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 3,36 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 2,71 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 2,07 (m, 4H), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 8

*Preparación de N,N-dietilditiocarbamato de 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilmetilo (IIc<sub>2</sub>).*

A una disolución de 3-(*terc*-butildifenilsililoximetil)furano (3,00 g, 8,92 mmol) en MeOH seco (40 mL) se le añadió diisopropiletilamina (7 mL, 40,20 mmol) y rosa de bengala (15 mg) y se purgó a t.a. con O<sub>2</sub> durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se irradió con una lámpara de 200 W bajo atmósfera de O<sub>2</sub> durante 5 h. A continuación se dejó que alcanzara la t.a. y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo obtenido se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) y se le añadió una disolución 0,12 M de ácido oxálico (350 mL) agitándose durante 30 min. La mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x100 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron, se

filtraron y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo/hexano 1:2), aislándose una mezcla en proporción 4:1 de la 4-(*terc*-butildifenilsililoximetil)-5-hidroxi-5*H*-furan-2-ona **XI<sub>1</sub>** y de la 3-(*terc*-butildifenilsililoximetil)-5-hidroxi-5*H*-furan-2-ona **XV<sub>1</sub>** (3,29 g, 100%). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>Si, 369,15166 [M+1]; encontrado 369,15162.

A una disolución de la mezcla de los compuestos **XI<sub>1</sub>** y **XV<sub>1</sub>** (531 mg, 1,44 mmol, proporción 4:1) en etanol absoluto (15 mL) se le adicionó dihidrocloruro de bencilhidrazina (BnNHNH<sub>2</sub>·2HCl, 562 mg, 2,88 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,6 mL, 4,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 7 h. A continuación se eliminó el disolvente a vacío, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 9:1), aislándose la 2-bencil-4-(*terc*-butildifenilsililoximetil)piridazin-3(2*H*)-ona **XVIc<sub>1</sub>** (43 mg, 32%) y a continuación la 2-bencil-5-(*terc*-butildifenilsililoximetil)piridazin-3(2*H*)-ona **XIIc<sub>1</sub>** (277 mg, 53%).

2-Bencil-4-(*terc*-butildifenilsililoximetil)piridazin-3(2*H*)-ona **XVIc<sub>1</sub>** EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si, 455,21493 [M+1]; encontrado 455,21371.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,85 (d, 1H, *J*=4,0 Hz), 7,63 (m, 4H), 7,51 (m, 1H), 7,36 (m, 11H), 5,29 (s, 2H), 4,73 (d, 2H, *J*=1,5 Hz), 1,12 (s, 9H).

2-Bencil-5-(*terc*-butildifenilsililoximetil)piridazin-3(2*H*)-ona **XIIc<sub>1</sub>** EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si, 455,21493 [M+1]; encontrado 455,21473.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,64 (m, 5H, H<sub>6</sub>), 7,37 (m, 11H), 6,96 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,55 (d, 2H, *J*=1,5 Hz), 1,09 (s, 9H).

De acuerdo con el procedimiento descrito para **VI<sub>d</sub>**, se trató una disolución de la 2-bencil-5-(*terc*-butildifenilsililoximetil)piridazin-3(2*H*)-ona **XIIc<sub>1</sub>** (247 mg, 0,54 mmol) en THF (5 mL) con una disolución 1M de TBAF en THF (0,8 mL, 0,81 mmol). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo/metanol 98:2), obteniéndose la 2-bencil-5-hidroximetilpiridazin-3(2*H*)-ona **Xc<sub>1</sub>** (102 mg, 87%). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 217,09715 [M+1]; encontrado 217,09782.

De acuerdo con el procedimiento descrito para **IV<sub>d</sub>**, se trató una disolución de 2-bencil-5-hidroximetilpiridazin-3(2*H*)-ona **Xc<sub>1</sub>** (83 mg, 0,39 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) con CBr<sub>4</sub> (256 mg, 0,77 mmol) y PPh<sub>3</sub> (202 mg, 0,77 mmol). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente

diclorometano/metanol 99,5:0,5) obteniéndose la 2-bencil-5-bromometilpiridazin-3(2H)-ona **IXc1** (62 mg, 58%). EMAR (ESI):  $m/z$  calculado para  $C_{12}H_{12}BrN_2O$ , 279,01275 [M+1]; encontrado 279,01210.

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 7,77 (d, 1H,  $J=1,9$  Hz), 7,40 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 6,85 (d, 1H,  $J=1,9$  Hz), 5,30 (s, 2H), 4,17 (s, 2H).

De acuerdo con el procedimiento descrito para la obtención del compuesto **Id2**, se trató una disolución de dietilamina (3,9  $\mu$ L, 0,037 mmol),  $CS_2$  (4,1  $\mu$ L, 0,068 mmol) y  $K_3PO_4$  (8 mg, 0,037 mmol) en DMF (2 mL) con una disolución del compuesto **IXc1** (9,5 mg, 0,034 mmol) en DMF (2 mL). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 4:1, 3:1, 2:1) obteniéndose el compuesto **IIc2** (10,2 mg, 86%). EMAR (ESI):  $m/z$  calculado para  $C_{17}H_{22}N_3OS_2$ , 348,12043 [M+H]<sup>+</sup>; encontrado 348,11976

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,84 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 6,91 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,03 (c, 2H,  $J = 6,5$  Hz), 3,76 (c, 2H,  $J = 6,5$  Hz), 1,30 (m, 6H).

### Ejemplo 9

*Preparación de pirrolidin-1-ilcarboditioato de 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilmetilo (IIc3).*

De acuerdo con el procedimiento descrito para la obtención del compuesto **Id2**, se trató una disolución de pirrolidina (3,2  $\mu$ L, 0,038 mmol),  $CS_2$  (4,1  $\mu$ L, 0,068 mmol) y  $K_3PO_4$  (8 mg, 0,037 mmol) en DMF (2 mL) con una disolución del compuesto **IXc1** (10 mg, 0,035 mmol) en DMF (2 mL). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 3:1, 2:1) obteniéndose el compuesto **IIc3** (11,7 mg, 97%). EMAR (ESI):  $m/z$  calculado para  $C_{17}H_{20}N_3OS_2$ , 346,10478 [M+H]<sup>+</sup>; encontrado 346,19423.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,83 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz), 7,40 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,91 (t, 2H,  $J = 6,9$  HZ), 3,65 (t, 2H,  $J = 6,9$  Hz), 2,09 (q, 2H,  $J = 6,9$  Hz), 2,00 (q, 2H,  $J = 6,9$  Hz).

### Ejemplo 10

*Preparación de piperidin-1-ilcarboditioato de 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilmetilo (IIc4).*

De acuerdo con el procedimiento descrito para la obtención del compuesto **Id<sub>2</sub>**, se trató una disolución de piperidina (3,1  $\mu$ L, 0,031 mmol), CS<sub>2</sub> (3,5  $\mu$ L, 0,057 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (8 mg, 0,037 mmol) en DMF (2 mL) con una disolución del compuesto **IXc<sub>1</sub>** (10 mg, 0,035 mmol) en DMF (2 mL). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 4:1, 3:1, 2:1) obteniéndose el compuesto **IIc<sub>4</sub>** (9,4 mg, 90%). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>, 360,12043 [M+H]<sup>+</sup>; encontrado 360,11968.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,82 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,41 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 1,71 (m, 6H).

#### 10 Ejemplo 11

*Preparación de morfolin-4-ilcarboditioato de 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilmetilo (IIc<sub>5</sub>).*

De acuerdo con el procedimiento descrito para la obtención del compuesto **Id<sub>2</sub>**, se trató una disolución de morfolina (3,4  $\mu$ L, 0,039 mmol), CS<sub>2</sub> (4,4  $\mu$ L, 0,072 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (8 mg, 0,037 mmol) en DMF (2 mL) con una disolución del compuesto **IXc<sub>1</sub>** (10 mg, 0,035 mmol) en DMF (2 mL). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 4:1, 3:1, 2:1) obteniéndose el compuesto **IIc<sub>5</sub>** (12 mg, 92%). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, 362,09969 [M+H]<sup>+</sup>; encontrado 362,09914.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,80 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,41 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,77 (m, 4H).

#### 20 Ejemplo 12

*Preparación de 4-benzoilpiperazin-1-ilcarboditioato de 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilmetilo (IIc<sub>11</sub>).*

De acuerdo con el procedimiento descrito para la obtención del compuesto **Id<sub>2</sub>**, se trató una disolución de benzoilpiperazina (7 mg, 0,038 mmol), CS<sub>2</sub> (4,1  $\mu$ L, 0,068 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (8 mg, 0,037 mmol) en DMF (2 mL) con una disolución del compuesto **IXc<sub>1</sub>** (10 mg, 0,035 mmol) en DMF (2 mL). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 2:1, 1:1) obteniéndose el compuesto **IIc<sub>11</sub>** (12 mg, 74%). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, 465,14189 [M+H]<sup>+</sup>; encontrado 465,14134.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,89 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,43 (m, 7H), 7,30 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,39-3,54 (m, 8H).

Ejemplo 13

*Preparación de pirrolidin-1-ilcarboditioato de 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-5-ilmetilo (IIIc<sub>3</sub>).*

De acuerdo con el procedimiento descrito para **VI<sub>d1</sub>**, se trató una disolución de la 2-bencil-4-(*tert*-butildifenilsililoximetil)piridazin-3(2*H*)-ona **XVI<sub>c1</sub>** (70 mg, 0,15 mmol) en THF (5 mL) con una disolución 1M de TBAF en THF (0,2 mL, 0,23 mmol). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo/metanol 98:2), obteniéndose la 2-bencil-4-hidroximetilpiridazin-3(2*H*)-ona **XIV<sub>c1</sub>** (25 mg, 75%). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 217,09715 [M+1]; encontrado 217,09651.

De acuerdo con el procedimiento descrito para **IV<sub>d1</sub>**, se trató una disolución de 2-bencil-4-hidroximetilpiridazin-3(2*H*)-ona **XIV<sub>c1</sub>** (29 mg, 0,13 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) con CBr<sub>4</sub> (90 mg, 0,27 mmol) y PPh<sub>3</sub> (70 mg, 0,27 mmol). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 6:1) obteniéndose la 2-bencil-4-bromometilpiridazin-3(2*H*)-ona **XIII<sub>c1</sub>** (31 mg, 84%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,77 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 4,39 (s, 2H).

De acuerdo con el procedimiento descrito para la obtención del compuesto **Id<sub>2</sub>**, se trató una disolución de pirrolidina (3,9 μL, 0,046 mmol), CS<sub>2</sub> (4,4 μL, 0,072 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (8 mg, 0,037 mmol) en DMF (2 mL) con una disolución del compuesto **XIII<sub>c1</sub>** (10 mg, 0,035 mmol) en DMF (2 mL). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente diclorometano, diclorometano/metanol 98:2) obteniéndose el compuesto **III<sub>c3</sub>** (6,6 mg, 55%).

EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>, 346,10478 [M+H]<sup>+</sup>; encontrado 346,10451.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 4,1 Hz) 7,41-4,43 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,90 (t, 2H, J = 6,7 HZ), 3,63 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 2,05 (q, 2H, J = 6,7 Hz), 1,95 (q, 2H, J = 6,7 Hz).

Ejemplo 14

*Preparación de morfolin-4-ilcarboditioato de 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-5-ilmetilo (IIIc<sub>3</sub>).*

De acuerdo con el procedimiento descrito para la obtención del compuesto **Id<sub>2</sub>**, se trató una disolución de morfolina (7 µL, 0,080 mmol), CS<sub>2</sub> (10 µL, 0,160 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (17 mg, 0,079 mmol) en DMF (2 mL) con una disolución del compuesto **XIIIc<sub>1</sub>** (11 mg, 0,040 mmol) en DMF (2 mL). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 3:1) obteniéndose el compuesto **IIIc<sub>5</sub>** (14 mg, 97%).

EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, 362,09969 [M+H]<sup>+</sup>; encontrado 362,09914.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 7,34-7,26 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,38-4,23 (m, 2H), 4,11-3,98 (m, 2H), 3,81-3,73 (m, 4H).

### Ejemplo 15

*Preparación de 4-benzoilpiperazin-1-ilcarboditioato de 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilmetilo (IIIc<sub>11</sub>).*

De acuerdo con el procedimiento descrito para la obtención del compuesto **Id<sub>2</sub>**, se trató una disolución de benzoilpiperazina (11,4 mg, 0,060 mmol), CS<sub>2</sub> (7 µL, 0,112 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (13 mg, 0,060 mmol) en DMF (2 mL) con una disolución del compuesto **XIIIc<sub>1</sub>** (9 mg, 0,030 mmol) en DMF (2 mL). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente diclorometano, diclorometano/metanol 99:1) obteniéndose el compuesto **IIIc<sub>11</sub>** (14 mg, 100%).

EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, 465,14189 [M+H]<sup>+</sup>; encontrado 465,14071.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,42 (m, 7H), 7,31 (m, 3H), 5,33 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,18 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 3,62 (m, 2H).

### Inhibición de las MAO

#### *Determinación de la actividad de las isoformas de la MAO*

Se determinaron los efectos de los compuestos de fórmulas I, II y III sobre la actividad de la monoaminoxidasa midiendo la producción de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), y por consiguiente la producción de resorufina a partir de *p*-tiramina, un sustrato común a las dos isoenzimas (MAO-A y MAO-B). Para ello se utilizó el reactivo Amplex® Red (Molecular Probes, Eugene, Oregon, EE.UU.) y las isoformas de la MAO presentes en la fracción microsomal, preparada a partir de

células de insectos (BTI-TN-5B1-4) infectadas con baculovirus recombinantes, que contienen insertos de ADNc de MAO-A o MAO-B humana (Sigma-Aldrich Química S.A., Alcobendas, España).

5 La producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> catalizada por las 2 isoformas de la MAO se puede detectar al utilizar el reactivo Amplex® Red (10-acetil-3,7-dihidroxi-fenoxazina), una sustancia no fluorescente, altamente sensible, que reacciona con el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en presencia de la peroxidasa del rábano picante para producir un producto fluorescente, la resorrufina.

10 En nuestros experimentos, la actividad de la MAO fue evaluada con el método mencionado anteriormente, adaptando el procedimiento general previamente descrito (Biochem. Biophys. Res. Comm. 344, 688-695, 2006).

En primer lugar, se incubaron 0,1 ml de tampón fosfato sódico (0,05 M, pH 7,4), conteniendo distintas concentraciones de los nuevos compuestos en estudio (o los inhibidores de referencia) y la cantidad de MAO-A o MAOB recombinante humana  
15 requerida para obtener en nuestras condiciones experimentales la misma velocidad de reacción en presencia de ambas isoenzimas; es decir, para oxidar en ausencia de fármacos (grupo control) 165 pmoles de *p*-tiramina por minuto (MAO-A: 1,1 µg; actividad específica: 150 nmoles de *p*-tiramina oxidados a *p*-hidroxifenilacetaldehído por minuto por mg de proteína; MAO-B: 7,5 µg; actividad  
20 específica: 22 nmoles de *p*-tiramina transformados por minuto por mg de proteína). Dicha incubación se realizó durante 15 minutos a 37°C en placas de 96 pocillos de fondo negro y plano (Microtest™ plate, BD, Franklin Lakes, NJ, EE.UU.), ya colocadas en la cámara oscura del lector de fluorescencia (ver el modelo más abajo). Después del período de incubación, la reacción se inició añadiendo (concentraciones  
25 finales) 200 µM de reactivo Amplex® Red, 1 unidad (U)/ml de peroxidasa de rábano picante y 1 mM de *p*-tiramina como sustrato, tanto para los estudios realizados con la MAO-A como para los realizados con la MAO-B.

La producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y, por consiguiente, de resorrufina fue cuantificada a 37°C en un lector de fluorescencia de placa (FLX800™, Bio-Tek® Instruments, Inc.,  
30 Winooski, VT, EE.UU.), determinando la fluorescencia generada (excitación 545 nm, emisión 590 nm) durante 15 minutos, un período en el cual el incremento de la fluorescencia fue lineal desde el principio.

Simultáneamente se realizaron experimentos control sustituyendo los fármacos (compuestos de fórmulas I, II y III o los inhibidores de referencia) por las diluciones

apropiadas de los vehículos. Además, se determinó la posible capacidad de los fármacos para modificar la fluorescencia generada en la mezcla de reacción por una inhibición no enzimática (por ejemplo, por reacción directa con el reactivo Amplex® Red), y para ello los fármacos se añadieron a soluciones que contenían  
5 solamente el reactivo Amplex® Red en tampón fosfato sódico.

Se calculó la emisión de fluorescencia específica (utilizada para obtener los resultados finales) después de sustraer la actividad de fondo, que se determinó en viales, en los que las soluciones con las isoformas de la MAO se sustituyeron por solución de tampón fosfato sódico.

10

#### *Presentación de los datos y análisis estadístico*

Salvo indicación contraria, los resultados mostrados en el texto y en las tablas están expresados como la media  $\pm$  error estándar de la media (e.e.m.) de cinco experimentos. La diferencia estadísticamente significativa entre dos medias ( $P < 0,05$  o  $P < 0,01$ ) fue determinada por análisis de varianza de una vía (ANOVA),  
15 seguida del test de comparación múltiple de Dunnett.

Para estudiar los posibles efectos de los compuestos de fórmulas I, II y III, y de los inhibidores de referencia, sobre la actividad enzimática de las isoformas de la MAO, se evaluó la variación de fluorescencia por unidad de tiempo (cuantificada como  
20 unidades arbitrarias de fluorescencia/minuto) e indirectamente la producción de  $H_2O_2$ ; y por consiguiente, los pmoles/min de resorrufina producidos en la reacción entre el  $H_2O_2$  y el reactivo Amplex® Red. Para ello, se utilizaron varias concentraciones de resorrufina con la finalidad de hacer una curva estándar, siendo  $X =$  pmoles de resorrufina e  $Y =$  unidades arbitrarias de fluorescencia. Los pmoles  
25 de resorrufina producidos son equivalentes a los pmoles de p-tiramina oxidados, puesto que la estequiometría de la reacción es 1:1.

En estos experimentos, la actividad IMAO de los compuestos de fórmula I, II y III y la de los inhibidores de referencia se expresó como  $CI_{50}$ , es decir, como la concentración de cada compuesto necesaria para producir una disminución del valor control de la actividad enzimática de las isoformas de la MAO de un 50%. Para  
30 determinar la  $CI_{50}$  de cada compuesto se utilizó el programa informático Origin™ 5.0 (Microcal Software, Inc., Northampton, MA, EE.UU.). Los valores de  $CI_{50}$  se calcularon a partir de las ecuaciones de las rectas obtenidas por regresión lineal (método de los mínimos cuadrados) de los puntos resultantes de representar el log

de la concentración molar del compuesto estudiado (eje de abscisas) frente al porcentaje de inhibición de la actividad MAO control conseguido con dicha concentración (eje de ordenadas). Esta regresión lineal se realizó utilizando para cada compuesto los datos obtenidos con entre 4 y 6 concentraciones capaces de inhibir entre el 20% y el 80% la actividad enzimática control de las isoenzimas de la MAO. Además, se calculó el cociente  $[CI_{50} \text{ (MAO-A)}]/[CI_{50} \text{ (MAO-B)}]$  como indicador de la selectividad en la inhibición mostrada sobre ambas isoformas.

#### *Fármacos y compuestos químicos*

Los fármacos y sustancias químicas utilizadas en los experimentos fueron los compuestos de fórmulas I, II y III, la moclobemida (gentilmente suministrada por los laboratorios Hoffman-La Roche, Basilea, Suiza), la selegilina y el fosfato de iproniacida (adquiridos en Sigma-Aldrich, España), la sal sódica de resorufina, el hidrocloreuro de clorgilina, el hidrocloreuro de p-tiramina, el fosfato sódico y la peroxidasa de rábano picante (suministrados en el kit para el ensayo de la MAO Amplex® Red de Molecular Probes).

Las diluciones apropiadas de los compuestos mencionados anteriormente se prepararon en agua Milli-Q® (Millipore Ibérica S.A., Madrid, España) todos los días antes de su uso, a partir de las siguientes soluciones stock concentradas mantenidas a -20°C: los compuestos de fórmulas I, II y III (0,1 M) en dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich); la selegilina, la moclobemida, la iproniacida, la resorufina, la clorgilina, la p-tiramina y la peroxidasa de rábano picante (0,1 M) en agua Milli-Q®.

Debido a la fotosensibilidad de algunas sustancias utilizadas (por ejemplo, el reactivo Amplex® Red), todos los experimentos fueron realizados en la oscuridad. En ninguno de los ensayos, ni el agua Milli-Q® ni el vehículo utilizado (DMSO) tuvieron un efecto farmacológico significativo.

#### *Resultados*

Los compuestos usados para la presente invención de fórmula general **I**, **II** y **III** son inhibidores selectivos de la MAO-B. En la tabla XI se muestran los valores de  $CI_{50}$  en micromoles/L ( $\mu\text{M}$ ) de los compuestos detallados anteriormente (**Id<sub>2</sub>**, **Id<sub>3</sub>**, **Id<sub>4</sub>**, **Id<sub>5</sub>**, **Id<sub>11</sub>**, **Ia<sub>15</sub>**, **Ia<sub>25</sub>**, **Ic<sub>2</sub>**, **Ic<sub>3</sub>**, **Ic<sub>4</sub>**, **Ic<sub>5</sub>**, **Ic<sub>11</sub>**, **IIIc<sub>3</sub>**, **IIIc<sub>5</sub>**, **IIIc<sub>11</sub>**).

**Tabla XI.**

Valores de  $CI_{50}$  de los compuestos estudiados (incluyendo inhibidores de referencia) sobre la actividad enzimática de las isoformas de la MAO recombinante humana y relación de selectividad para la MAO-B ( $[CI_{50}(\text{MAO-A})]/[CI_{50}(\text{MAO-B})]$ ).

5

Compuesto	$CI_{50}$ hMAO-A ( $\mu\text{M}$ )	$CI_{50}$ hMAO-B ( $\mu\text{M}$ )	I.S.
Id <sub>2</sub>	***	***	--
Id <sub>3</sub>	**	*	--
Id <sub>4</sub>	***	7,48±0,34	13,4
Id <sub>5</sub>	***	38,57±1,74	2,6
Id <sub>11</sub>	***	44,53±2,00	2,2
Ia <sub>15</sub>	**	11,88±0,53	>8,4 <sup>b</sup>
Ia <sub>25</sub>	**	66,49±4,43	>1,5 <sup>b</sup>
IIC <sub>2</sub>	**	44,25±2,95	>2,3 <sup>b</sup>
IIC <sub>3</sub>	***	9,68±0,65	10,3
IIC <sub>4</sub>	**	6,71±0,45	>15 <sup>b</sup>
IIC <sub>5</sub>	**	***	---
IIC <sub>11</sub>	**	**	---
IIIC <sub>3</sub>	**	33,96±2,26	>2,9 <sup>b</sup>
IIIC <sub>5</sub>	**	24,05±1,60	>4,2 <sup>b</sup>
IIIC <sub>11</sub>	**	**	---
Clorgilina	0,0052±0,00092 <sup>a</sup>	63,41±1,20	0,000082
Selegilina	68,73±4,21 <sup>a</sup>	0,017±0,0019	4.043
iproniacida	6,56±0,76	7,54±0,36	0,87
Moclobemida	361,38±19,37	*	<0,36 <sup>b</sup>

Cada valor de  $CI_{50}$  es la media  $\pm$  la desviación estándar media de 5 experimentos (n=5).

<sup>a</sup>  $P < 0,01$  con respecto al valor correspondiente de  $CI_{50}$  obtenido frente a la MAO-B, determinado por el test ANOVA/Dunnett.

10 <sup>b</sup> Valor calculado considerando como  $CI_{50}$  frente a la MAO-A o a la MAO-B la concentración mas alta estudiada (100  $\mu\text{M}$  o 1 mM).

\*Inactivo a 1 mM (mayor concentración estudiada)

\*\*Inactivo a 100  $\mu\text{M}$  (la mayor concentración ensayada). A concentraciones superiores el compuesto precipita.

15 \*\*\* A 100  $\mu\text{M}$  inhibe la actividad enzimática en un 45-50%. A concentraciones superiores el compuesto precipita.

IS: Índice de selectividad hMAO-B =  $CI_{50}(\text{hMAO-A})/CI_{50}(\text{hMAO-B})$

20 La mayoría de los compuestos de fórmula general I, II y III detallados en la tabla resultan inactivos frente a MAO-A e inhiben la MAO-B con valores de  $CI_{50}$  en el rango micromolar.

Los valores  $CI_{50}$  de los compuestos de fórmula general I, II y III frente a MAO-B resultan comparables a los presentados por algunos de los inhibidores de referencia utilizados en el estudio como por ejemplo la iproniacida (inhibidor dual MAO-A/MAO-B) pero con índices de selectividad MAO-B superiores.

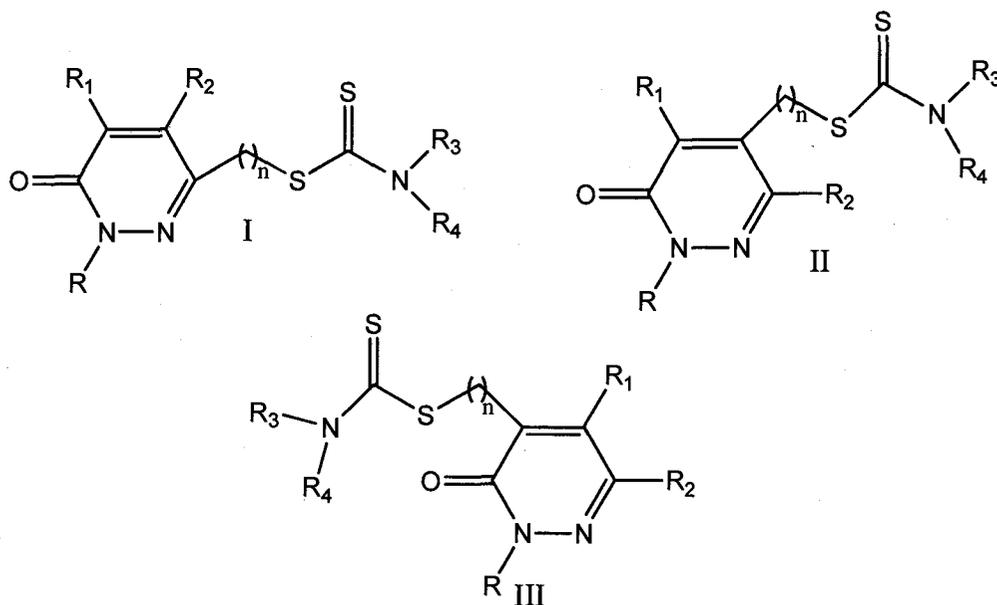
5 Los resultados obtenidos indican que la actividad y selectividad MAO-B de los compuestos de fórmula general I, II y III está mas influenciada por el tipo de amina presente en el fragmento ditiocarbamato que por la posición y magnitud cadena alquílica y que por la naturaleza del sustituyente en el N de anillo piridazinónico.

10 Por consiguiente, la incorporación al anillo de piridazinona de fragmentos de ditiocarbamato enlazados a la posición 4, 5 o 6 a través de una cadena alquílica de longitud variable, que da lugar a los compuestos de fórmula general I, II y III proporciona inhibidores selectivos de MAO-B cuya estructura resulta muy novedosa para este tipo de actividad, ya que no se conocen derivados de piridazinona que actúen como inhibidores selectivos de la isoforma B de la MAO.

15

## REIVINDICACIONES

1. Moléculas de fórmula (I) (II) y (III):



5

En donde:

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8;

R es un grupo seleccionado de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo carboxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo aralquilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>;

R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno,

R<sup>2</sup> es un grupo seleccionado de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> idénticos o diferentes se seleccionan de: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupo heterocicloalquilo saturado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo aralquilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>,

O bien R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman un ciclo seleccionado de: un cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-alquilo sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-arilo sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-cicloalquilo sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-aralquilo sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> N-acilo sustituido;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

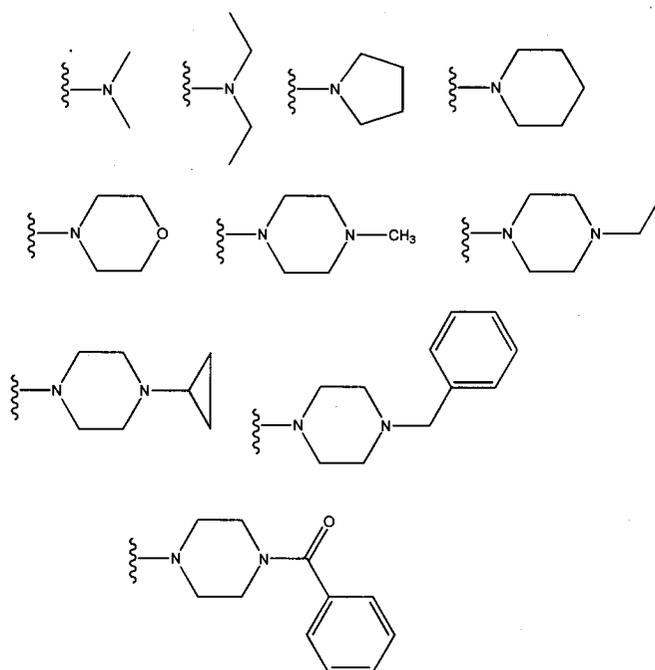
2. Una molécula según la reivindicación 1, donde n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3.

3. Una molécula según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R es un grupo seleccionado de: metilo, fenilo o bencilo.

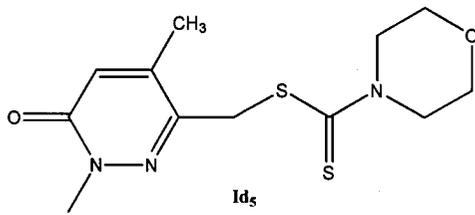
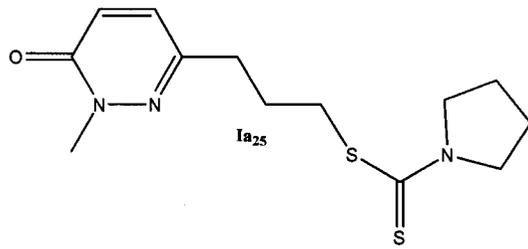
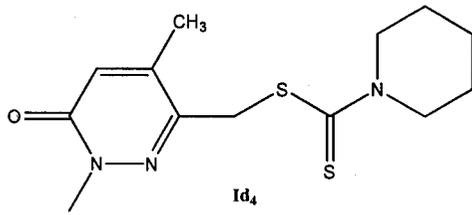
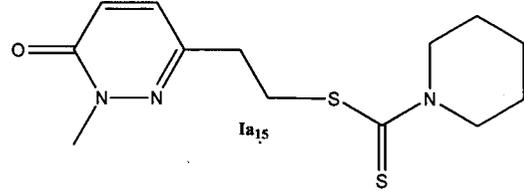
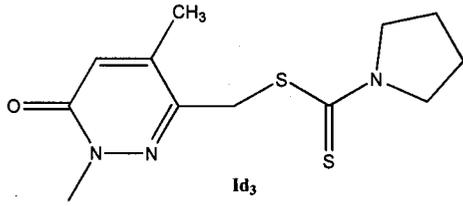
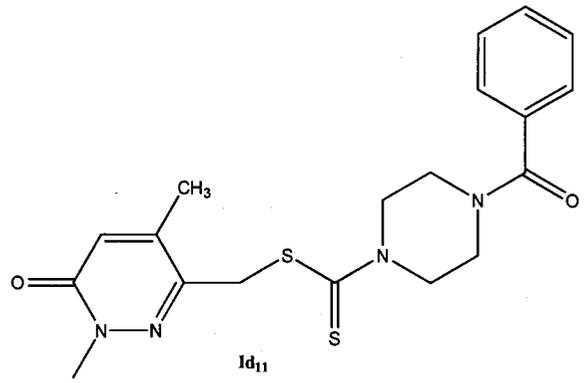
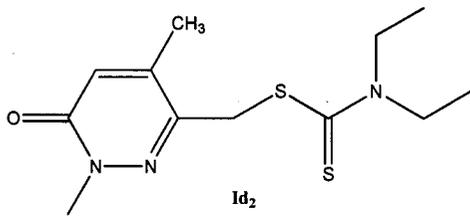
4. Una molécula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno.

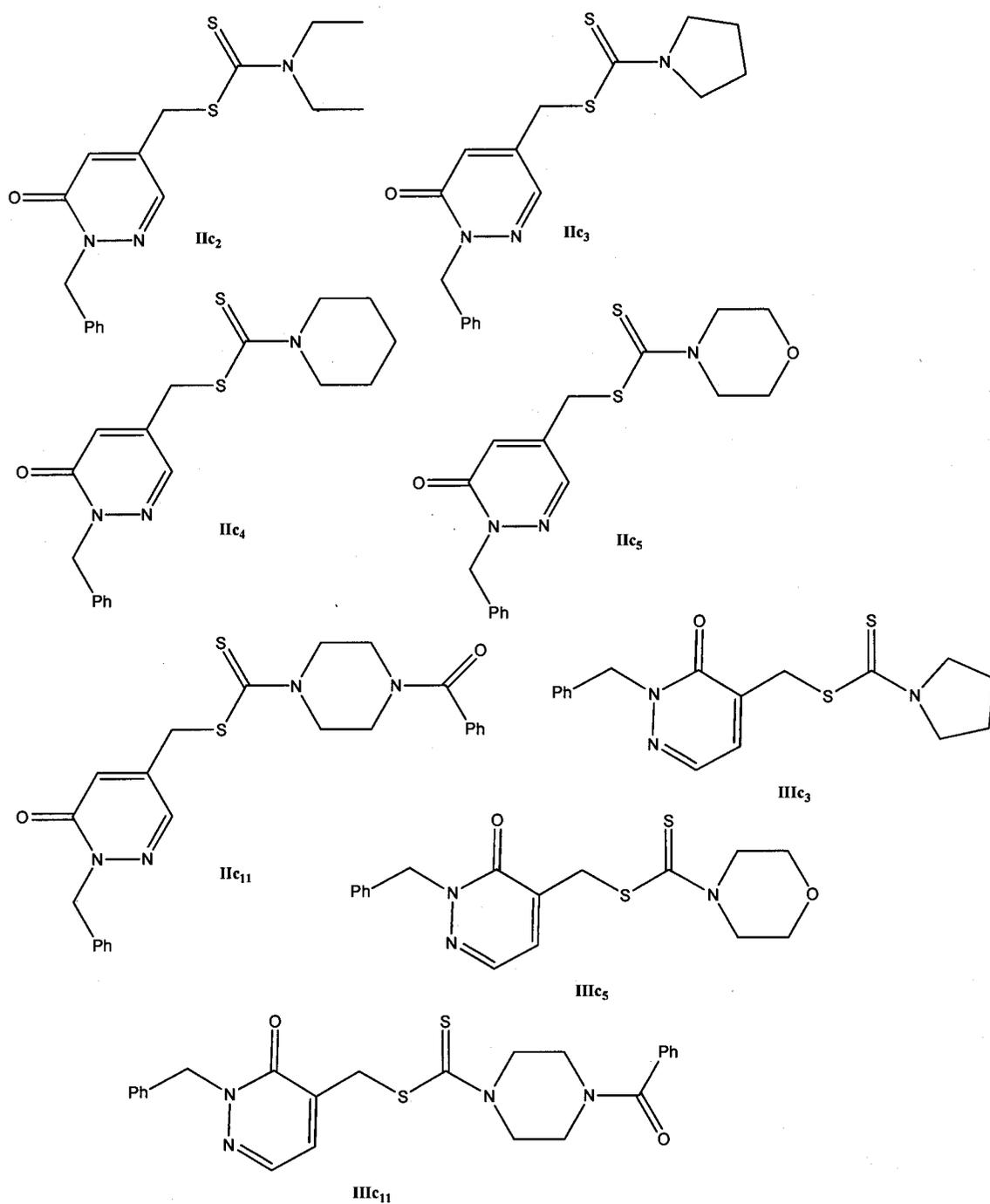
5. Una molécula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

6. Una molécula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman un grupo seleccionado de la siguiente lista:



7. Una molécula según la reivindicación 1, la cual se incluye en la siguiente lista:



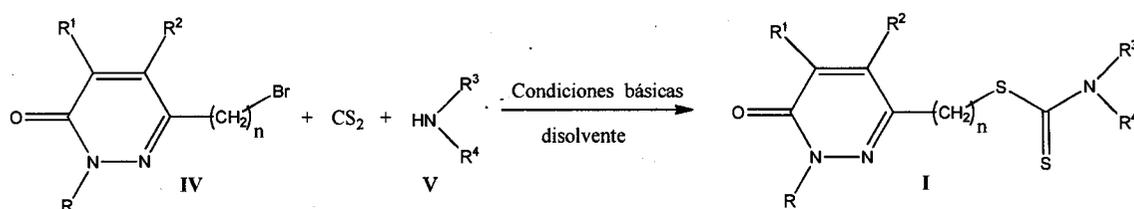


8. Un medicamento que comprende una molécula de fórmula (I), (II) o (III) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal de ésta en un soporte farmacéuticamente aceptable, con uno o más excipientes farmacéuticos aceptables.
9. Un medicamento que comprende una molécula de fórmula (I), (II) o (III) según la reivindicación 8 que incluya uno o más agentes terapéuticos adicionales.
10. Uso de una molécula de fórmula (I), (II) o (III) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para prevenir y/o

tratar trastornos derivados de la hiperactividad de la MAO-B, en particular trastornos degenerativos del sistema nervioso central.

11. Uso según la reivindicación 10, para el prevención y/o tratamiento de trastornos degenerativos preferentemente Parkinson, Alzheimer, demencia senil o ataxia.

- 5 12. Un método para la síntesis de una molécula de fórmula (I), (II) o (III) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizado por que comprende al menos una etapa como se describe en el esquema 1, en donde la 6(5)(4)-bromoalquil-3(2H)-piridazinona de fórmula (IV), (IX) o (XIII), una amina secundaria de fórmula V y disulfuro de carbono (CS<sub>2</sub>) reaccionan en presencia de base en un disolvente a
- 10 temperatura ambiente.



Esquema 1

- 15 13. Un método según la reivindicación 12, en donde el disolvente es dimetilformamida (DMF) y la base K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.



- ②<sup>1</sup> N.º solicitud: 201400162  
②<sup>2</sup> Fecha de presentación de la solicitud: 04.03.2014  
③<sup>2</sup> Fecha de prioridad:

### INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤<sup>1</sup> Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

#### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ <sup>6</sup> Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2001040230 A1 (FUKISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 07.06.2001, página 1, líneas 12-24; página 3, fórmula (I); página 16, líneas 12-31; reivindicaciones 1,16.	1-13
A	EP 0810218 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 22.05.1997, página 3, líneas 1-50; página 17, líneas 22-23.	1-13
A	US 20120028951 A1 (TANIGUCHI, T. et al.) 07.05.2013, párrafos [0001],[0015]-[0026],[0331]-[0333],[1331]-[1389].	1-13

**Categoría de los documentos citados**

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

**Fecha de realización del informe**  
31.10.2014

**Examinador**  
G. Esteban García

**Página**  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D237/14** (2006.01)

**A61K31/501** (2006.01)

**A61P25/14** (2006.01)

**A61P25/16** (2006.01)

**A61P25/28** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, TXTE, REGISTRY, HCAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP, XPESP2, EMBASE, PUBMED, GOOGLE SCHOLAR

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 31.10.2014

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-13	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-13	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2001040230 A1	07.06.2001
D02	EP 0810218 A1	22.05.1997
D03	US 20120028951 A1	07.05.2013

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

El objeto de la invención son las **moléculas** de fórmula (I), (II) y (III), que poseen un anillo de piridazinona sustituido con un grupo alquilo que a su vez presenta un derivado de ácido tiocarbámico; un **medicamento** que comprende una molécula de fórmula (I), (II) o (III); el **uso** de una molécula de fórmula (I), (II) o (III) para la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar trastornos derivados de la hiperactividad de la MAO-B, en particular, trastornos degenerativos del sistema nervioso central; y un **método** para la síntesis de las moléculas de fórmula (I), (II) o (III).

El documento D01 divulga una serie de compuestos de fórmula (I) que presentan un anillo de 3(2H)-piridazinona (ver página 3; reivindicación 1) y las composiciones farmacéuticas que los comprenden (ver página 1, líneas 12-24), que son útiles como antagonistas de adenosina y tienen aplicación para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades, entre las que se encuentran las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson y algunos tipos de demencia (ver página 16, líneas 12-31; reivindicación 16).

El documento D02 divulga una serie de compuestos de fórmula (I), con actividad antiinflamatoria y analgésica, que poseen un anillo de 3(2H)-piridazinona, las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos (ver página 3; líneas 1-50) y su posible utilidad para la prevención y el tratamiento de diversos trastornos, entre ellos la enfermedad de Alzheimer (ver página 17, líneas 22-23).

El documento D03 divulga una serie de compuestos derivados de piridazinona (ver párrafo [0001]) de fórmula (I) (ver párrafos [0015]-[0026]), así como los profármacos y medicamentos que los comprenden (ver párrafos [0331]-[0333]), que presentan actividad inhibitoria de fosfodiesterasa 10A (PDE10A) y que son útiles para el tratamiento de numerosas enfermedades y síntomas en mamíferos, particularmente humanos, como son la enfermedad de Alzheimer y diversas formas de demencia (ver párrafos [1331]-[1389]).

Aunque los compuestos recogidos en los documentos D01-D03, al igual que los compuestos de la invención, presentan un grupo piridazinona y además tienen aplicación farmacológica para el tratamiento de las mismas enfermedades, se diferencian de éstos en los sustituyentes de dicho anillo de piridazinona, ya que no poseen un grupo derivado de ácido tiocarbámico.

Por consiguiente, los documentos citados muestran sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos tomado solo o en combinación con los otros divulga ni contiene sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia los compuestos de fórmula (I), (II) y (III), que poseen un anillo de piridazinona sustituido, en alguno de los átomos de carbono, con un grupo alquilo que a su vez presenta un derivado de ácido tiocarbámico (reivindicación independiente 1); y, por tanto, tampoco hacia un medicamento que comprende una molécula de fórmula (I), (II) o (III) (reivindicación independiente 8); el uso de dicha molécula para la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar trastornos derivados de la hiperactividad de la MAO-B, en particular, trastornos degenerativos del sistema nervioso central (reivindicación independiente 10); ni hacia un método para la síntesis de las moléculas de fórmula (I), (II) o (III) (reivindicación independiente 12).

En conclusión, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-13 reúne, respecto al estado de la técnica, los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.