



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 251 867**

⑫ Número de solicitud: 200401512

⑬ Int. Cl.:

**C07D 237/24** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 409/14** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/501** (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **21.06.2004**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **01.05.2006**

Fecha de la concesión: **25.05.2007**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **16.06.2007**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**16.06.2007**

⑲ Titular/es: **Laboratorios Almirall S.A.**  
**Ronda del General Mitre, 151**  
**08022 Barcelona, ES**

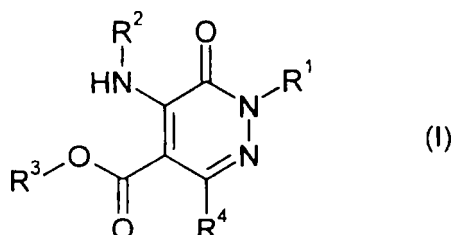
⑳ Inventor/es: **Aguilar Izquierdo, Nuria;**  
**Carrascal Riera, Marta;**  
**Dal Piaz, Vittorio;**  
**Gracia Ferrer, Jordi;**  
**Lumeras Amador, Wenceslao;**  
**Warrellow, Graham y**  
**Masdeu Margalef, María del Carmen**

㉑ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

㉒ Título: **Nuevos derivados de piridazin-3(2H)-ona.**

㉓ Resumen:

Nuevos derivados de piridazin-3(2H)-ona. La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridazin-3(2H)-ona de fórmula I terapéuticamente útiles, a procesos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Los valores de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> vienen indicados en la descripción. Estos compuestos son inhibidores potentes y selectivos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), y son por tanto útiles en el tratamiento, la prevención o la supresión de afecciones patológicas, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejorarse mediante la inhibición de PDE4.



ES 2 251 867 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

## DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de piridazin-3(2H)-ona.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridazin-3(2H)-ona terapéuticamente útiles, a procesos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos son inhibidores potentes y selectivos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), y son por tanto útiles en el tratamiento, la prevención o la supresión de afecciones patológicas, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejorarse mediante la inhibición de PDE4.

10 Las fosfodiesterasas (PDE) comprenden una superfamilia de enzimas responsables de la hidrólisis e inactivación de los segundos mensajeros monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Se han identificado once familias diferentes de PDE hasta la fecha (PDE1 a PDE11) que difieren en la preferencia de sustrato, la actividad catalítica, la sensibilidad ante activadores e inhibidores endógenos y los genes codificantes.

15 La familia de isoenzimas PDE4 exhibe una alta afinidad por AMP cíclico pero tiene una débil afinidad por GMP cíclico. Los niveles aumentados de AMP cíclico causados por la inhibición de PDE4 están asociados a la supresión de la activación celular en un amplio intervalo de células inflamatorias e inmunes, incluyendo linfocitos, macrófagos, basófilos, neutrófilos y eosinófilos. Además, la inhibición de PDE4 reduce la liberación de la citoquina factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Se describe la biología de PDE4 en diversas revisiones recientes, por ejemplo M. D. Houslay, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **2001**, 69, 249-315; J. E. Souness *et al. Immunopharmacol.* **2000** 47, 127-162; o M. Conti and S. L. Jin, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **1999**, 63, 1-38.

25 A la vista de estos efectos fisiológicos, se han dado a conocer recientemente inhibidores de PDE4 de diversas estructuras químicas para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias crónicas y agudas y de otras afecciones patológicas, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejora mediante la inhibición de PDE4. Véanse, por ejemplo, los documentos US 5449686, US 5710170, WO 98/45268, WO 99/06404, WO 01/57025, WO 01/57036, WO 01/46184, WO 97/05105, WO 96/40636, WO03/097613, US 5786354, US 5773467, US 5753666, US 5728712, US 5693659, US 5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 o H. J. Dyke and J. G. Montana, *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1999**, 8, 1301-1325.

30 Están en desarrollo activo unos pocos compuestos que tienen la capacidad de inhibir selectivamente la fosfodiesterasa 4. Son ejemplos de estos compuestos cipamfilina, arofilina, cilomilast, roflumilast, mesopram y pumafentrina.

35 La solicitud internacional WO 03097613(A1) describe derivados de piridazin-3(2H)-ona como inhibidores potentes y selectivos de PDE4. Los inventores han encontrado que los compuestos de fórmula (I) descritos con más detalle a continuación tienen propiedades particularmente ventajosas.

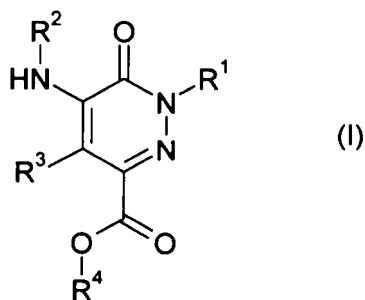
40 Es conocido que el desarrollo clínico en el hombre de inhibidores tempranos de PDE4 tales como rolipram se ha obstaculizado por la aparición de efectos secundarios tales como náusea y vómitos a niveles plasmáticos terapéuticos (Curr. Pharm. Des. 2002, 8,1255-96). Los compuestos descritos en la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de PDE4 que se hidrolizan de forma sistémica. Esta propiedad particular proporciona a los compuestos una alta actividad local y poca o ninguna acción sistémica, evitando o reduciendo el riesgo de efectos secundarios sistémicos indeseados, y los hace útiles para el tratamiento o la prevención de estas afecciones patológicas, enfermedades y trastornos, en particular asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

45 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en combinación con otros fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, pueden utilizarse en combinación con esteroides o agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina, bloqueantes de receptor de células T, agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos o antagonistas de los receptores M3 muscarínicos. En este caso, la administración de los compuestos permite una reducción de la dosificación de los otros fármacos, previniendo así la aparición de los efectos secundarios indeseados asociados tanto a esteroides como a inmunosupresores.

50 Como otros inhibidores de PDE4 (véanse las referencias anteriores), los compuestos de la invención pueden utilizarse también para bloquear los efectos ulcerogénicos inducidos por una variedad de agentes etiológicos, tales como fármacos antiinflamatorios (agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos), estrés, amoníaco, etanol y ácidos concentrados. Pueden utilizarse solos o en combinación con antiácidos y/o agentes antiseoretos en el tratamiento preventivo y/o curativo de patologías gastrointestinales como úlceras inducidas por fármaco, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con *H. Pylori*, esofagitis y enfermedad de reflujo gastroesofágico.

55 Pueden utilizarse también en el tratamiento de situaciones patológicas en las que el daño a las células o tejidos se produce mediante condiciones tales como anoxia o la producción de un exceso de radicales libres. Son ejemplos de dichos efectos beneficiosos la protección de tejido cardíaco después de oclusión arterial coronaria o la prolongación de la viabilidad de célula y tejido cuando se añaden los compuestos de la invención para conservar soluciones pretendidas para almacenamiento de órganos de trasplante o fluidos tales como sangre o esperma. Son también beneficiosos en la reparación de tejidos y la curación de heridas.

En consecuencia, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I):



en la que

R<sup>1</sup> representa:

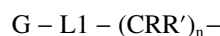
- un átomo de hidrógeno;
- un grupo alquilo, alqueno o alquino que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi, arilo, alquilo, alquilo, oxo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo o mono- o dialquilcarbamoilo;

R<sup>2</sup> representa un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo y alqueno que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxilo, alcoxi, arilo, alquilo, alquilo, oxo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo o mono- o dialquilcarbamoilo
- grupos fenilo, hidroxilo, hidroxycarbonilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, alcoxi, cicloalcoxi, nitro, ciano, arilo, alquilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamoilo, acilo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo, ureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilcarbamoilo en el que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, arilo, alquilo, alquilo, oxo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo

R<sup>4</sup> representa un grupo de fórmula:



en la que

n es un número entero de 0 a 3

R y R' se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior,

L1 es un grupo de unión seleccionado del grupo constituido por un enlace directo, un átomo de oxígeno, un grupo -CO-, -NR'', -O(CO)NR'', -O(CO)O-, -O-(CO)-, R''N-(CO)- y -O(R''O)(PO)O-, en el que R'' se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior,

G se selecciona de átomos de hidrógeno, grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituidos dichos grupos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo y alqueno, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y

• grupos hidroxilo, alcoxi, cicloalquiloxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamilo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo, ureido, *N'*-alquilureido, *N',N'*-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

y las sales o *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son objetivos adicionales de la presente invención proporcionar procesos para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades susceptibles de mejorarse mediante la inhibición de PDE4; y procedimientos de tratamiento de enfermedades susceptibles de mejora mediante la inhibición de PDE4, comprendiendo dichos procedimientos la administración de los compuestos de la invención a un sujeto necesitado de tratamiento.

Como se utiliza en la presente memoria, el término alquilo comprende radicales lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen 1 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente, 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquilo son radicales "alquilo inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *n*-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e isohexilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término alquenilo comprende radicales mono- o poliinsaturados lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen 1 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente, 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquenilo son radicales "alquenilo inferior" que tienen 2 a 8, preferiblemente 2 a 6, y más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono. En particular, se prefiere que los radicales alquenilo sean mono- o diinsaturados.

Los ejemplos incluyen radicales vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término alquinilo comprende radicales mono- o poliinsaturados lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen 1 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente, 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquinilo son radicales "alquinilo inferior" que tienen 2 a 8, preferiblemente 2 a 6, y más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono. En particular, se prefiere que los radicales alquinilo sean mono- o diinsaturados.

Los ejemplos incluyen radicales 1-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

Cuando se cita que los radicales alquilo, alquenilo o alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos, se quieren incluir radicales alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados como se definen anteriormente que pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

Uno de dichos grupos alquenilo opcionalmente sustituidos está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alquenilo están a su vez no sustituidos.

Uno de dichos grupos alquinilo opcionalmente sustituidos está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alquinilo están a su vez no sustituidos.

Uno de dichos grupos alquilo opcionalmente sustituido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alquilo están a su vez no sustituidos. Los grupos alquilo opcionalmente sustituidos preferidos están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 átomos de flúor.

Como se utiliza en la presente memoria, el término alquilenilo comprende restos alquilo divalentes que tienen típicamente de 1 a 6, por ejemplo de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluyen radicales metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.

Uno de dichos grupos alquilenilo sustituido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que

## ES 2 251 867 B1

pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

5 Cuando está presente un radical alquileo como sustituyente en otro radical, deberá considerarse como un solo sustituyente en lugar de un radical formado por dos sustituyentes.

10 Como se utiliza en la presente memoria, el término alcoxi (o alquiloxi) comprende radicales que contienen oxil lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales alcoxi más preferidos son radicales "alcoxi inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

15 Un grupo alcoxi está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alcoxi están a su vez no sustituidos.

Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi y 2-hidroxipropoxi.

20 Como se utiliza en la presente memoria, el término alquiltio comprende radicales que contienen radicales alquilo lineales o ramificados opcionalmente sustituidos de 1 a 10 átomos de carbono unidos a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio más preferidos son radicales "alquiltio inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

25 Un grupo alquiltio está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alquiltio están a su vez no sustituidos.

30 Los radicales alquiltio opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, *sec*-butiltio, *terc*-butiltio, trifluorometiltio, difluorometiltio, hidroximetiltio, 2-hidroxietiltio y 2-hidroxipropiltio.

35 Como se utiliza en la presente memoria, el término monoalquilamino comprende radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 10 átomos de carbono unido a un radical -NH-divalente. Son radicales monoalquilamino más preferidos los radicales "monoalquilamino inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

40 Un grupo monoalquilamino contiene típicamente un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo monoalquilamino están a su vez no sustituidos.

45 Los radicales monoalquilamino opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, *sec*-butilamino, *terc*-butilamino, trifluorometilamino, difluorometilamino, hidroximetilamino, 2-hidroxietilamino y 2-hidroxipropilamino.

50 Como se utiliza en la presente memoria, el término dialquilamino comprende radicales que contienen un átomo de nitrógeno trivalente con dos radicales alquilo lineales o ramificados opcionalmente sustituidos de 1 a 10 átomos de carbono unidos al mismo. Los radicales dialquilamino más preferidos son radicales "dialquilamino inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

55 Un grupo dialquilamino contiene típicamente dos grupos alquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo dialquilamino están a su vez no sustituidos.

60 Los radicales dialquilamino opcionalmente sustituidos preferidos incluyen dimetilamino, dietilamino, metil(etil)amino, di(n-propilamino), n-propil(metil)amino, n-propil(etil)amino, di(isopropil)amino, isopropil(metil)amino, isopropil(etil)amino, di(n-butil)amino, n-butil(metil)amino, n-butil(etil)amino, n-butil(isopropil)amino, di(*sec*-butil)amino, *sec*-butil(metil)amino, *sec*-butil(etil)amino, *sec*-butil(n-propil)amino, *sec*-butil(isopropil)amino, di(*terc*-butil)amino, *terc*-butil(metil)amino, *terc*-butil(etil)amino, *terc*-butil(n-propil)amino, *terc*-butil(isopropil)amino, trifluorometil(metil)amino, trifluorometil(etil)amino, trifluorometil(n-propil)amino, trifluorometil(isopropil)amino, trifluorometil(n-butil)amino, trifluorometil(*sec*-butil)amino, difluorometil(metil)amino, difluorometil(etil)amino, difluorometil(n-propil)amino, difluorometil(isopropil)amino, difluorometil(n-butil)amino, difluorometil(*sec*-butil)amino, difluorometil(*terc*-butil)amino, difluorometil(trifluorometil)amino, etil(hidroximetil)amino, hidroximetil(n-propil)amino, hidroximetil(isopropil)amino, n-butil(hidroximetil)amino, *sec*-butil(hidroximetil)amino, *terc*-butil(hidroximetil)amino, difluorometil(hidroximetil)amino, hidroximetil(trifluorometil)amino, hidroxietil(metil)ami-

no, etil(hidroxietyl)amino, hidroxietyl(n-propil)amino, hidroxietyl(isopropil)amino, n-butil(hidroxietyl)amino, *sec*-butil(hidroxietyl)amino, *terc*-butil(hidroxietyl)amino, difluorometil(hidroxietyl)amino, hidroxietyl(trifluorometil)amino, hidroxiopropil(metil)amino, etil(hidroxiopropil)amino, hidroxiopropil(n-propil)amino, hidroxiopropil(isopropil)amino, n-butil(hidroxiopropil)amino, *sec*-butil(hidroxiopropil)amino, *terc*-butil(hidroxiopropil)amino, difluorometil(hidroxiopropil)amino, hidroxiopropil(trifluorometil)amino.

Como se utiliza en la presente memoria, el término hidroxi alquilo comprende radicales alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxi.

Los ejemplos de dichos radicales incluyen hidroxi metilo, hidroxi etilo, hidroxi propilo, hidroxi butilo e hidroxi hexilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término alcoxicarbonilo comprende radicales lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 10 átomos de carbono unidas a un radical oxycarbonilo. Los radicales alcoxicarbonilo más preferidos son radicales "alcoxicarbonilo inferior", en los que el resto alquilo tiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo alcoxicarbonilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alcoxicarbonilo están a su vez no sustituidos.

Los radicales alcoxicarbonilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, *sec*-butoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, trifluorometoxycarbonilo, difluorometoxycarbonilo, hidroxi metoxycarbonilo, 2-hidroxi etoxycarbonilo y 2-hidroxi propoxycarbonilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término monoalquilcarbamoilo comprende radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 10 átomos de carbono y unido al nitrógeno de un radical -NHCO-. Los radicales monoalquilcarbamoilo más preferidos son radicales "monoalquilcarbamoilo inferior" en los que el resto alquilo tiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo monoalquilcarbamoilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo monoalquilcarbamoilo están a su vez no sustituidos.

Los radicales monoalquilcarbamoilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, n-propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, n-butilcarbamoilo, *sec*-butilcarbamoilo, *terc*-butilcarbamoilo, trifluorometilcarbamoilo, difluorometilcarbamoilo, hidroxi metilcarbamoilo, 2-hidroxi etilcarbamoilo y 2-hidroxi propilcarbamoilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término dialquilcarbamoilo comprende radicales que contienen un radical NCO- en el que el nitrógeno está unido a dos radicales alquilo lineales o ramificados opcionalmente sustituidos de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales dialquilcarbamoilo más preferidos son radicales "dialquilcarbamoilo inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

Un grupo dialquilcarbamoilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo dialquilcarbamoilo están a su vez no sustituidos.

Los radicales dialquilcarbamoilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, metil(etil)carbamoilo, di(n-propil)carbamoilo, n-propil(metil)carbamoilo, n-propil(etil)carbamoilo, di(isopropil)carbamoilo, isopropil(metil)carbamoilo, isopropil(etil)carbamoilo, di(n-butil)carbamoilo, n-butil(metil)carbamoilo, n-butil(etil)carbamoilo, n-butil(isopropil)carbamoilo, di(*sec*-butil)carbamoilo, *sec*-butil(metil)carbamoilo, *sec*-butil(etil)carbamoilo, *sec*-butil(n-propil)carbamoilo, *sec*-butil(isopropil)carbamoilo, di(*terc*-butil)carbamoilo, *terc*-butil(metil)carbamoilo, *terc*-butil(etil)carbamoilo, *terc*-butil(n-propil)carbamoilo, *terc*-butil(isopropil)carbamoilo, trifluorometil(metil)carbamoilo, trifluorometil(etil)carbamoilo, trifluorometil(n-propil)carbamoilo, trifluorometil(isopropil)carbamoilo, trifluorometil(n-butil)carbamoilo, trifluorometil(*sec*-butil)carbamoilo, difluorometil(metil)carbamoilo, difluorometil(etil)carbamoilo, difluorometil(n-propil)carbamoilo, difluorometil(isopropil)carbamoilo, difluorometil(n-butil)carbamoilo, difluorometil(*sec*-butil)carbamoilo, difluorometil(*terc*-butil)carbamoilo, difluorometil(trifluorometil)carbamoilo, hidroxi metil(metil)carbamoilo, etil(hidroxi metil)carbamoilo, hidroxi metil(n-propil)carbamoilo, hidroxi metil(isopropil)carbamoilo, n-butil(hidroxi metil)carbamoilo, *sec*-butil(hidroxi metil)carbamoilo, *terc*-butil(hidroxi metil)carbamoilo, difluorometil(hidroxi metil)carbamoilo, etil(hidroxi etil)carbamoilo, hidroxi etil(n-propil)carbamoilo, hidroxi etil(isopropil)carbamoilo, n-butil(hidroxi etil)carbamoilo, *sec*-butil(hidroxi etil)carbamoilo, *terc*-butil(hidroxi etil)carbamoilo, difluorometil(hidroxi etil)carba-

moilo, hidroxietil(trifluorometil)carbamoilo, hidroxipropil(metil)carbamoilo, etil(hidroxipropil)carbamoilo, hidroxipropil(n-propil)carbamoilo, hidroxipropil(isopropil)carbamoilo, n-butil(hidroxipropil)carbamoilo, *sec*-butil(hidroxipropil)carbamoilo, *terc*-butil(hidroxipropil)carbamoilo, difluorometil(hidroxipropil)carbamoilo, hidroxipropil(trifluorometil)carbamoilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término alquilsulfinilo comprende radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 10 átomos de carbono unido a un radical -SO- divalente. Los radicales alquilsulfinilo más preferidos son radicales “alquilsulfinilo inferior” que tienen 1 a 8, preferiblemente a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo alquilsulfinilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alquilsulfinilo están a su vez no sustituidos.

Los radicales alquilsulfinilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, n-propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, n-butilsulfinilo, *sec*-butilsulfinilo, *terc*-butilsulfinilo, trifluorometilsulfinilo, difluorometilsulfinilo, hidroximetilsulfinilo, 2-hidroxietilsulfinilo y 2-hidroxipropilsulfinilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término alquilsulfonilo comprende radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 10 átomos de carbono unido a un radical -SO<sub>2</sub>- divalente. Los radicales alquilsulfonilo más preferidos son radicales “alquilsulfonilo inferior” que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo alquilsulfonilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo monoalquilaminosulfonilo están a su vez no sustituidos.

Como se utiliza en la presente memoria, el término monoalquilaminosulfonilo comprende radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 10 átomos de carbono y unido al nitrógeno de un radical -NHSO<sub>2</sub>-. Los radicales monoalquilaminosulfonilo más preferidos son radicales “monoalquilaminosulfonilo inferior” que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo monoalquilaminosulfonilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo monoalquilaminosulfonilo están a su vez no sustituidos.

Los radicales monoalquilaminosulfonilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, n-propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, n-butilaminosulfonilo, *sec*-butilaminosulfonilo, *terc*-butilaminosulfonilo, trifluorometilaminosulfonilo, difluorometilaminosulfonilo, hidroximetilaminosulfonilo, 2-hidroxietilaminosulfonilo y 2-hidroxipropilaminosulfonilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término dialquilaminosulfonilo comprende un radical NSO<sub>2</sub> en el que el nitrógeno está unido a dos radicales alquilo lineales o ramificados opcionalmente sustituidos de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales dialquilaminosulfonilo más preferidos son radicales “dialquilaminosulfonilo inferior” que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

Un grupo dialquilaminosulfonilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un dialquilaminosulfonilo están a su vez no sustituidos.

Los radicales dialquilaminosulfonilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen dimetilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo, metil(etil)aminosulfonilo, di(n-propil)aminosulfonilo, n-propil(metil)aminosulfonilo, n-propil(etil)aminosulfonilo, di(isopropil)aminosulfonilo, isopropil(metil)aminosulfonilo, isopropil(etil)aminosulfonilo, di(n-butil)aminosulfonilo, n-butil(metil)aminosulfonilo, n-butil(etil)aminosulfonilo, n-butil(isopropil)aminosulfonilo, di(*sec*-butil)aminosulfonilo, *sec*-butil(metil)aminosulfonilo, *sec*-butil(etil)aminosulfonilo, *sec*-butil(n-propil)aminosulfonilo, *sec*-butil(isopropil)aminosulfonilo, di(*terc*-butil)aminosulfonilo, *terc*-butil(metil)aminosulfonilo, *terc*-butil(etil)aminosulfonilo, *terc*-butil(n-propil)aminosulfonilo, *terc*-butil(isopropil)aminosulfonilo, trifluorometil(metil)-aminosulfonilo, trifluorometil(etil)aminosulfonilo, trifluorometil(n-propil)aminosulfonilo, trifluorometil(isopropil)aminosulfonilo, trifluorometil(n-butil)aminosulfonilo, trifluorometil(*sec*-butil)aminosulfonilo, difluorometil(metil)aminosulfonilo, difluorometil(etil)aminosulfonilo, difluorometil(n-propil)aminosulfonilo, difluorometil(isopropil)aminosulfonilo, difluorometil(n-butil)aminosulfonilo, difluorometil(*sec*-butil)aminosulfonilo, difluorometil(*terc*-butil)aminosulfonilo, difluorometil(trifluorometil)aminosulfonilo, hidroximetil(metil)aminosulfonilo, etil(hidroximetil)aminosulfonilo, hidroximetil(n-propil)aminosulfonilo, hidroximetil(isopropil)aminosulfonilo, n-butil(hidroximetil)aminosulfonilo, *sec*-

- butil(hidroximetil)aminosulfonilo, *terc*-butil(hidroximetil)aminosulfonilo, difluorometil(hidroximetil)aminosulfonilo, hidroximetil(trifluorometil)aminosulfonilo, hidroxietil(metil)aminosulfonilo, etil(hidroxietil)aminosulfonilo, hidroxietil(n-propil)aminosulfonilo, hidroxietil(isopropil)aminosulfonilo, n-butil(hidroxietil)aminosulfonilo, *sec*-butil(hidroxietil)aminosulfonilo, *terc*-butil(hidroxietil)aminosulfonilo, difluorometil(hidroxietil)aminosulfonilo, hidroxietil(trifluorometil)aminosulfonilo, hidroxipropil(metil)aminosulfonilo, etil(hidroxipropil)aminosulfonilo, hidroxipropil(n-propil)aminosulfonilo, hidroxipropil(isopropil)aminosulfonilo, n-butil(hidroxipropil)aminosulfonilo, *sec*-butil(hidroxipropil)aminosulfonilo, *terc*-butil(hidroxipropil)aminosulfonilo, difluorometil(hidroxipropil)aminosulfonilo e hidroxipropil(trifluorometil)aminosulfonilo.
- Como se utiliza en la presente memoria, el término alquilsulfamoilo comprende radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 10 átomos de carbono y unido al nitrógeno de un radical -NSO<sub>2</sub>-. Los radicales alquilsulfamoilo más preferidos son radicales “alquilsulfamoilo inferior” que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.
- Un grupo alquilsulfamoilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupo alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alquilsulfamoilo están a su vez no sustituidos.
- Los radicales alquilsulfamoilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, n-propilsulfamoilo, isopropilsulfamoilo, n-butilsulfamoilo, *sec*-butilsulfamoilo, *terc*-butilsulfamoilo, trifluorometilsulfamoilo, difluorometilsulfamoilo, hidroximetilsulfamoilo, 2-hidroxietilsulfamoilo y 2-hidroxipropilsulfamoilo.
- Como se utiliza en la presente memoria, el término alquilsulfamido comprende radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 10 átomos de carbono y unido a uno de los átomos de nitrógeno de un radical -NHSO<sub>2</sub>NH-. Los radicales alquilsulfamido más preferidos son radicales “alquilsulfamido inferior” que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.
- Un grupo alquilsulfamido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alquilsulfamido están a su vez no sustituidos.
- Los radicales alquilsulfamido opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilsulfamido, etilsulfamido, n-propilsulfamido, isopropilsulfamido, n-butilsulfamido, *sec*-butilsulfamido, *terc*-butilsulfamido, trifluorometilsulfamido, difluorometilsulfamido, hidroximetilsulfamido, 2-hidroxietilsulfamido y 2-hidroxisulfamido.
- Como se utiliza en la presente memoria, el término *N'*-alquilureido comprende radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 10 átomos de carbono unido al nitrógeno terminal de un radical -NHCONH-. Los radicales *N'*-alquilureido más preferidos son radicales “*N'*-alquilureido inferior” en los que el resto alquilo tiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.
- Un grupo *N'*-alquilureido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo *N'*-alquilureido están a su vez no sustituidos.
- Los radicales *N'*-alquilureido opcionalmente sustituidos preferidos incluyen *N'*-metilureido, *N'*-etilureido, *N'*-n-propilureido, *N'*-isopropilureido, *N'*-n-butilureido, *N'*-*sec*-butilureido, *N'*-*terc*-butilureido, *N'*-trifluorometilureido, *N'*-difluorometilureido, *N'*-hidroximetilureido, *N'*-2-hidroxietilureido y *N'*-2-hidroxipropilureido.
- Como se utiliza en la presente memoria, el término *N',N'*-dialquilureido comprende un radical -NHCON en el que el nitrógeno terminal está unido a dos radicales alquilo lineales o ramificados opcionalmente sustituidos de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales *N',N'*-dialquilureido más preferidos son radicales “*N',N'*-dialquilureido inferior” que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.
- Un grupo *N',N'*-dialquilureido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo *N',N'*-dialquilureido están a su vez no sustituidos.
- Los radicales *N',N'*-dialquilureido opcionalmente sustituidos preferidos incluyen *N',N'*-dimetilureido, *N',N'*-dietilureido, *N'*-metil, *N'*-etilureido, *N',N'*-di(n-propil)ureido, *N'*-n-propil, *N'*-metilureido, *N'*-n-propil, *N'*-etilureido, *N',N'*-di(isopropil)ureido, *N'*-isopropil, *N'*-metilureido, *N'*-isopropil, *N'*-etilureido, *N',N'*-di(n-butil)ureido, *N'*-n-butil, *N'*-metilureido, *N'*-n-butil, *N'*-etilureido, *N'*-n-butil, *N'*-(isopropil)ureido, *N',N'*-di(*sec*-butil)ureido, *N'*-*sec*-butil, *N'*-metilureido, *N'-sec*-butil, *N'*-etilureido, *N'-sec*-butil, *N'*-(isopropil)ureido, *N',N'*-di(*terc*-butil)ureido, *N'-terc*-butil, *N'*-metilureido, *N'-terc*-butil, *N'*-etilureido, *N'-terc*-butil, *N'*-(n-propil)ureido, *N'-terc*-butil, *N'*-(isopropil)ureido, *N'*-trifluorometil, *N'*-metilureido, *N'*-trifluorometil, *N'*-etilureido, *N'*-trifluorometil, *N'*-



(*n*-propil)ureido, *N'*-trifluorometil,*N'*-(isopropil)ureido, *N'*-trifluorometil,*N'*-(*n*-butil)ureido, *N'*-trifluorometil,*N'*-(*sec*-butil)ureido, *N'*-difluorometil,*N'*-metilureido, *N'*-difluorometil,*N'*-etilureido, *N'*-difluorometil,*N'*-(*n*-propil)ureido, *N'*-difluorometil,*N'*-(isopropil)ureido, *N'*-difluorometil,*N'*-(*n*-butil)ureido, *N'*-difluorometil,*N'*-(*sec*-butil)ureido, *N'*-difluorometil,*N'*-(*terc*-butil)ureido, *N'*-difluorometil,*N'*-trifluorometilureido, *N'*-hidroximetil,*N'*-metilureido, *N'*-etil,*N'*-hidroximetilureido, *N'*-hidroximetil,*N'*-(*n*-propil)ureido, *N'*-hidroximetil,*N'*-(isopropil)ureido, *N'*-*n*-butil,*N'*-hidroximetilureido, *N'*-*sec*-butil,*N'*-hidroximetilureido, *N'*-*terc*-butil,*N'*-hidroximetilureido, *N'*-difluorometil,*N'*-hidroximetilureido, *N'*-hidroximetil,*N'*-trifluorometilureido, *N'*-hidroxietil,*N'*-metilureido, *N'*-etil,*N'*-hidroxietilureido, *N'*-hidroxietil,*N'*-(*n*-propil)ureido, *N'*-hidroxietil,*N'*-(isopropil)ureido, *N'*-(*n*-butil), *N'*-hidroxietilureido, *N'*-(*sec*-butil), *N'*-hidroxietilureido, *N'*-(*terc*-butil), *N'*-hidroxietilureido, *N'*-difluorometil, *N'*-hidroxietilureido, *N'*-hidroxietil,*N'*-trifluorometilureido, *N'*-hidroxipropil,*N'*-metilureido, *N'*-etil,*N'*-hidroxipropilureido, *N'*-hidroxipropil,*N'*-(*n*-propil)ureido, *N'*-hidroxipropil,*N'*-(isopropil)ureido, *N'*-(*n*-butil),*N'*-hidroxipropilureido, *N'*-(*sec*-butil),*N'*-hidroxipropilureido, *N'*-(*terc*-butil),*N'*-hidroxipropilureido, *N'*-difluorometil,*N'*-hidroxipropilureido y *N'*-hidroxipropil,*N'*-trifluorometilureido.

Como se utiliza en la presente memoria, el término acilo comprende radicales lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen 2 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente, 2 a 12 átomos de carbono, unidos a un radical carbonilo. Más preferiblemente, los radicales acilo son radicales "acilo inferior" de fórmula -COR, en la que R es un grupo hidrocarburo, preferiblemente un grupo alquilo, que tiene 2 a 8, preferiblemente 2 a 6, y más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono.

Un grupo acilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo acilo están a su vez no sustituidos.

Los radicales acilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, isovalerilo, pivaloilo, valerilo, laurilo, miristilo, estearilo y palmitilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término radical arilo comprende típicamente un radical arilo monocíclico o policíclico C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> tal como fenilo, naftilo, antrano y fenantrilo. Se prefiere fenilo.

Uno de dichos radicales arilo opcionalmente sustituidos está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil, grupo alcóxicarbonilo en los que el resto alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxycarbonilo, grupos carbamoilo, grupos nitro, grupos ciano, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y grupos hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Cuando un radical arilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. A menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes en un grupo arilo están típicamente a su vez no sustituidos.

Como se utiliza en la presente memoria, el término radical heteroarilo comprende típicamente un sistema de anillo de 5 a 14 miembros, preferiblemente un sistema de anillo de 5 a 10 miembros, que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo sencillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo.

Uno de dichos radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alcóxicarbonilo en los que el resto alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos nitro, grupos hidroxil, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Cuando un radical heteroarilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. A menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes en un radical heteroarilo típicamente están a su vez no sustituidos.

Los ejemplos incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, benzofuranilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizininilo, cinolinilo, triazolilo, indolizininilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo, tiantrenilo, pirazolilo, 2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo y los diversos radicales de pirrolopiridilo.

Se prefieren oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoxazolilo, naftiridinilo, benzofuranilo, pirazinilo, pirimidinilo y los diversos radicales de pirrolopiridilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término cicloalquilo comprende radicales carbocíclicos saturados y, a menos que se especifique otra cosa, un radical cicloalquilo tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono.

Un radical cicloalquilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando un radical cicloalquilo porta

## ES 2 251 867 B1

2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Típicamente, los sustituyentes en un grupo cicloalquilo están a su vez no sustituidos. Los radicales cicloalquilo de la presente invención comprenden también anillos de carbono C<sub>3-7</sub> monocíclicos condensados con un anillo fenilo.

5 Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, tetrahidrobenzanuleno, tetrahydronaftilo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno e indanilo. Son preferiblemente ciclopropilo, ciclopentilo, indanilo y ciclohexilo.

10 Como se utiliza en la presente memoria, el término cicloalquenilo comprende radicales carbocíclicos parcialmente insaturados y, a menos que se especifique otra cosa, un radical cicloalquenilo tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono.

15 Un radical cicloalquenilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando un radical cicloalquenilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Típicamente, los sustituyentes en un grupo cicloalquenilo están a su vez no sustituidos.

20 Los ejemplos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Se prefieren ciclopentenilo y ciclohexenilo.

25 Como se utiliza en la presente memoria, el término radical heterocíclico comprende típicamente un sistema de anillo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> saturado o no saturado no aromático, tal como un radical de 5, 6 ó 7 miembros en el que uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 de los átomos de carbono, preferiblemente 1 ó 2 de los átomos de carbono, están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Se prefieren los radicales heterocíclicos saturados. Un radical heterocíclico puede ser un anillo individual o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo. Cuando un radical heterocíclico porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

30 Uno de dichos radicales heterocíclicos opcionalmente sustituidos está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un radical heterocíclico están a su vez no sustituidos.

35 Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tio-morfolinilo, pirrolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, cromanilo, isocromanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxiranilo, azaridinilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 2-benzofuran-1(3*H*)-ona, 1,3-dioxol-2-ona y 3-azatetrahidrofurano.

40 Cuando un radical heterocíclico porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

45 Como se utiliza en la presente memoria, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, estando reemplazados los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos no sustituidos por átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente. Los sustituyentes están típicamente a su vez no sustituidos.

50 Típicamente, cuando un radical cíclico forma puente con un radical alquileo o alquilendioxi, el radical alquileo formador de puente está unido al anillo en átomos no adyacentes.

55 Como se utiliza en la presente memoria, el término halógeno comprende átomos de cloro, flúor, bromo y yodo. Un átomo de halógeno es típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferiblemente cloro o flúor. El término halo cuando se utiliza como prefijo tiene el mismo significado.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo acilamino es típicamente uno de dichos grupos acilo unido a un grupo amino.

60 Como se utiliza en la presente memoria, un grupo alquilendioxi es típicamente -O-R-O-, en el que R es uno de dichos grupos alquileo.

65 Como se utiliza en la presente memoria, un grupo alcoxicarbonilo es típicamente uno de dichos grupos alcoxi unidos a uno de dichos grupos carbonilo.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo aciloxi es típicamente uno de dichos grupos acilo unido a un átomo de oxígeno.

## ES 2 251 867 B1

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo cicloalcoxi es típicamente uno de dichos grupos cicloalquilo unido a un átomo de oxígeno.

Los compuestos que contienen uno o más centros quirales pueden utilizarse en forma enantiomérica o diastereoisoméricamente pura, o en forma de una mezcla de isómeros.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión sal farmacéuticamente aceptable comprende sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, o *p*-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo sodio o potasio) y metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

Como se utiliza en la presente memoria, se forma un *N*-óxido a partir de aminas básicas terciarias o iminas presentes en la molécula utilizando un agente oxidante conveniente.

Según una realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I),  $R^1$  se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior que están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi, alquiltio, hidroxicarbonilo y alcóxicarbonilo.

Según otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I),  $R^2$  es un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquiltendioxo, alcóxicarbonilo, ariloxi, acilo, aciloxi, alquiltio, ariltio, amino, nitro, ciano, mono- o dialquilamino, acilamino, carbamoilo o mono- o dialquilcarbamoilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi.

Según otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I),  $R^2$  es un grupo heteroarilo que contiene N. Se prefiere que  $R^2$  esté opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo inferior.

Según aún otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I)  $R^4$  representa:



en la que

$n$  es un número entero de 1 a 3

$R$  y  $R'$  se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior,

$L1$  es un grupo de unión seleccionado del grupo constituido por un enlace directo, un átomo de oxígeno, grupos  $-O(CO)-$  y  $-O(CO)O-$ ;

$G$  se selecciona de grupos alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituidos estos grupos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo y alquénilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y
- grupos hidroxilo, alcoxi y cicloalquilo.

Según aún otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I)  $R^4$  representa:



en la que

$n$  es un número entero de 1 a 2

$R$  y  $R'$  se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos metilo

$L1$  es un enlace directo; y

## ES 2 251 867 B1

G se selecciona de grupos alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituidos dichos grupos con uno o más átomos de halógeno.

Según otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo.

Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo,

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo,

4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo,

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo,

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de bencilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo,

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-metilbutilo,

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-metoxietilo,

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de ciclopropilmetilo,

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo,

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-feniletilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de bencilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de ciclohexilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de *terc*-butilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de ciclobutilo,

4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de ciclohexilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-metil-2-feniletilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-feniletilo,

4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de *terc*-butilo,

4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-feniletilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de *sec*-butilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-metoxi-1-metil-2-oxoetilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de bencilo,

1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo,

1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo,

1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de piridin-2-ilmetilo,

## ES 2 251 867 B1

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo,  
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo,  
5 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo,  
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-tienilmetilo,  
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-tienilmetilo,  
10 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-metoxibencilo,  
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-metoxibencilo,  
15 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-clorobencilo,  
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-feniletilo,  
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-feniletilo,  
20 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-piridin-4-iletilo,  
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-piridin-4-iletilo,  
25 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-piridin-4-iletilo,  
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo,  
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo,  
30 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son de notable interés:

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de bencilo,  
1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de piridin-2-ilmetilo,  
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo,  
40 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-tienilmetilo,  
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-metoxibencilo,  
45 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-clorobencilo,  
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-feniletilo,  
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo,  
50 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo,  
4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de bencilo,  
55 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo,  
4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de bencilo,  
4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de ciclobutilo,  
60 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-metil-2-feniletilo,  
4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-feniletilo,  
65 4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-feniletilo,  
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según otra realización, la presente invención engloba composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de fórmula (I), como se describen anteriormente, mezclados con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En aún otra realización, la presente invención engloba un producto de combinación que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), como se describe anteriormente, y (ii) otro compuesto seleccionado de (a) esteroides, (b) agentes inmunosupresores, (c) bloqueantes de receptor de células T (d) fármacos antiinflamatorios, (e) agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos y (f) antagonistas de los receptores M3 muscarínicos; para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

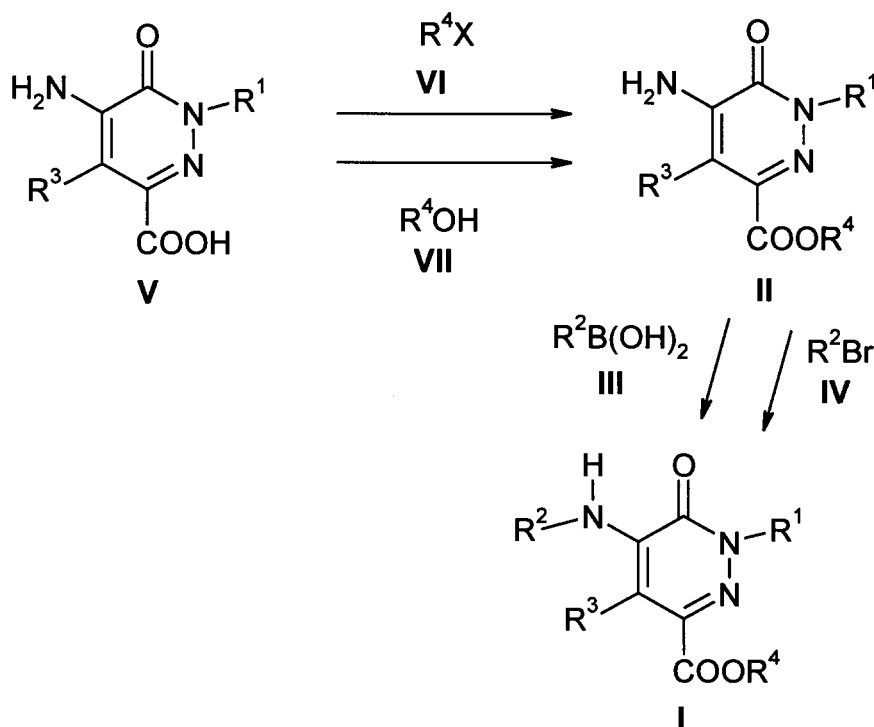
Según aún otra realización de la presente invención, está dirigida al uso de un compuesto de fórmula (I), como se describe anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 4. Es una realización preferida utilizar el compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

Según aún otra realización, la presente invención engloba un procedimiento para tratar un sujeto aquejado de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 4, comprendiendo dicho procedimiento administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se describe anteriormente. En una realización preferida, el procedimiento se utiliza para tratar un sujeto aquejado por una afección patológica o enfermedad que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante uno de los procesos siguientes.

Los compuestos (I) pueden obtenerse como se muestra en el esquema 1.

Esquema 1



Los derivados de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona de fórmula (V), en la que  $R^1$  y  $R^3$  son como se definen anteriormente, se hacen reaccionar con un agente alquilante de fórmula (VI), en la que  $R^4$  es como se define anteriormente y X es un grupo saliente tal como un átomo de cloro o bromo, en un disolvente aprótico en presencia de una base mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, D. A. White. *Synthetic Communications*, 1977, 7(8), 559-568, proporcionando compuestos de fórmula (II), en la que  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen anteriormente.

Como alternativa, los derivados de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona de fórmula (V), en la que  $R^1$  y  $R^3$  son como se definen anteriormente, se condensan con un alcohol de fórmula (VII), en la que  $R^4$  es como se describe anteriormente,

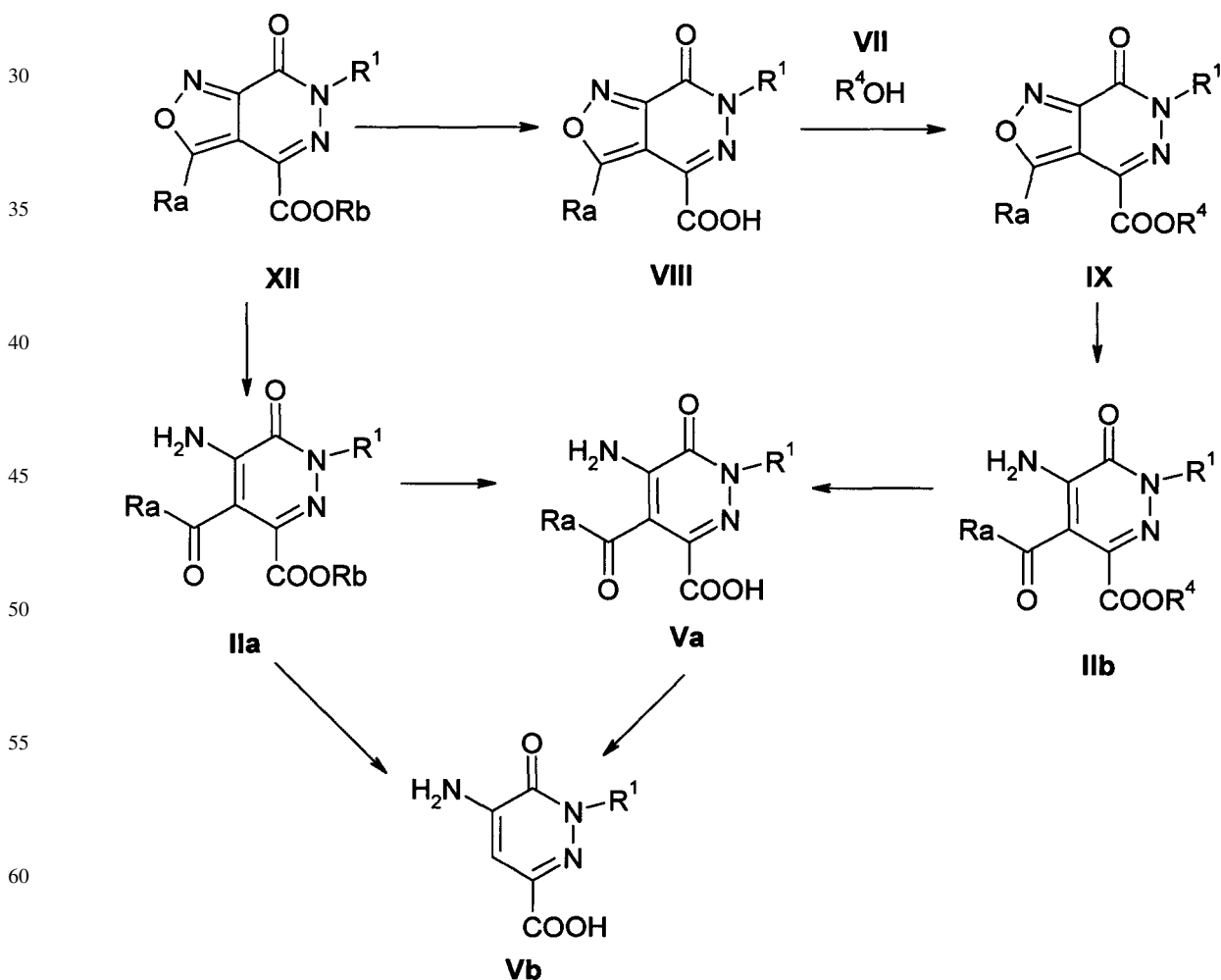
en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, O. Mitsunobu. *Synthesis*, **1981**, 1, 1-28, proporcionando compuestos de fórmula (II), en la que  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen anteriormente.

La condensación de derivados de 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona (II), en los que  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen anteriormente en la presente memoria, con un ácido bórico de fórmula (III), en la que  $R^2$  es como se define anteriormente, proporciona compuestos (I), en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen anteriormente. La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre tal como acetato cúprico y una base orgánica, preferiblemente una base amina tal como trietilamina, en un disolvente inerte tal como dioxano, cloruro de metileno o tetrahidrofurano, a una temperatura de  $-20^\circ\text{C}$  al punto de ebullición del disolvente.

Como alternativa, la condensación de 4-aminopiridazin-3(2*H*)-onas (II) con un bromuro de heteroarilo de fórmula (IV), en la que  $R^2$  es como se define anteriormente, proporciona los compuestos (I), en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen anteriormente. La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre tal como yoduro cuproso y una base inorgánica tal como fosfato de potasio, carbonato de potasio o carbonato de sodio, y puede realizarse también en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base diamina tal como *N,N'*-dimetiletilendiamina en un disolvente inerte tal como tolueno, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura de  $-20^\circ\text{C}$  al punto de ebullición del disolvente. Puede realizarse también sin disolvente.

Las piridazin-3(2*H*)-onas de fórmula (V), en particular aquellas de fórmula (Va) en la que  $R^3$  es un grupo  $\text{Ra-CO-}$  siendo Ra un grupo alquilcarbonilo en el que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo, carbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo y aquellas de fórmula (Vb) en la que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, pueden obtenerse como se muestra en el esquema 2.

Esquema 2



Las isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (XII), en la que  $R^1$  y Ra son como se define anteriormente y Rb es un resto alquilo de cadena corta, se hidrogenan proporcionando derivados de 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona (IIa), en los que  $R^1$ , Ra y Rb son como se definen anteriormente. La hidrogenación puede realizarse utilizando por ejemplo

hidrógeno en presencia de un catalizador mediante procedimientos conocidos en la técnica *per se*, por ejemplo V. Dal Piaz *et al. Heterocycles*, **1991**, 32, 1173.

Como alternativa, las isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (XII), en la que R<sup>1</sup>, Ra y Rb son como se definen anteriormente, se hidrolizan con hidróxido de sodio o potasio y el producto resultante se neutraliza adicionalmente con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o sulfúrico, proporcionando los correspondientes derivados de ácido carboxílico de fórmula (VIII), en la que R<sup>1</sup> y Ra son como se definen anteriormente. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano o una mezcla acuosa de uno de los disolventes anteriormente citados a su punto de ebullición.

Los derivados de isoxazol de fórmula (VIII), en la que R<sup>1</sup> y Ra son como se definen anteriormente, se condensan con un alcohol de fórmula (VII), en la que R<sup>4</sup> es como se define anteriormente, según el procedimiento descrito anteriormente (O. Mitsunobu. *Synthesis*, **1981**, 1, 1-28), proporcionando compuestos de fórmula (IX), en la que R<sup>1</sup>, Ra y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente.

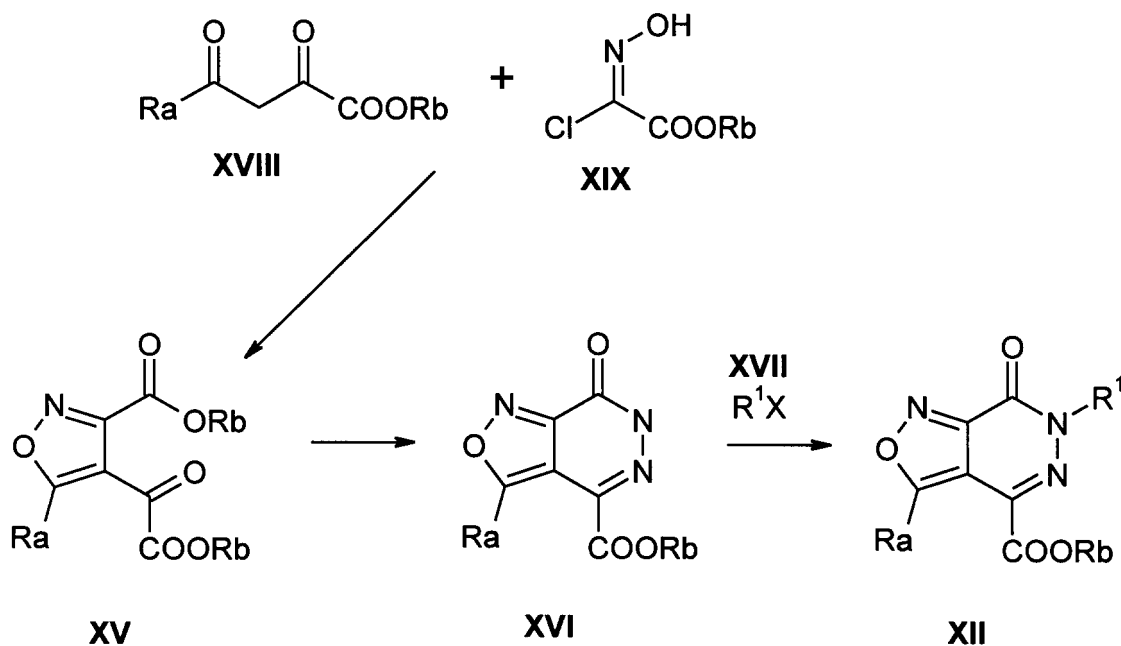
Las isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (IX), en la que R<sup>1</sup>, Ra y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente, se hidrogenan proporcionando derivados de 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona (IIb), en los que R<sup>1</sup>, Ra y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente. La hidrogenación puede realizarse utilizando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, V. Dal Piaz *et al. Heterocycles*, **1991**, 32, 1173.

La hidrólisis de derivados de 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona (IIb), en los que R<sup>1</sup>, Ra y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente, con hidróxido de sodio o potasio y neutralización adicional con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o sulfúrico proporciona los derivados de ácido carboxílico correspondientes de fórmula (Va), en la que R<sup>1</sup> y Ra son como se definen anteriormente. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano o una mezcla acuosa de uno de los disolventes anteriormente citados a su punto de ebullición. Puede seguirse el mismo procedimiento para hidrolizar los compuestos de fórmula (IIa).

El tratamiento de derivados de 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona (IIa), en los que R<sup>1</sup>, Ra y Rb son como se definen anteriormente, o derivados de ácido carboxílico (Va), en los que R<sup>1</sup> y Ra son como se definen anteriormente, con ácido bromhídrico a reflujo proporciona compuestos (Vb), en los que R<sup>1</sup> es como se define anteriormente.

Las isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (XII) pueden obtenerse como se muestra en el esquema 3.

Esquema 3



La reacción de un derivado de 2,4-dioxoéster de fórmula general (XVIII), en la que Ra y Rb son como se definen anteriormente, y un derivado de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de fórmula (XIX), en la que Rb es como se define anteriormente, siguiendo procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, G. Renzi *et al., Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95, 1478, proporciona derivados de isoxazol de fórmula (XV), en la que Ra y Rb son como se definen anteriormente.



Los derivados de isoxazol de fórmula (XV), en la que Ra y Rb son como se definen anteriormente, se condensan con hidrazina mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, G. Renzi *et al.*, *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95, 1478, proporcionando isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (XVI), en la que Ra y Rb son como se definen anteriormente. La reacción posterior con un agente alquilante de fórmula (XVII), en la que R<sup>1</sup> es como se define anteriormente y X es un grupo saliente tal como un átomo de cloro o bromo o un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato o bencenosulfonato, mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, V. Dal Piaz *et al.* *Drug Des. Discovery* **1996**, 14, 53; o la condensación con un alcohol de fórmula (XVII), en la que R<sup>1</sup> es como se describe anteriormente y X es un grupo hidroxilo, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, O. Mitsunobu *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 679; proporciona isoxazolo [3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (XII), en la que R<sup>1</sup>, Ra y Rb son como se definen anteriormente.

Cuando los grupos definidos R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> son susceptibles de reacción química en las condiciones de los procesos descritos anteriormente o son incompatibles con dichos procesos, pueden utilizarse grupos protectores convencionales según la práctica estándar, por ejemplo véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley & Sons (1999). Puede ser que la desprotección forme la última etapa de la síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmulas (III), (IV), (VI), (VII), (XVII), (XVIII) y (XIX) son compuestos conocidos o pueden prepararse mediante analogía con procedimientos conocidos.

### Actividad farmacológica

#### Procedimiento de ensayo de PDE4

Los compuestos a ensayar se resuspendieron en DMSO a una concentración madre de 1 mM. Los compuestos se ensayaron a diferentes concentraciones variables de 10 µM a 10 pM para calcular la CI<sub>50</sub>. Se realizaron estas diluciones en placas de 96 pocillos. En algunos casos, las placas que contenían compuestos diluidos se congelaron antes de ensayarse. En estos casos, las placas se descongelaron a temperatura ambiente y se agitaron durante 15 minutos.

Se vertieron 10 µl de los compuestos diluidos en una placa de ensayo de "baja unión". Se añadieron 80 µl de mezcla de reacción que contenía Tris 50 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, y [3H]-AMPc 15 nM a cada pocillo. La reacción se inició añadiendo 10 µl de una solución que contenía PDE4. La placa se incubó después con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la incubación, la reacción se detuvo con 50 µl de perlas SPA, y la reacción se dejó incubar durante otros 20 minutos a temperatura ambiente antes de medir la radiactividad utilizando instrumentación estándar.

Se preparó la mezcla de reacción añadiendo 90 ml de H<sub>2</sub>O a 10 ml de tampón de ensayo 10X (Tris 500 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 83 mM, EGTA 17 mM), y 40 µl de [3H]-AMPc 1 µCi/µl. Se preparó la solución de perlas SPA añadiendo 500 mg a 28 ml de H<sub>2</sub>O para una concentración final de 20 mg/ml de perlas y sulfato de cinc 18 mM.

Los resultados se muestra en la Tabla 1.

Nº	HPDE4B o CI <sub>50</sub> PDE4 (nM)
1	52
5	110
7	10
10	19
11	1,6
13	2,9
14	2,4
19	9,8
23	14
26	5,1
27	16

(Continuación)

Nº	HPDE4B o CI <sub>50</sub> PDE4 (nM)
33	1,9
36	44
38	13
39	1,5
41	69

Puede observarse de la Tabla 1 que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Los derivados de piridazin-3(2H)-ona preferidos de la invención poseen un valor de CI<sub>50</sub> para la inhibición de PDE4 (determinado como se define anteriormente) de menos de 100 nM, preferiblemente de menos de 50 nM, y lo más preferiblemente de menos de 30 nM. Los compuestos son también capaces de bloquear la producción de algunas citoquinas proinflamatorias tales como, por ejemplo, TNF $\alpha$ .

Por tanto, pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias e inmunológicas, así como aquellas enfermedades o afecciones en las que el bloqueo de las citoquinas proinflamatorias o la inhibición selectiva de PDE4 podría ser beneficiosa. Estos estados patológicos incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, trastornos de la formación ósea, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, oftalmopatía de Graves, miastenia grave, diabetes insípida, rechazo de injerto, trastornos gastrointestinales tales como enfermedad del intestino irritable, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, shock séptico, síndrome de las dificultades respiratorias en el adulto y enfermedades cutáneas tales como dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatomiositis aguda y psoriasis. Pueden utilizarse también como mejoradores de la función cerebrovascular así como en el tratamiento de otras enfermedades del SNC tales como demencia, enfermedad de Alzheimer, depresión y como agentes nootrópicos.

#### Ensayo de estabilidad plasmática

Para los ensayos de estabilidad plasmática, se añaden los compuestos en soluciones de acetonitrilo o dimetilsulfóxido por duplicado a 1 ml de plasma precalentado a 37°C a una concentración final de 1  $\mu$ g/ml (menos de 1% de disolvente orgánico añadido). Justo después de la adición y mezclado de los compuestos (t = 0 h), se recogen muestras de 100  $\mu$ l y se transfieren a tubos que contienen 300  $\mu$ l de ácido trifluoroacético al 0,5% en acetonitrilo en un baño de hielo para detener la reacción. Las muestras se mantienen en un baño de agua a 37°C durante el ensayo. A diferentes intervalos de tiempo (concretamente, t = 0,5, 1, 3 y 24 h) se recogen muestras y se detiene la reacción como se describió anteriormente. Las alícuotas se centrifugan a 4.000 rpm durante 10 minutos. Se diluyen 100  $\mu$ l de sobrenadante con 100  $\mu$ l de agua Milli-Q y se inyectan 5  $\mu$ l en un sistema HPLC/EM. Se controlan tanto el compuesto original como los posibles subproductos. La estabilidad se calcula comparando la respuesta del compuesto obtenida a un tiempo dado con la respuesta a tiempo = 0 h.

Los compuestos de la presente invención muestran una corta semivida plasmática, que es preferiblemente menor de 5 horas, más preferiblemente menor de 3 horas y lo más preferiblemente menor de 1 hora. Los derivados de ácido libre que se originan por la hidrólisis del grupo -COOR<sup>3</sup> de los compuestos de la presente invención tienen un valor de CI<sub>50</sub> para la inhibición de PDE4 que es varias veces mayor que el valor de CI<sub>50</sub> para los compuestos no hidrolizados.

En consecuencia, el derivado de piridazin-3(2H)-ona de la invención puede administrarse a un sujeto necesitado de ello a dosis relativamente altas sin causar efectos sistémicos indeseables como resultado tanto de sus cortas semividas plasmáticas como de la capacidad de inhibición de PDE4 reducida de sus hidrolizados.

Los compuestos de la presente invención son también beneficiosos cuando se administran en combinación con otros fármacos tales como esteroides y agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina, bloqueantes de receptor de células T, agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos o antagonistas de los receptores M3 muscarínicos. En este caso, la administración de los compuestos permite una reducción de la dosificación de los demás fármacos, previniendo así la aparición de efectos secundarios indeseados asociados tanto a esteroides como a inmunosupresores.

Como otros inhibidores de PDE4 (véanse las referencias anteriores), los compuestos de la invención pueden utilizarse también para bloquear, después de tratamiento preventivo y/o curativo, los efectos erosivos y ulcerogénicos inducidos por una variedad de agentes etiológicos, tales como fármacos antiinflamatorios (agentes inflamatorios esteroideos o no esteroideos), estrés, amoníaco, etanol y ácidos concentrados.

Pueden utilizarse solos o en combinación con antiácidos y/o fármacos antisecretores en el tratamiento preventivo y/o curativo de patologías gastrointestinales como úlceras inducidas por fármaco, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con *H. Pylori*, esofagitis y enfermedad de reflujo gastroesofágico.

5 Pueden utilizarse también en el tratamiento de situaciones patológicas cuando se produce daño a las células o tejidos mediante condiciones de tipo anoxia o la producción de un exceso de radicales libres. Son ejemplos de dichos efectos beneficiosos la protección de tejido cardíaco después de oclusión arterial coronaria o la prolongación de la viabilidad de célula y de tejido cuando se añaden los compuestos de la invención para conservar soluciones pretendidas para almacenamiento de órganos de trasplante o fluidos tales como sangre o esperma. Son también beneficiosos en  
10 la reparación de tejidos y curación de heridas.

En consecuencia, los derivados de piridazin-3(2*H*)-ona de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sales del mismo, pueden utilizarse en un procedimiento de tratamiento o prevención de trastornos del cuerpo humano susceptibles de mejora  
15 mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 4, que comprende administrar a un paciente que requiere dicho tratamiento una cantidad eficaz de un derivado de piridazin-3(2*H*)-ona de la invención.

Los resultados de la tabla I muestran que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) y son por tanto útiles en el tratamiento o la prevención de afecciones patológicas, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejora mediante la inhibición de la PDE4, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en combinación con otros fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de dichas enfermedades. Por ejemplo, en combinación con esteroides, agentes inmunosupresores, bloqueantes de receptor de células T, fármacos antiinflamatorios, agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos y/o antagonistas de los receptores M3 muscarínicos para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

En consecuencia, es otra realización de la invención el uso de los compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de afecciones patológicas, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejora mediante la inhibición de PDE4, así como un procedimiento para tratar un sujeto aquejado por una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de PDE4, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

35 La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de piridazin-3(2*H*)-ona de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender 0,001% a 99% en peso, preferiblemente 0,01% a 90% en peso de la composición, dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si ha de hacerse una dilución adicional antes de la aplicación. Preferiblemente,  
40 las composiciones se configuran en una forma adecuada para administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención son bien conocidas *per se* y los excipientes reales utilizados dependen entre otras cosas del procedimiento pretendido de administración de las composiciones.

Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de comprimidos, comprimidos retardados, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles de inhalación, soluciones de inhalación, inhalación de polvo seco o preparaciones líquidas, tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, que contienen todas el compuesto de la invención; dichas preparaciones pueden realizarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los diluyentes que pueden utilizarse en la preparación de las composiciones incluyen aquellos diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente entre 2 y 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo.

La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo en asociación, por ejemplo, con sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con agua, junto con un agente de suspensión o agente aromatizante.

Las composiciones de inyección parenteral pueden prepararse a partir de sales solubles, que pueden liofilizarse o no y que pueden estar disueltas en medio acuoso exento de pirógenos u otro fluido de inyección parenteral apropiado.

65 Las composiciones para administración tópica pueden tomar la forma de ungüentos, cremas o lociones, que contienen todas el compuesto de la invención: dichas preparaciones pueden realizarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

## ES 2 251 867 B1

Las dosis eficaces están normalmente en el intervalo de 10-600 mg de ingrediente activo al día. La dosificación diaria puede administrarse en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos al día.

Las síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios para uso en la misma se ilustran mediante los siguientes Ejemplos (incluyendo los ejemplos de preparación (preparaciones 1 a 34)) que no limitan el alcance de la invención en modo alguno.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300.

Los espectros de masas de baja resolución (m/z) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZMD utilizando ionización IEP.

Los puntos de fusión se registraron utilizando un aparato Perkin Elmer DSC-7.

Las separaciones cromatográficas se obtuvieron utilizando un sistema Waters 2690 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 10 mm, 3,5 mM). La fase móvil era ácido fórmico (0,4 ml), amoníaco (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B) y ácido fórmico (0,46 mL), amoníaco (0,115 ml) y agua (1000 ml) (A): inicialmente de 0% a 95% de B en 20 min, y después 4 min. con 95% de B. El tiempo de reequilibrado entre dos inyecciones fue de 5 min. El caudal fue de 0,4 ml/min. El volumen de inyección fue de 5  $\mu\text{l}$ . Los cromatogramas de fila de diodos se recogieron a 210 nm.

### Ejemplos de preparación

#### Preparación 1

*4-[Etoxi(oxo)acetil]-5-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo*

Se añadió gota a gota 2,4-dioxoalerato de etilo (25,0 g, 0,158 mol) a una solución enfriada con hielo de etóxido de sodio (12,92 g, 0,19 mol) en 160 ml de etanol seco, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de cloro(hidroximino)acetato de etilo (28,79 g, 0,190 mol) en 50 ml de etanol seco. Después, se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 19 horas. Finalmente, se retiró el disolvente y se repartió el producto bruto así obtenido entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó y se retiró el disolvente, proporcionando el producto deseado (100%) en forma de un aceite naranja.

$\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,40 (m, 6H), 2,70 (s, 3H), 4,40 (m, 4H).

#### Preparación 2

*3-Metil-7-oxo-6,7-dihidroisoxazolo[3,4-d]piridazin-4-carboxilato de etilo*

Se añadió gota a gota hidrazina monohidratada (8,7 mL, 180 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 1 (38,3 g, 150 mmol) en etanol seco (75 ml), y la mezcla resultante se agitó durante una noche. Después de enfriar en un baño de hielo, se formó un precipitado que se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico, proporcionando el compuesto del título (19,2 g, 57% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.

$\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,41 (t, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,50 (c, 2H), 6,30 (s, 1H).

#### Preparación 3

*6-Etil-3-metil-7-oxo-6,7-dihidroisoxazolo[3,4-d]piridazin-4-carboxilato de etilo*

Se añadió bromuro de etilo (19,6 ml, 264 mmol) a una suspensión del compuesto del título de la preparación 2 (10,0 g, 44 mmol) y carbonato de potasio anhidro (30 g, 220 mmol) en dimetilformamida seca (50 ml), y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo así obtenido se suspendió en diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró, proporcionando el compuesto del título (9,72 g, 88% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.

$\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,42 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 4,25 (c, 2H), 4,48 (c, 2H)

#### Preparación 4

*4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo*

Se agitó una mezcla del compuesto del título de la preparación 3 (1,0 g, 4 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (200 mg) en etanol (100 ml) en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a 207 kPa durante 6 h. Se separó por filtración el catalizador a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (950 mg, 98% de rendimiento).

$\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,38 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 4,22 (c, 2H), 4,42 (c, 2H), 7,50 (s a, 2H).

## ES 2 251 867 B1

### Preparación 5

#### *Ácido 5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico*

Se calienta a 130°C durante 3 h una mezcla del compuesto del título de la preparación 4 (0,25 g, 0,99 mmol) y ácido bromhídrico al 48% (2 ml). Se neutraliza muy lentamente esta mezcla a temperatura ambiente con NaOH 8 N, y finalmente con carbonato de potasio sólido. Una vez se ha eliminado el disolvente a presión reducida, el residuo se trata con etanol a ebullición y se filtra. Esta fase orgánica se evapora y se obtienen 0,17 g del producto final. Rendimiento = 94%.

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,3 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H), 4,1 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 6,7 (s, 2 H), 6,8 (s, 1 H), 13,1 (s, 1 H).

### Preparación 6

#### *5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de bencilo*

Se calienta a 80°C durante 24 h una mezcla del compuesto del título de la preparación 5 (1,00 g, 5,46 mmol), bromuro de bencilo (1,94 ml, 16,4 mmol) y carbonato de potasio (0,76 g, 5,46 mmol) en dimetilformamida (25 ml). Una vez se evapora el disolvente a presión reducida, el residuo se suspende en agua y se extrae dos veces con cloroformo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. La purificación mediante una columna de cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo 3:1 a 1:1 como eluyente) proporciona 0,85 g del compuesto final deseado. Rendimiento = 57%

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 4,3 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 5,4 (s, 2 H), 6,9 (s, 1 H), 7,4 (m, 5 H).

### Preparación 7

#### *5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo*

Se calienta a 50°C durante 24 h una mezcla del compuesto del título de la preparación 5 (1,00 g, 5,46 mmol), bromuro de etilo (1,51 ml, 16,4 mmol) y carbonato de potasio (0,76 g, 5,46 mmol) en dimetilformamida (30 ml). El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se suspende en agua y se extrae dos veces con cloroformo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. Después de la purificación del residuo a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo con hexano/acetato de etilo 2:1, se aíslan 0,86 g del compuesto final deseado. Rendimiento = 74%

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (m, 6 H), 4,3 (c,  $J = 7,4$  Hz, 2 H), 4,4 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 5,1 (s, 2 H), 6,9 (s, 1 H).

### Preparación 8

#### *5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo*

Se suspenden el producto final de la preparación 5 (1,00 g, 5,46 mmol), isopropanol (0,42 ml, 5,46 mmol), DEAD (0,86 ml, 5,46 mmol) y trifenilfosfina (1,43 g, 5,46 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y se agita durante una noche en atmósfera inerte a temperatura ambiente. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica a través de una columna de cromatografía ultrarrápida, eluyendo con hexano/acetato de etilo 2:1. El compuesto final deseado se obtiene con rendimiento cuantitativo.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (m, 9 H), 4,3 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 5,2 (m, 1 H), 6,9 (s, 1 H).

### Preparación 9

#### *5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de piridin-2-ilmetilo*

Obtenido (29%) como se describe en la preparación 7, pero utilizando clorhidrato de 2-clorometilpiridina en lugar de bromuro de etilo.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H), 4,3 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 5,1 (s, 2 H), 5,5 (s, 2 H), 7,0 (s, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,4 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 7,7 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1 H), 8,6 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1 H).

### Preparación 10

#### *5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de tiofen-3-ilmetilo*

Obtenido (90%) como se describe en la preparación 8, pero utilizando 3-hidroximetiltiofeno en lugar de isopropanol.

## ES 2 251 867 B1

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H), 4,3 (c,  $J = 7,4$  Hz, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 5,4 (s, 2 H), 6,9 (s, 1 H), 7,2 (s, 1 H), 7,3 (s, 1 H), 7,4 (s, 1 H).

### Preparación 11

#### *5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-metoxibencilo*

Obtenido (32%) como se describe en la preparación 7, pero utilizando cloruro de 3-metoxibencilo en lugar de bromuro de etilo.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 3,8 (s, 3 H), 4,3 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 5,4 (s, 2 H), 6,9 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 7,0 (m, 2 H), 7,3 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H).

### Preparación 12

#### *5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-clorobencilo*

Obtenido (12%) como se describe en la preparación 7, pero utilizando bromuro de 3-clorobencilo en lugar de bromuro de etilo.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 4,3 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 5,1 (s, 2 H), 5,3 (s, 2 H), 6,9 (s, 1 H), 7,3 (s, 3 H), 7,4 (s, 1 H).

### Preparación 13

#### *5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-feniletilo*

Obtenido (45%) como se describe en la preparación 7, pero utilizando 2-bromoetilbenceno en lugar de bromuro de etilo.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,7 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H), 4,3 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 6,1 (c,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 7,4 (m, 5 H).

### Preparación 14

#### *5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-piridin-4-iletilo*

Obtenido (78%) como se describe en la preparación 8, pero utilizando 1-piridin-4-iletanol en lugar de isopropanol.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 1,7 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H), 4,3 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 5,1 (s, 2 H), 6,1 (c,  $J = 6,6$  Hz, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 7,3 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2 H), 8,6 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2 H).

### Preparación 15

#### *5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de indan-1-ilo*

Obtenido (50%) como se describe en la preparación 8, pero utilizando indan-1-ol en lugar de isopropanol.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 2,3 (m, 1 H), 2,6 (m, 1 H), 2,9 (m, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 4,3 (c, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 6,4 (dd,  $J = 7,0, 3,7$  Hz, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 7,5 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1 H).

### Preparación 16

#### *Ácido 4-acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico*

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una mezcla del compuesto del título de la preparación 4 (3,46 g, 13,66 mmol) e hidróxido de sodio 1 N (60 ml) en 120 ml de etanol. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 N (60 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, proporcionando el compuesto del título (2,45 g, 80% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t, 3 H), 2,4 (s a, 3 H), 4,2 (c, 2 H).

## ES 2 251 867 B1

### Preparación 17

#### *4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo*

- 5 Se añadió 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (366 mg, 3,55 mmol) a una suspensión del compuesto del título de la preparación 16 (400 mg, 1,78 mmol) y carbonato de potasio anhidro (245 mg, 1,78 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 8 horas. El residuo se suspendió en agua y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1:1), proporcionando el compuesto del título (310 mg, 56% de rendimiento).

EMBR: m/Z 311 (M+1)+.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t, 3 H), 2,4 (s, 3 H), 3,0 (m, 6 H), 4,2 (c, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 7,3 (m, 2 H).

### Preparación 18

#### *4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-metoxi-1-metiloxoetilo*

- 20 Se añadió 2-bromopropionato de metilo (667 mg, 3,99 mmol) a una suspensión del compuesto del título de la preparación 16 (300 mg, 1,33 mmol) y carbonato de potasio anhidro (184 mg, 1,33 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El residuo se suspendió en agua y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó, proporcionando el compuesto del título (270 mg, 65% de rendimiento).

EMBR: m/Z 312 (M+1)+.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,2 (t, 3 H), 1,6 (d, 3 H), 2,4 (s, 3 H), 3,8 (s, 3 H), 4,2 (c, 2 H), 5,3 (m, 1 H), 7,4 (s a, 2H).

### Preparación 19

#### *4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de bencilo*

- 35 Obtenido (43%) a partir del compuesto del título de la preparación 16 y bromuro de bencilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 18.

EMBR: m/Z 316 (M+1)+.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (c, 2 H), 5,4 (s, 2 H), 7,5 (m, 7 H).

### Preparación 20

#### *4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo*

- 45 Obtenido (50%) a partir del compuesto del título de la preparación 16 y yodometano siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 18.

EMBR: m/Z 240 (M+1)+.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t, 3 H), 2,3 (s, 3 H), 4,0 (s, 3 H), 4,2 (c, 2 H), 7,5 (s a, 2 H).

### Preparación 21

#### *4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de ciclopropilmetilo*

- 55 Obtenido (68%) a partir del compuesto de la preparación 16 y (bromometil)ciclopropano siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 17.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0,4 (m, 2 H), 0,6 (m, 2 H), 1,2 (m, 1 H), 1,4 (t, 3 H), 2,4 (s, 3 H), 4,2 (m, 4 H), 7,5 (s a, 2 H).

### Preparación 22

#### *4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-metilbutilo*

- 65 Obtenido (61,5%) a partir del compuesto del título de la preparación 16 y 1-bromo-3-metilbutano siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 17.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0,9 (m, 6 H), 1,4 (t, 3 H), 1,7 (m, 3 H), 2,4 (s, 3 H), 4,2 (c, 2 H), 4,4 (m, 2 H), 7,5 (s a, 2 H).

## ES 2 251 867 B1

### Preparación 23

#### *4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-metoxietilo*

- 5 Obtenido (48%) a partir del compuesto de la preparación 16 y 1-bromo-2-metoxietano siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 17.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0,9 (m, 6 H), 1,4 (t, 3 H), 1,7 (m, 3 H), 2,4 (s, 3 H), 4,2 (c, 2 H), 4,4 (m, 2 H), 7,5 (s a, 2 H).

### 10 Preparación 24

#### *4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-feniletilo*

- 15 Obtenido (65,5%) a partir del compuesto del título de la preparación 16 y (2-bromoetil)benceno siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 17.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t, 3 H), 2,1 (s, 3 H), 3,1 (t, 2 H), 4,2 (c, 2 H), 4,6 (t, 2 H), 7,3 (m, 5 H), 7,5 (s a, 2 H).

### Preparación 25

20

#### *4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-metil-2-feniletilo*

Obtenido (52%) a partir del compuesto de la preparación 16 y (2-bromopropil)benceno siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 17.

25

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t, 3 H), 2,05 (s, 3 H), 2,9 (dd, 1 H), 3,1 (dd, 1H), 4,2 (c, 2 H), 5,4 (m, 1 H), 7,2 (m, 5 H), 7,5 (s a, 2 H).

### Preparación 26

30

#### *4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-feniletilo*

Obtenido (97,7%) a partir del compuesto del título de la preparación 16 y (1-bromoetil)benceno siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 17.

35

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t, 3 H), 1,7 (d, 3 H), 2,1 (s, 3 H), 4,2 (c, 2 H), 6,1 (c, 1 H), 7,4 (m, 7 H).

### Preparación 27

#### 40 *4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de ciclobutilo*

Se añadió DEAD (0,21 ml, 1,33 mmol) a una solución de PPh<sub>3</sub> (349 mg, 1,33 mmol), ciclobutanol (0,104 ml, 1,33 mmol), y el compuesto de la preparación 16 (300 mg, 1,33 mmol) en 10 ml de THF seco en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 9:1), proporcionando el compuesto del título (248 mg, 67% de rendimiento).

45

EMBR: m/Z 280 (M+1)+.

50

Tiempo de retención: 7,4 min.

### Preparación 28

#### *4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de ciclohexilo*

55

Obtenido (36%) a partir del compuesto del título de la preparación 16 y ciclohexanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 27.

EMBR: m/Z 308 (M+1)+.

60

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,2-2,0 (m, 13 H), 2,4 (s, 3 H), 4,2 (c, 2 H), 5,0 (m, 1 H), 7,5 (s a, 2H).

### Preparación 29

#### 65 *4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de sec-butilo*

Obtenido (91%) a partir del compuesto del título de la preparación 16 y *sec*-butanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 27.



## ES 2 251 867 B1

EMBR: m/Z 282 (M+1)+.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,0 (t, 3 H), 1,4 (m, 6 H), 1,7 (m, 2 H), 2,4 (s, 3 H), 4,2 (c, 2 H), 5,1 (m, 1 H), 7,5 (s a, 2H).

### 5 Preparación 30

*Ácido 6-etil-3-metil-7-oxo-6,7-dihidroisoxazolo[3,4-d]piridazin-4-carboxílico*

10 Se añadió gota a gota una solución de hidróxido de litio (0,57 g, 23,88 mmol) en 8 ml de agua a una solución agitada del compuesto del título de la preparación 3 (1,5 g, 5,97 mmol) en 45 ml de una mezcla 2:1 de metanol/THF. La mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con algo de agua y se acidificó con HCl 2 N. Se extrajo con acetato de etilo, se secó y se retiró el disolvente, proporcionando el producto del título (89%).

15  $\delta$  (DMSO-d<sub>3</sub>): 1,30 (t, 3H), 2,90 (s, 3H), 4,15 (c, 2H).

### Preparación 31

*6-Etil-3-metil-7-oxo-6,7-dihidroisoxazolo[3,4-d]piridazin-4-carboxilato de isopropilo*

20 Se añadió DEAD (0,211 ml, 1,34 mmol) a una solución de PPh<sub>3</sub> (353 mg, 1,34 mmol), propan-2-ol (0,103 ml, 1,34 mmol), y el compuesto de la preparación 30 (300 mg, 1,34 mmol) en 7 ml de THF seco en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 6:4), proporcionando el compuesto de título (220 mg, 62% de rendimiento).

25 EMBR: m/Z 266 (M+1)+.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (m, 9 H), 3,0 (s, 3 H), 4,3 (c, 2 H), 5,3 (c, 1 H).

### 30 Preparación 32

*4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo*

35 Se agitó una mezcla del compuesto del título de la preparación 31 (214 mg, 0,8 mmol) y paladio sobre carbono al 20% (43 mg) en etanol (10 ml) en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a 200 kPa durante 5 h. Se separó por filtración el catalizador y se retiró el disolvente a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (214 mg, 99% de rendimiento).

40 EMBR: m/Z 268 (M+1)+.

$\delta$  (DMSO-D<sub>6</sub>): 1,1 (m, 9 H), 2,2 (s, 3 H), 3,9 (c, 2 H), 4,9 (m, 1 H), 7,4 (m, 2H).

### Preparación 33

45 *6-Etil-3-metil-7-oxo-6,7-dihidroisoxazolo[3,4-d]piridazin-4-carboxilato de terc-butilo*

50 Se disolvió el compuesto del título de la preparación 30 (300 mg, 1,34 mmol) en 30 ml de tolueno seco y se calentó a reflujo. Después, se añadió gota a gota di-*terc*-butilacetato de *N,N*-dimetilformamida (1,29 ml, 5,38 mmol) a la mezcla a reflujo durante 20 min. La solución se mantuvo a reflujo durante 40 min adicionales, se enfrió y se lavó con agua, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evapora, proporcionando un sólido naranja (204 mg, 54% de rendimiento).

EMBR: m/Z 280 (M+1)+.

55  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t, 3 H), 1,3 (m, 9 H), 3,0 (s, 3 H), 4,3 (c, 2 H).

### Preparación 34

60 *4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de terc-butilo*

Obtenido (65%) a partir del compuesto del título de la preparación 33 y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 32.

65 EMBR: m/Z 282 (M+1)+.

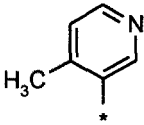
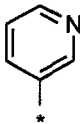
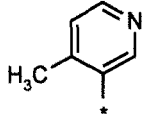
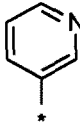
$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t, 3 H), 1,6 (m, 9 H), 2,4 (s, 3 H), 4,2 (c, 2 H), 7,4 (s a, 2H).

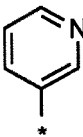
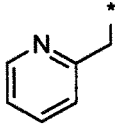
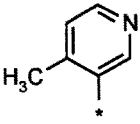
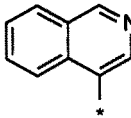
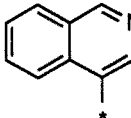
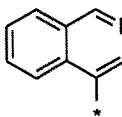
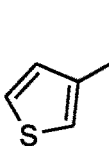
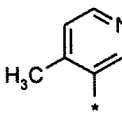
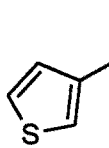
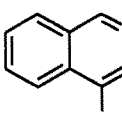
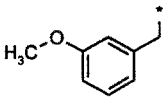
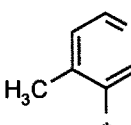
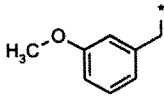
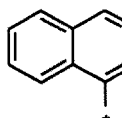
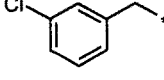
Ejemplos

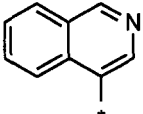
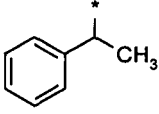
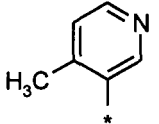
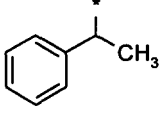
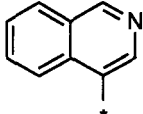
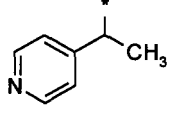
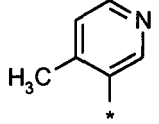
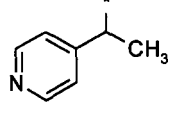
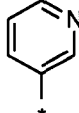
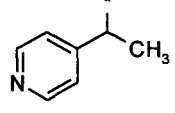
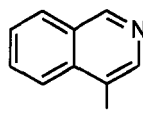
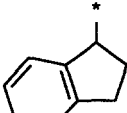
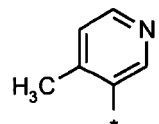
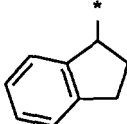
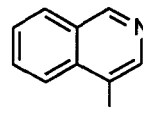
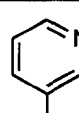
En las siguientes tablas se han utilizado algunos acrónimos con los siguientes significados:

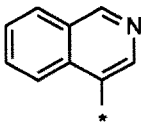
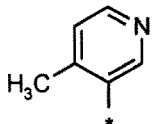
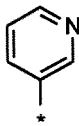
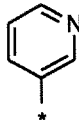
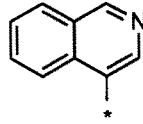
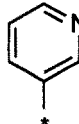
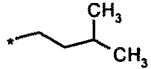
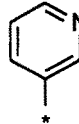
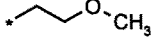
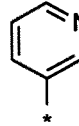
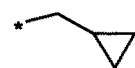
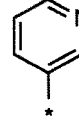
Acrónimo	Significado
Et	Etilo
IPr	Isopropilo
Bn	Bencilo
Ac	Acetilo
Me	Metilo
CHex	Ciclohexilo
t-Bu	terc-Butilo

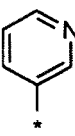
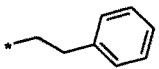
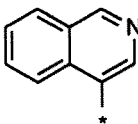
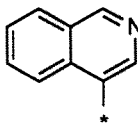
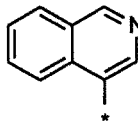
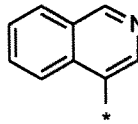

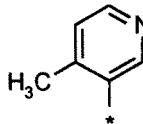
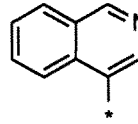
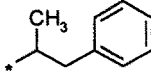
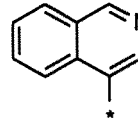
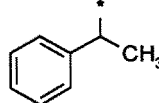
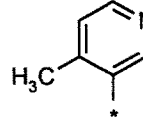
TABLA 2

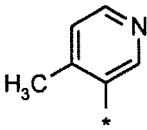
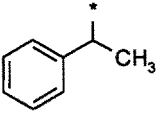
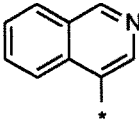
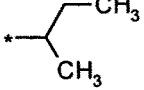
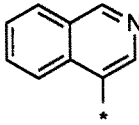
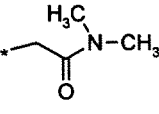
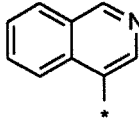
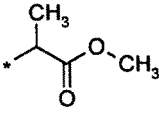
Ejemplo	R1	R2	R3	R4
1	Et		H	Bn
2	Et		H	Et
3	Et		H	Et
4	Et		H	iPr

5	Et		H	
6	Et		H	iPr
7	Et		H	Et
8	Et		H	iPr
9	Et		H	
10	Et		H	
11	Et		H	
12	Et		H	
13	Et		H	

14	Et		H	
15	Et		H	
16	Et		H	
17	Et		H	
18	Et		H	
19	Et		H	
20	Et		H	
21	Et		Ac	Et
22	Et		Ac	Et

23	Et		Ac	Et
24	Et		Ac	Et
25	Et		Ac	iPr
26	Et		Ac	Bn
27	Et		Ac	iPr
28	Et		Ac	
29	Et		Ac	
30	Et		Ac	
31	Et		Ac	Me

32	Et		Ac	
33	Et		Ac	Bn
34	Et		Ac	cHex
35	Et		Ac	t-Bu
36	Et		Ac	
37	Et		Ac	cHex
38	Et		Ac	
39	Et		Ac	
40	Et		Ac	t-Bu

41	Et		Ac	
42	Et		Ac	
43	Et		Ac	
44	Et		Ac	

## Ejemplos

### Ejemplo 1

#### *1-Etil-5-(4-metilpiridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de bencilo*

Se calienta a 120°C en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno durante 48 h una mezcla del compuesto del título de la preparación 6 (0,30 g, 1,10 mmol), 3-bromo-4-metilpiridina (0,15 ml, 1,32 mmol), yoduro de cobre (I) (21 mg, 0,11 mmol), carbonato de potasio (0,32 g, 2,31 mmol) y 1,1'-dimetiletilendiamina (0,023 ml, 0,122 mmol) en dioxano (2 ml). Una vez a temperatura ambiente, se filtran las sales inorgánicas y el disolvente se evapora a presión reducida. La purificación del residuo a través de una columna ultrarrápida eluyendo con hexano/acetato de etilo 2:1 a 1:1 proporciona 80 mg del compuesto final deseado. Rendimiento = 20%.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,5 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3 H), 2,3 (s, 3 H), 4,4 (c,  $J$  = 7,3 Hz, 2 H), 5,4 (s, 2 H), 6,8 (s, 1 H), 7,2 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1 H), 7,4 (m, 6 H), 8,4 (d,  $J$  = 4,6 Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H)

p.f. 137,4-138,1°C.

### Ejemplo 2

#### *1-Etil-5-(piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo*

Se calienta a 120°C en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno durante 48 h una mezcla del compuesto del título de la preparación 7 (0,21 g, 0,99 mmol), 3-bromopiridina (0,12 ml, 1,19 mmol), yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,10 mmol), carbonato de potasio (0,29 g, 2,09 mmol) y 1,1'-dimetiletilendiamina (0,021 ml, 0,20 mmol) en dioxano (2 ml). Una vez a temperatura ambiente, las sales inorgánicas se filtran y el disolvente se evapora a presión reducida. La purificación del residuo a través de una columna de cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexano/acetato de etilo 2:1 a 1:1 proporciona 97 mg del compuesto final deseado. Rendimiento: 34%.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3 H), 1,5 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3 H), 4,4 (c,  $J$  = 7,3 Hz, 2 H), 4,4 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H), 7,3 (s, 1 H), 7,4 (dd,  $J$  = 7,9, 4,6 Hz, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 8,5 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 1 H), 8,6 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1 H).

p.f. 166,1-166,9°C.

## ES 2 251 867 B1

### Ejemplo 3

#### *1-Etil-5-(4-metilpiridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo*

- 5 Obtenido en forma de un sólido (37%) a partir del compuesto del título de la preparación 7 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3 H), 1,5 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3 H), 2,3 (s, 3 H), 4,4 (m, 4 H), 6,9 (s, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 8,4 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H).

10

p.f. 186,6-187,3°C.

### Ejemplo 4

- 15 *1-Etil-5-(piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo*

Obtenido en forma de un sólido (23%) a partir del compuesto del título de la preparación 8 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

- 20  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 6 H), 1,5 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3 H), 4,4 (c,  $J$  = 7,5 Hz, 2 H), 5,2 (m, 1 H), 7,3 (s, 1 H), 7,4 (dd,  $J$  = 8,3, 4,6 Hz, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 8,4 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1 H), 8,6 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1 H).

p.f. 131,8-133,1°C.

- 25 Ejemplo 5

#### *1-Etil-5-(4-metilpiridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo*

- 30 Obtenido en forma de un sólido (21%) a partir del compuesto del título de la preparación 8 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,2 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 6 H), 1,3 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H), 5,0 (m, 1 H), 6,3 (s, 1 H), 7,4 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1 H), 8,4 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 8,8 (s, 1 H).

35

p.f. 179,9-181,3°C.

### Ejemplo 6

#### *1-Etil-5-(piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de piridin-2-ilmetilo*

40

Obtenido en forma de un sólido (16%) a partir del compuesto del título de la preparación 9 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

- 45  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,5 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3 H), 4,4 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 2 H), 5,5 (s, 2 H), 7,2 (m, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,4 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 7,7 (m, 1 H), 8,4 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1 H), 8,6 (m, 2 H).

p.f. 146,3-147,5°C.

### Ejemplo 7

50

#### *1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo*

- 55 Se calienta a 120°C en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno durante 48h una mezcla del compuesto del título de la preparación 8 (0,40 g, 1,78 mmol), 4-bromoisoquinolina (0,44 g, 2,13 mmol), yoduro de cobre (I) (34 mg, 0,18 mmol), carbonato de potasio (0,52 g, 3,73 mmol) y 1,11-dimetiletilendiamina (0,038 ml, 0,36 mmol) en dioxano (2 ml). Una vez a temperatura ambiente, las sales inorgánicas se filtran y el disolvente se evapora a presión reducida. La purificación del residuo a través de una columna de cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexano/acetato de etilo 2:1 a 1:1 proporciona 99 mg del compuesto final deseado. Rendimiento = 28%.

- 60  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,2 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 6 H), 1,4 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3 H), 4,3 (c,  $J$  = 7,3 Hz, 2 H), 5,0 (m, 1 H), 6,3 (s, 1 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H).

p.f. 191,6-193,0°C.

65



## ES 2 251 867 B1

### Ejemplo 8

#### *1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo*

- 5 Obtenido en forma de un sólido (48%) a partir del compuesto del título de la preparación 7 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del ejemplo 7.

10  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,3 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3 H), 1,5 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3 H), 4,4 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H), 4,4 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H), 6,9 (s, 1 H), 7,7 (m, 2 H), 7,8 (m, 1 H), 7,9 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1 H), 8,1 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H), 8,7 (s, 1 H), 9,2 (s, 1 H).  
p.f. 193,7-194,2°C.

### Ejemplo 9

- 15 *1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de tiofen-3-ilmetilo*

Obtenido en forma de un sólido (16%) a partir del compuesto del título de la preparación 10 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del ejemplo 7.

20  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,4 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3 H), 4,2 (c,  $J$  = 7,3 Hz, 2 H), 5,2 (s, 2 H), 6,3 (s, 1 H), 7,0 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,5 (dd,  $J$  = 5,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H).  
p.f. 154,3-154,9°C.

- 25 Ejemplo 10

#### *1-Etil-5-(4-metilpiridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de tiofen-3-ilmetilo*

- 30 Obtenido en forma de un sólido (9%) a partir de compuesto del título de la preparación 10 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,3 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H), 5,3 (s, 2 H), 6,3 (s, 1 H), 7,1 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1 H), 7,4 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 8,4 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 8,9 (s, 1 H).  
35 p.f. 141,7-142,9°C.

### Ejemplo 11

- 40 *1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-metoxibencilo*

Obtenido en forma de un sólido (26%) a partir del compuesto del título de la preparación 11 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del ejemplo 7.

45  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,4 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3 H), 3,7 (s, 3 H), 4,3 (c,  $J$  = 7,3 Hz, 2 H), 5,2 (s, 2 H), 6,3 (s, 1 H), 6,9 (m, 3 H), 7,2 (dd,  $J$  = 8,9, 7,7 Hz, 1 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (m, 2 H).  
p.f. 153,2-154,3°C.

### Ejemplo 12

- 50 *1-Etil-5-(4-metilpiridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-metoxibencilo*

Obtenido en forma de un sólido (25%) a partir del compuesto de título de la preparación 11 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

55  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,3 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 3,7 (s, 3 H), 4,2 (c,  $J$  = 7,3 Hz, 2 H), 5,2 (s, 2 H), 6,3 (s, 1 H), 6,9 (m, 3 H), 7,3 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1 H), 7,4 (d,  $J$  = 4,6 Hz, 1 H), 8,4 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 8,9 (s, 1 H).  
p.f. 118,5-119,4°C.

- 60 Ejemplo 13

#### *1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-clorobencilo*

- 65 Obtenido en forma de un sólido (18%) a partir del compuesto del título de la preparación 12 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del ejemplo 7.

## ES 2 251 867 B1

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,4 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 4,3 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 5,2 (s, 2 H) 6,3 (s, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,4 (m, 3 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (s, 2 H).

p.f. 147,6-148,4°C.

5

### Ejemplo 14

*1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-feniletilo*

10 Obtenido en forma de un sólido (37%) a partir del compuesto del título de la preparación 13 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del ejemplo 7.

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,4 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,5 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H), 4,3 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 5,9 (c,  $J = 6,6$  Hz, 1 H), 6,3 (s, 1 H), 7,3 (m, 5 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H).

15

p.f. 166,7-167,6°C.

### Ejemplo 15

20 *1-Etil-5-(4-metilpiridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-feniletilo*

Obtenido en forma de un sólido (37%) a partir del compuesto del título de la preparación 13 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

25  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,3 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,5 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 6,0 (c,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 6,3 (s, 1 H), 7,3 (m, 6 H), 8,4 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 8,9 (s, 1 H).

p.f. 170,3-171,3°C.

### Ejemplo 16

*1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-piridin-4-iletilo*

30 Obtenido en forma de un sólido (32%) a partir del compuesto de la preparación 14 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del ejemplo 7.

35  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,4 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,5 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H), 4,3 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 5,9 (c,  $J = 6,6$  Hz, 1 H), 6,3 (s, 1 H), 7,2 (m, 2 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 8,5 (m, 3 H), 9,3 (m, 2 H).

40 p.f. 186,9-187,7°C.

### Ejemplo 17

*1-Etil-5-(4-metilpiridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-piridin-4-iletilo*

45

Obtenido en forma de un sólido (26%) a partir del compuesto del título de la preparación 14 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

50  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,4 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,5 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 5,9 (c,  $J = 6,6$  Hz, 1 H), 6,3 (s, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,4 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 8,4 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 8,6 (m, 2 H), 8,9 (s, 1 H).

p.f. 167,6-168,8°C.

### Ejemplo 18

*1-Etil-5-(piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-piridin-4-iletilo*

60 Obtenido en forma de un sólido (27%) a partir del compuesto del título de la preparación 14 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,4 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,6 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3 H), 4,2 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 6,0 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 7,1 (s, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,5 (dd,  $J = 8,4, 4,5$  Hz, 1 H), 7,8 (m, 1 H), 8,4 (dd,  $J = 4,7, 1,2$  Hz, 1 H), 8,6 (m, 2 H), 8,6 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1 H), 9,2 (s, 1 H).

65

p.f. 98,8-99,9°C.

## Ejemplo 19

*1-Etil-5-(4-metilpiridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de indan-1-ilo*

- 5 Obtenido en forma de un sólido (7%) a partir del compuesto del título de la preparación 15 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

10  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,3 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 2,0 (m, 1 H), 2,9 (m, 2 H), 4,2 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 6,2 (m, 1 H), 6,3 (s, 1 H), 7,2 (m, 4 H), 7,8 (m, 3 H), 8,2 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (m, 2 H).

p.f. 174,9-176,2°C.

## Ejemplo 20

- 15 *1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de indan-1-ilo*

Obtenido en forma de un sólido (18%) a partir del compuesto del título de la preparación 15 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del ejemplo 7.

20  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,3 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 2,0 (m, 1 H), 2,2 (s, 3 H), 2,9 (m, 1 H), 3,0 (m, 1 H), 4,2 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 6,3 (dd,  $J = 7,0$ , 4,1 Hz, 1 H), 6,3 (s, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,3 (m, 4 H), 8,4 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 8,8 (s, 1 H).

p.f. 180,2-182,1°C.

- 25 Ejemplo 21

*4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo*

- 30 Se agitó una mezcla del compuesto del título de la preparación 4 (500 mg, 1,97 mmol), ácido 5-quinolinbórico (560 mg, 4,0 mmol), acetato cúprico anhidro (683 mg, 3,95 mmol), trietilamina (0,40 g, 3,95 mmol) y tamices moleculares activados (1,46 g, 4 Å) en diclorometano seco (25 ml) con exposición al aire a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (53% de rendimiento).

35 EMBR: m/Z 381 (M+1)<sup>+</sup>.

40  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,4 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,5 (s, 3 H), 4,2 (m, 4 H), 7,3 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1 H), 7,6 (dd,  $J = 8,4$ , 4,1 Hz, 1 H), 7,6 (dd, 1 H), 7,9 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 8,4 (d, 1 H), 8,9 (d, 1 H), 9,3 (s, 1 H).

## Ejemplo 22

*4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo*

- 45 Obtenido en forma de un sólido (12,5%) a partir del compuesto del título de la preparación 4 y la correspondiente 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

EMBR: m/Z 331 (M+1)<sup>+</sup>.

50  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,2 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H), 1,3 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H), 1,9 (s, 3 H), 4,2 (m, 4 H), 7,3 (m, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 8,3 (m, 1 H), 8,3 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 9,1 (s, 1 H).

## Ejemplo 23

- 55 *4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo*

Obtenido en forma de un sólido (11%) a partir del compuesto del título de la preparación 4 y la correspondiente 4-bromoisoquinolina siguiendo el procedimiento del ejemplo 7.

60 EMBR: m/Z 381 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,2 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H), 1,4 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H), 1,6 (s, 3 H), 4,2 (m, 4 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 8,0 (d, 1 H), 8,2 (d, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (m, 1 H).

65

## ES 2 251 867 B1

### Ejemplo 24

#### *4-Acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo*

Obtenido en forma de un sólido (6%) a partir del compuesto del título de la preparación 4 y la correspondiente 3-bromo-4-metilpiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1. Se purificó el producto mediante HPLC/EM preparativa.

EMBR: m/Z 345 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,2 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3 H), 1,3 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3 H), 1,7 (s, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (m, 5 H), 7,3 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 8,3 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1 H).

### Ejemplo 25

#### *4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo*

Obtenido en forma de un sólido (14,5%) a partir del compuesto del título de la preparación 32 y el correspondiente ácido bórico siguiendo el procedimiento del ejemplo 21.

EMBR: m/Z 345 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,2 (m, 6 H), 1,25 (t, 3 H), 1,9 (s, 3 H), 4,2 (c, 2 H), 5,0 (m, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 8,3 (s a, 2 H), 9,2 (s, 1 H).

### Ejemplo 26

#### *4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de bencilo*

Obtenido en forma de un sólido (20%) a partir del compuesto del título de la preparación 19 y el correspondiente ácido bórico siguiendo el procedimiento del ejemplo 21.

EMBR: m/Z 393 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,3 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3 H), 1,9 (s, 3 H), 4,1 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H), 5,2 (m, 2 H), 7,3 (m, 7 H), 8,3 (d,  $J$  = 3,1 Hz, 1 H), 8,3 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1 H), 9,1 (m, 1 H).

### Ejemplo 27

#### *4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo*

Obtenido en forma de un sólido (5%) a partir del compuesto del título de la preparación 32 y el correspondiente ácido bórico siguiendo el procedimiento del ejemplo 21.

EMBR: m/Z 395 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 13 min.

### Ejemplo 28

#### *4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-metilbutilo*

Obtenido en forma de un sólido (23,5%) a partir del compuesto del título de la preparación 22 y el correspondiente ácido bórico siguiendo el procedimiento del ejemplo 21.

EMBR: m/Z 373 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,9 (s, 3 H), 0,9 (s, 3 H), 1,3 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3 H), 1,5 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H), 1,7 (m, 1 H), 1,9 (s, 3 H), 4,15 (c, 2H), 4,2 (t, 2H), 7,3 (m, 1 H), 7,4 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1 H), 8,3 (s a, 1 H), 9,1 (s, 1 H).

### Ejemplo 29

#### *4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-metoxietilo*

Obtenido en forma de un sólido (20%) a partir del compuesto del título de la preparación 23 y el correspondiente ácido bórico siguiendo el procedimiento descrito del ejemplo 21.

EMBR: m/Z 361 (M+1)<sup>+</sup>.

## ES 2 251 867 B1

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,3 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,9 (s, 3 H), 3,3 (s, 3 H), 3,5 (m, 2 H), 4,2 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 4,3 (m, 2 H), 7,3 (m, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 8,3 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1 H), 8,3 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1 H), 9,1 (s, 1 H).

### Ejemplo 30

#### *4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de ciclopropilmetilo*

Obtenido en forma de un sólido (24%) a partir del compuesto del título de la preparación 21 y el correspondiente ácido bórico siguiendo el procedimiento del ejemplo 21.

EMBR: m/Z 357 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 0,3 (m, 2 H), 0,5 (m, 2 H), 1,1 (m, 1 H), 1,3 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 1,9 (s, 3 H), 4,0 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 4,2 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 7,3 (m, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 8,3 (m, 2 H), 9,1 (s, 1 H).

### Ejemplo 31

#### *4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo*

Obtenido en forma de un sólido (16%) a partir del compuesto del título de la preparación 20 y el correspondiente ácido bórico siguiendo el procedimiento del ejemplo 21.

EMBR: m/Z 317 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,3 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H), 1,9 (s, 3 H), 3,7 (s, 3 H), 4,1 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 7,3 (dd,  $J = 8,2, 4,7$  Hz, 1 H), 7,4 (dd,  $J = 8,2, 1,6$  Hz, 1 H), 8,3 (m, 2 H), 9,1 (s, 1 H).

### Ejemplo 32

#### *4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato 2-feniletilo*

Obtenido en forma de un sólido (22%) a partir del compuesto del título de la preparación 24 y el correspondiente ácido bórico siguiendo el procedimiento del ejemplo 21.

EMBR: m/Z 407 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,3 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H), 1,9 (s, 3 H), 2,9 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 4,2 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 4,4 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 7,3 (m, 6 H), 7,4 (m, 1 H), 8,3 (m,  $J = 9,5$  Hz, 2 H), 9,1 (s, 1 H).

### Ejemplo 33

#### *4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de bencilo*

Obtenido en forma de un sólido (33%) a partir del compuesto del título de la preparación 19 y el correspondiente ácido bórico siguiendo el procedimiento del ejemplo 21.

EMBR: m/Z 443 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,4 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,5 (s, 3 H), 4,2 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 5,2 (m, 2 H), 7,3 (m, 5 H), 7,8 (m, 2 H), 8,0 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 8,2 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 8,3 (m, 1 H), 9,2 (m, 2 H).

### Ejemplo 34

#### *4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de ciclohexilo*

Obtenido en forma de un sólido (11%) a partir del compuesto del título de la preparación 28 y el correspondiente ácido bórico siguiendo el procedimiento del ejemplo 21.

EMBR: m/Z 435 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,4 (m, 13 H), 1,6 (s, 3 H), 4,2 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 4,7 (m, 1 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 8,0 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 8,2 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (m, 2 H).

## ES 2 251 867 B1

### Ejemplo 35

*4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de terc-butilo*

- 5      Obtenido en forma de un sólido (16%) a partir del compuesto del título de la preparación 34 y el correspondiente ácido bórico siguiendo el procedimiento del ejemplo 21.

EMBR: m/Z 409 (M+1)+.

- 10       $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,4 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,4 (s, 9 H), 1,6 (s, 3 H), 4,2 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 8,0 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 8,2 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (m, 2 H).

### Ejemplo 36

- 15      *4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de ciclobutilo*

Obtenido en forma de un sólido (5%) a partir del compuesto del título de la preparación 27 y el ácido bórico correspondiente siguiendo el procedimiento del ejemplo 21.

- 20      EMBR: m/Z 407 (M+1)+.

Tiempo de retención: 14 min.

### Ejemplo 37

- 25      *4-Acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de ciclohexilo*

Obtenido en forma de un sólido (18%) a partir del compuesto del título de la preparación 28 y 3-bromo-4-metilpiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

- 30      EMBR: m/Z 399 (M+1)+.

- 35       $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,2 (s, 2 H), 1,3 (m, 5 H), 1,4 (m, 2 H), 1,7 (m, 2 H), 1,7 (s, 3 H), 1,8 (m, 2 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 4,8 (c, 1 H), 7,3 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 8,3 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 8,8 (s, 1 H).

### Ejemplo 38

*4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-metil-2-feniletilo*

- 40      Obtenido en forma de un sólido (23%) a partir del compuesto del título de la preparación 25 y el correspondiente ácido bórico siguiendo el procedimiento del ejemplo 21.

EMBR: m/Z 471 (M+1)+.

- 45       $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,2 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3 H), 1,4 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,5 (s, 3 H), 2,9 (m, 2 H), 4,2 (m, 2 H), 5,1 (m, 1 H), 7,2 (m, 5 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 7,9 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 8,2 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (s, 2 H).

### Ejemplo 39

- 50      *4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-feniletilo*

Obtenido en forma de un sólido (17%) a partir del compuesto del título de la preparación 26 y el correspondiente ácido bórico siguiendo el procedimiento del ejemplo 21.

- 55      EMBR: m/Z 457 (M+1)+.

S (DMSO- $d_6$ ): 1,4 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,5 (m, 6 H), 4,2 (m, 2 H), 5,9 (c,  $J = 6,5$  Hz, 1 H), 7,3 (m, 5 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 8,0 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 8,2 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (m, 2 H).

- 60      Ejemplo 40

*4-Acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de terc-butilo*

- 65      Obtenido en forma de un sólido (21%) a partir del compuesto del título de la preparación 34 y 3-bromo-4-metilpiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

EMBR: m/Z 373 (M+1)+.

## ES 2 251 867 B1

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,3 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 1,4 (s, 9 H), 1,7 (s, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 7,2 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 8,3 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 8,8 (s, 1 H).

### Ejemplo 41

*4-Acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-feniletilo*

Obtenido en forma de un sólido (9,6%) a partir de un compuesto del título de la preparación 26 y 3-bromo-4-metilpiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

EMBR: m/Z 421 (M+1)+.

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,3 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 1,5 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3 H), 1,7 (s, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (m, 2 H), 5,9 (c,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 7,2 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1 H), 7,3 (m, 5 H), 8,2 (m, 1 H), 8,3 (m,  $J = 3,9$  Hz, 1 H), 8,8 (s, 1 H).

### Ejemplo 42

*4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de sec-butilo*

Obtenido en forma de un sólido (2%) a partir del compuesto del título de la preparación 29 y el correspondiente ácido bórico siguiendo el procedimiento del ejemplo 21. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa.

EMBR: m/Z 409 (M+1)+.

Tiempo de retención: 15 min.

### Ejemplo 43

*4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo*

Obtenido en forma de un sólido (1,5%) a partir del compuesto del título de la preparación 17 y el correspondiente ácido bórico siguiendo el procedimiento del ejemplo 21. El producto se purificó mediante HPLC/EM preparativa.

EMBR: m/Z 438 (M+1)+.

Tiempo de retención: 10 min.

### Ejemplo 44

*4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-metoxi-1-metil-2-oxoetilo*

Obtenido en forma de un sólido (19%) a partir del compuesto del título de la preparación 18 y el correspondiente ácido bórico siguiendo el procedimiento del ejemplo 21.

EMBR: m/Z 439 (M+1)+.

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1,4 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3 H), 1,4 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,6 (s, 3 H), 3,6 (s, 3 H), 4,2 (c,  $J = 6,9$  Hz, 2 H), 5,1 (c,  $J = 7,0$  Hz, 1 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 7,9 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 8,2 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (m, 2 H).

Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones químicas según la presente invención.

### Ejemplos de composición

#### Ejemplo de composición 1

##### Preparación de comprimidos

##### Formulación:

Compuesto de la presente invención	5,0 mg
Lactosa	113,6 mg
Celulosa microcristalina	28,4 mg
Anhídrido de silicio ligero	1,5 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg

## ES 2 251 867 B1

Utilizando un mezclador se mezclan 15 g del compuesto de la presente invención con 340,8 g de lactosa y 85,2 g de celulosa microcristalina. La mezcla se somete a moldeo por compresión utilizando un compactador de rodillo, proporcionando un material comprimido de tipo escama. El material comprimido de tipo escama se pulveriza utilizando un molino de martillos, y el material pulverizado se tamiza a través de un tamiz de malla 20. Se añade una porción de 4,5 g de anhídrido de silicio ligero y 4,5 g de estearato de magnesio al material tamizado y se mezcla. El producto mezclado se somete a una máquina de formación de comprimidos equipada con un sistema de troquel/punzón de 7,5 mm de diámetro, obteniendo así 3.000 comprimidos de 150 mg de peso cada uno.

### 10 Ejemplo de composición 2

#### *Preparación de comprimidos recubiertos*

##### Formulación:

15	Compuesto de la presente invención	5,0 mg
	Lactosa	95,2 mg
	Almidón de maíz	40,8 mg
20	Poli(vinilpirrolidona) K25	7,5 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg
	Hidroxipropilcelulosa	2,3 mg
	Polietilenglicol 6000	0,4 mg
25	Dióxido de titanio	1,1 mg
	Talco purificado	0,7 mg

Utilizando una máquina granuladora en lecho fluidizado, se mezclan 15 g del compuesto de la presente invención con 285,6 g de lactosa y 122,4 g de almidón de maíz. Separadamente, se disuelven 22,5 g de poli(vinilpirrolidona) en 127,5 g de agua para preparar una solución aglutinante. Utilizando una máquina granuladora en lecho fluidizado, la solución aglutinante se pulveriza sobre la mezcla, proporcionando granulados. Se añade una porción de 4,5 g de estearato de magnesio a los gránulos obtenidos y se mezcla. La mezcla obtenida se somete a una máquina preparadora de comprimidos equipada con un sistema biconcavo de troquel/punzón de 6,5 mm de diámetro, obteniéndose así 3.000 comprimidos, cada uno de 150 mg de peso.

Separadamente, se prepara una solución de recubrimiento suspendiendo 6,9 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,2 g de polietilenglicol 6000, 3,3 g de dióxido de titanio y 2,1 g de talco purificado en 72,6 g de agua. Utilizando un dispositivo High Coated, se recubren los 3.000 comprimidos preparados anteriormente con la solución de recubrimiento, proporcionando comprimidos recubiertos con película de 154,5 mg de peso cada uno.

### Ejemplo de composición 3

#### 45 *Preparación de cápsulas*

##### Formulación:

50	Compuesto de la presente invención	5,0 mg
	Lactosa monohidratada	200 mg
	Dióxido de silicio coloidal	2 mg
	Almidón de maíz	20 mg
55	Estearato de magnesio	4 mg

Se mezclan 25 g de compuesto activo, 1 kg de lactosa monohidratada, 10 g de dióxido de silicio coloidal, 100 g de almidón de maíz y 20 g de estearato de magnesio. La mezcla se tamiza a través de un tamiz de malla 60, y después se rellenan 5.000 cápsulas de gelatina.



Ejemplo de composición 4

*Preparación de una crema*

5	Formulación:	
	Compuesto de la presente invención	1%
	Alcohol cetílico	3%
10	Alcohol estearílico	4%
	Monoestearato de glicerilo	4%
	Monoestearato de sorbitán	0,8%
	Monoestearato de sorbitán POE	0,8%
15	Vaselina líquida	5%
	Metilparabén	0,18%
	Propilparabén	0,02%
	Glicerina	15%
20	Agua purificada hasta	100%

Se prepara una emulsión de aceite en agua con los ingredientes enumerados anteriormente, utilizando procedimientos convencionales.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## 5



(1)

15

20 en la que

$R^1$  representa:

- un átomo de hidrógeno;

- un grupo alquilo, alqueno o alquino que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi, arilo, alquilo, alquino, oxo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamilo o mono- o dialquylcarbamilo;

R<sup>2</sup> representa un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

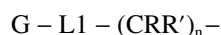
- átomos de halógeno;

- grupos alquilo y alquileo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxi, alcoxi, arilo, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo, carbamilo o mono- o dialquilcarbamilo

- grupos fenilo, hidroxi, hidroxicarbonilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, alcoxi, cicloalcoxi, nitro, ciano, arilo-xi, alquítio, ariltio, alquilsulfínio, alquilsulfonilo, alquilsulfamólo, acilo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamólo, mono- o dialquilcarbamólo, ureido, *N'*-alquilureido, *N',N'*-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilcarbonilo en el que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo

$R^4$  representa un grupo de fórmula:



en la que

n es un número entero de 0 a 3

R y R' se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior,

L1 es un grupo de unión seleccionado del grupo constituido por un enlace directo, un átomo de oxígeno, un grupo -CO-, -NR"-, -O(CO)NR"-, -O(CO)O-, -O-(CO)-, -R"N-(CO)- y -O(R"O)(PO)O-, en el que R" se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo de cadena corta

G se selecciona de átomos de hidrógeno y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico, arilo, arilalquilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituidos dichos grupos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;

## ES 2 251 867 B1

• grupos alquilo y alqueno, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y

• grupos hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfamilo, amino, mono- o dialquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamilo, mono- o dialquilcarbamilo, ureido, *N'*-alquiltio, *N',N'*-dialquiltio, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

y las sales o *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

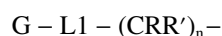
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^1$  se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi, alquiltio, hidroxycarbonilo y alcóxicarbonilo.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que  $R^2$  es un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, hidroxycarbonilo, alcoxi, alquiltio, alcóxicarbonilo, arilo, acilo, aciloxi, alquiltio, ariltio, amino, nitro, ciano, mono- o dialquilamino, acilamino, carbamilo o mono- o dialquilcarbamilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que  $R^2$  es un grupo heteroarilo que contiene N.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que  $R^2$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo inferior.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que  $R^4$  representa:



en la que:

$n$  es un número entero de 1 a 3,

$R$  y  $R'$  se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior,

$L1$  es un grupo de unión seleccionado del grupo constituido por un enlace directo, un átomo de oxígeno y grupos  $-O(CO)-$  y  $-O(CO)O-$ ;

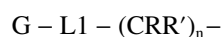
$G$  se selecciona de grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

• átomos de halógeno;

• grupos alquilo y alqueno que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y

• grupos hidroxilo, alcoxi y cicloalquilo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que  $R^4$  representa:



en la que

$n$  es un número entero de 1 a 2,

$R$  y  $R'$  se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos metilo,

$L1$  es un enlace directo; y

$G$  se selecciona de grupos alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituidos dichos grupos con uno o más átomos de halógeno.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo.

## ES 2 251 867 B1

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que es uno de:

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo,

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo,

4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo,

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo,

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de bencilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo,

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-metilbutilo,

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-metoxietilo,

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de ciclopropilmetilo,

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo,

4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-feniletilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de bencilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de ciclohexilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de *terc*-butilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de ciclobutilo,

4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de ciclohexilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-metil-2-feniletilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-feniletilo,

4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de *terc*-butilo,

4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-feniletilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de *sec*-butilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo,

4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-metoxi-1-metil-2-oxoetilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de bencilo,

1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo,

1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo,

1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de piridin-2-ilmetilo,

1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo,

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo,

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo,

## ES 2 251 867 B1

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-tienilmetilo,  
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-tienilmetilo,  
5 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-metoxibencilo,  
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-metoxibencilo,  
1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 3-clorobencilo,  
10 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-feniletilo,  
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-feniletilo,  
15 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-piridin-4-iletilo,  
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-piridin-4-iletilo,  
1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 1-piridin-4-iletilo,  
20 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo,  
1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo,  
25 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección patológica o trastorno susceptible de mejora mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 4.

12. Uso según la reivindicación 11, en el que el medicamento es para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

13. Un producto de combinación que comprende:

(i) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; y

(ii) otro compuesto seleccionado de (a) esteroides, (b) agentes inmunosupresores, (c) bloqueantes de receptor de células T y (d) fármacos antiinflamatorios, (e) agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos y (f) antagonistas de los receptores M3 muscarínicos

para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 251 867

⑫ Nº de solicitud: 200401512

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 21.06.2004

⑭ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2195785 A1 (ALMIRALL PRODESFARMA S.A) 01.12.2003, todo el documento.	1-14
A	WO 03097613 A1 (ALMIRALL PRODESFARMA S.A) 27.11.2003, todo el documento.	1-14
A	DAL PIAZ, V. et al.: "5-Acyl-6-aryl-4-nitro-3(2H) pyridazinones and related 4-amino compounds: synthesis and pharmacological evaluation". Journal of pharmaceutical sciences, 1991, vol. 80 (4) páginas 341-348, tabla III.	1-14
A	DAL PIAZ, V. et al.: "4,5-functionalized 6-phenyl-3(2H)-pyridazinones: synthesis and evaluation of antinociceptive activity". Eur. J. Med. Chem. 1996, vol. 31, páginas 65-70, tabla I.	1-14
A	COSTANTINO, L. et al.: "Isoxazolo-(3,4-d)-pyridazin-7-(6H)-one as a potential substrate for new aldose reductase inhibitors". J. Med. Chem. 1999, vol. 42, páginas 1894-1900, tabla 3.	1-14

#### 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

21.03.2006

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D 237/24** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 409/14** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/501** (2006.01)