



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 301 859**

51 Int. Cl.:

C07D 237/24 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03782471 .1**

86 Fecha de presentación : **22.12.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1575926**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.09.2005**

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

30 Prioridad: **26.12.2002 ES 200203003**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

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

72 Inventor/es: **Dal Piaz, Vittorio;**
Aguilar Izquierdo, Nuria;
Buil Albero, María Antonia;
Carrascal Riera, Marta;
Gracia Ferrer, Jordi;
Giovannoni, Maria, Paola y
Vergelli, Claudia

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

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

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

10 Las fosfodiesterasas (PDEs) comprenden una superfamilia de enzimas responsables de la hidrólisis e inactivación de los segundos mensajeros, monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Hasta la fecha se han identificado once familias diferentes de PDE (PDE1 a PDE11), que se diferencian en la preferencia por el sustrato, la actividad catalítica, la sensibilidad a activadores e inhibidores endógenos y en los genes que las codifican.

15 La familia de isoenzimas PDE4 presentan una alta afinidad por el AMP cíclico pero tiene una débil afinidad por el GMP cíclico. Se ha asociado un aumento en los niveles de AMP cíclico causado por la inhibición de PDE4 con la supresión de la activación celular en una amplia gama de células inflamatorias e inmunes, incluyendo linfocitos, macrófagos, basófilos, neutrófilos y eosinófilos. Por otro lado, la inhibición de PDE4 reduce la liberación de la citoquina Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α). La biología de la PDE4 se describe en varias 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.

20 A la vista de estos efectos fisiológicos, se han descrito recientemente inhibidores de PDE4 de diversas estructuras químicas para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias crónicas y agudas y para otros estados patológicos, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de alivio 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, 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 o Van de Mey *et al. J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2511-2522.

25 Están en desarrollo activo unos pocos compuestos que tienen la capacidad de inhibir de forma selectiva la fosfodiesterasa 4. Ejemplos de estos compuestos son cipamfilina (patente europea número 0 389 282 B1), arofilina (patente europea número 0 435 811 B1), cilomilast, roflumilast (patente europea número 0 706 513 B1), mesopram (patente europea número 0 859 766 B1) y pumafentrina (solicitud de patente PCT número 98/21208 A1).

30 Los autores de la presente invención han descubierto ahora que una nueva serie de derivados de piridazin-3(2H)-ona son inhibidores potentes y selectivos de PDE4 y, por tanto, son útiles en el tratamiento o prevención de estos estados patológicos, enfermedades y trastornos, en particular, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o síndrome del intestino irritable.

Otros derivados de piridazin-3(2H)-ona ya se han descrito en: Dal Piaz *et al. J. Pharmaceutical Sciences* **1991**, 80, 341-348, Ciciani *et al. Farmaco* **1991**, 46, 873-885 y Constantino *et al. J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1894-1900.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden usar también combinados con otros fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, se pueden usar combinados con esteroides o agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina o bloqueadores de los receptores de linfocitos T. 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 con esteroides y con inmunosupresores.

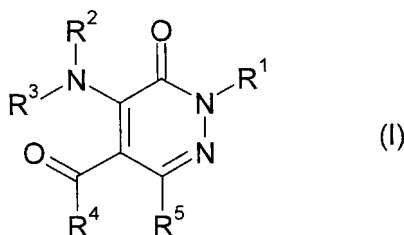
40 Al igual que otros inhibidores de PDE4 (véanse las referencias anteriormente), los compuestos de la invención se pueden usar también para bloquear los efectos ulcerogénicos inducidos por una diversidad de agentes etiológicos, tales como fármacos antiinflamatorios (agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos), el estrés, amoníaco, etanol y ácidos concentrados. Estos se pueden usar solos o combinados con antiácidos y/o fármacos antiseoretos en el tratamiento preventivo y/o curativo de patologías gastrointestinales como las úlceras inducidas por fármacos, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con *H. Pylori*, esofagitis y enfermedad de reflujo gastroesofágico.

45 Los compuestos se pueden usar también en el tratamiento de situaciones patológicas en las que se produce lesión a las células o tejidos por medio de estados como anoxia o la producción de un exceso de radicales libres. Ejemplos de tales efectos beneficiosos son la protección del tejido cardíaco después de una oclusión de la arteria coronaria o la prolongación de la viabilidad celular y tisular cuando se añaden los compuestos de la invención para conservar soluciones destinadas a almacenar órganos para trasplante o fluidos como la sangre o esperma. También son beneficiosos en la reparación de tejidos y en la curación de heridas.

65

ES 2 301 859 T3

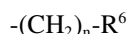
Por consiguiente, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I):



en la que

R¹ representa un grupo seleccionado de:

- un grupo alquilo C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1,2,3 ó 4 grupos hidroxilo; y
- un grupo de fórmula



en la que n es un número entero que varía de 1 a 3 y R⁶ representa un grupo cicloalquilo C₃-C₆,

R² es un átomo de hidrógeno,

R³ representa un grupo arilo C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de:

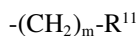
- átomos de halógeno;
- grupos alquilo C₁-C₂₀ y alquileo C₁-C₆, que están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y grupos fenilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, ariloxi C₅-C₁₄, (alquil C₁-C₁₀)tio, oxo, amino, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)amino, acilamino, hidroxicarbonilo, (alcoxi C₁-C₁₀)carbonilo, carbamoilo, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)carbamoilo
- grupos fenilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, cicloalcoxi C₃-C₇, nitro, ariloxi C₅-C₁₄, (alquil C₁-C₁₀)tio, (alquil C₁-C₁₀)sulfinilo, (alquil C₁-C₁₀)sulfonilo, (alquil C₁-C₁₀)sulfamoilo, acilo, amino, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)amino, acilamino, hidroxicarbonilo, (alcoxi C₁-C₁₀)carbonilo, carbamoilo, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)carbamoilo, ureido, N'-(alquil C₁-C₁₀)ureido, N',N'-di-(alquil C₁-C₁₀)ureido, (alquil C₁-C₁₀)sulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)aminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

R⁵ representa un grupo -COOR⁷ o un grupo arilo C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo C₁-C₂₀ y alquileo C₂-C₂₀, que están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, ariloxi C₅-C₁₄, (alquil C₁-C₁₀)tio, oxo, amino, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)amino, acilamino, hidroxicarbonilo, (alcoxi C₁-C₁₀)carbonilo, carbamoilo, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)carbamoilo; y
- grupos fenilo, hidroxilo, (alquileo C₁-C₆)dioxi, alcoxi C₁-C₁₀, cicloalcoxi C₃-C₇, nitro, (alquil C₁-C₁₀)tio, (alquil C₁-C₁₀)sulfinilo, (alquil C₁-C₁₀)sulfonilo, (alquil C₁-C₁₀)sulfamoilo, amino, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)amino, acilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, (alcoxi C₁-C₁₀)carbonilo, carbamoilo, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)carbamoilo, ureido, N'-(alquil C₁-C₁₀)ureido, N',N'-di-(alquil C₁-C₁₀)ureido, (alquil C₁-C₁₀)sulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)aminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

ES 2 301 859 T3

en el que R^7 representa un alquilo C_1-C_{20} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi C_1-C_{10} , ariloxi C_5-C_{14} , (alquil C_1-C_{10})tio, oxo, amino, mono- o di-(alquil C_1-C_{10})amino, acilamino, hidroxicarbonilo, (alcoxi C_1-C_{10})carbonilo, carbamoilo, mono- o di-(alquil C_1-C_{10})carbamoilo o un grupo de fórmula

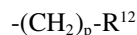


en la que m es un número entero de 0 a 4 y R^{11} representa:

- un grupo cicloalquilo C_3-C_7 o cicloalquenilo C_3-C_7 ;
- un grupo arilo C_5-C_{14} , que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo C_1-C_{20} , hidroxilo, alcoxi C_1-C_{10} , (alquilenilo C_1-C_6)dioxo, (alquil C_1-C_{10})tio, amino, mono- o di-(alquil C_1-C_{10})amino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, (alcoxi C_1-C_{10})carbonilo, carbamoilo, mono- o di-(alquil C_1-C_{10})carbamoilo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi; o
- un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo C_1-C_{20} , hidroxilo, alcoxi C_1-C_{10} , (alquilenilo C_1-C_6)dioxo, amino, mono- o di-(alquil C_1-C_{10})amino, nitro, ciano o trifluorometilo;

R^4 representa

- un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que está no sustituido o sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo hidroxilo;
- un grupo mono-(alquil C_1-C_4)amino o di-(alquil C_1-C_4)amino no sustituido;
- un grupo alquilo C_1-C_4 que está no sustituido o sustituido con uno o más, por ejemplo, 1 ó 2, sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , amino, mono(alquil C_1-C_4)amino y di(alquil C_1-C_4)amino;
- un grupo fenil(alquilo C_1-C_4)- no sustituido; o
- un grupo de fórmula



en la que p es 2 y R^{12} representa un radical seleccionado de fenilo, piridilo y tienilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo C_1-C_{20} , hidroxilo, alcoxi C_1-C_{10} , (alquilenilo C_1-C_6)dioxo, amino, mono- o di(alquil C_1-C_{10})amino, nitro, ciano y trifluorometilo,

siendo cada resto acilo en R^3 , R^5 y R^{11} un radical C_2-C_{20} unido a un radical carbonilo;

así como los N-óxidos obtenibles de los radicales heteroarilo presentes en la estructura cuando dichos radicales comprenden átomos de nitrógeno y sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que cuando R^5 no es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido ni un grupo $COOR^7$, entonces R^3 es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.

Ciertos derivados de piridazin-3(2H)-ona de estructura similar, que no están dentro del alcance de la presente invención se han descrito en *J. Pharm. Sci.* **1991**, 80, 341-348 y *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1894-1900.

Otros objetos de la presente invención son proporcionar procedimientos 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 mejoría mediante la inhibición de PDE4. Se describen procedimientos de tratamiento de enfermedades susceptibles de aliviarse mediante la inhibición de PDE4, comprendiendo los procedimientos la administración de los compuestos de la invención a un sujeto que necesite el tratamiento.

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

ES 2 301 859 T3

Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-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 iso-hexilo.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alqueno incluye radicales mono o poliinsaturados lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alqueno son radicales "alqueno inferior" que tienen de 2 a 8, preferiblemente, de 2 a 6 y, más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. En particular, se prefiere que los radicales alqueno 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.

Cuando se dice que los radicales alquilo o alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos se hace referencia a que incluyen radicales alquilo o alqueno lineales o ramificados como se han definido antes, que pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo, por 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o distinto.

Un grupo alqueno opcionalmente sustituido citado está normalmente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. 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. Normalmente los sustituyentes de los grupos alqueno no se encuentran a su vez sustituidos.

Un grupo alquilo opcionalmente sustituido citado está normalmente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. 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. Normalmente los sustituyentes de los grupos alquilo no se encuentran a su vez sustituidos. Los grupos alquilo opcionalmente sustituidos preferidos son no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 átomos de flúor.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alqueno incluye restos alquilo divalentes que tienen de forma típica de 1 a 6, por ejemplo, de 1 a 4, átomos de carbono. Ejemplos de radicales alqueno C_1 - C_4 incluyen metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.

Un grupo alqueno opcionalmente sustituido citado está de forma típica no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. 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 está presente un radical alqueno como sustituyente sobre otro radical, se deberá considerar como un único sustituyente y no como un radical formado por dos sustituyentes.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alcoxi (o alquilo) incluye radicales que contienen grupos oxi lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales alcoxi más preferidos son "alcoxi inferior" que tiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo alcoxi está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. 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. Normalmente los sustituyentes de los grupos alcoxi no se encuentran a su vez sustituidos.

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

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquiltio incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, de 1 a 10 átomos de carbono unido a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio más preferidos son radicales "alquiltio inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo alquiltio está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. 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. Normalmente los sustituyentes de los grupos alquiltio no se encuentran a su vez sustituidos.

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

Tal y como se usa en la presente memoria, el término monoalquilamino incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, de 1 a 10 átomos de carbono, unido a un radical -NH- divalente. Los radicales monoalquilamino más preferidos son radicales “monoalquilamino inferior” que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo monoalquilamino contiene de forma típica un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. 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. Normalmente los sustituyentes de los grupos monoalquilamino no se encuentran a su vez sustituidos.

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

Tal y como se usa en la presente memoria, el término dialquilamino incluye 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 a los mismos. Los radicales dialquilamino más preferidos son radicales “dialquilamino inferior” que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

Un grupo dialquilamino contiene de forma típica dos grupos alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. 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. Normalmente los sustituyentes de los grupos dialquilamino no se encuentran a su vez sustituidos.

Los radicales dialquilamino opcionalmente sustituidos preferidos incluyen dimetilamino, dietilamino, metil(etil)amino, di(n-propil)amino, n-propil(metil)amino, n-propil(etil)amino, di(i-propil)amino, i-propil(metil)amino, i-propil(etil)amino, di(n-butil)amino, n-butil(metil)amino, n-butil(etil)amino, n-butil(i-propil)amino, di(sec-butil)amino, sec-butil(metil)amino, sec-butil(etil)amino, sec-butil(n-propil)amino, sec-butil(i-propil)amino, di(terc-butil)amino, terc-butil(metil)amino, terc-butil(etil)amino, terc-butil(n-propil)amino, terc-butil(i-propil)amino, trifluorometil(metil)amino, trifluorometil(etil)amino, trifluorometil(n-propil)amino, trifluorometil(i-propil)amino, trifluorometil(n-butil)amino, trifluorometil(sec-butil)amino, difluorometil(metil)amino, difluorometil(etil)amino, difluorometil(n-propil)amino, difluorometil(i-propil)amino, difluorometil(n-butil)amino, difluorometil(sec-butil)amino, difluorometil(terc-butil)amino, difluorometil(trifluorometil)amino, hidroximetil(metil)amino, etil(hidroximetil)amino, hidroximetil(n-propil)amino, hidroximetil(i-propil)amino, n-butil(hidroximetil)amino, sec-butil(hidroximetil)amino, terc-butil(hidroximetil)amino, difluorometil(hidroximetil)amino, hidroximetil(trifluorometil)amino, hidroxietil(metil)amino, etil(hidroxietil)amino, hidroxietil(n-propil)amino, hidroxietil(i-propil)amino, n-butil(hidroxietil)amino, sec-butil(hidroxietil)amino, terc-butil(hidroxietil)amino, difluorometil(hidroxietil)amino, hidroxietil(trifluorometil)amino, hidroxipropil(metil)amino, etil(hidroxipropil)amino, hidroxipropil(n-propil)amino, hidroxipropil(i-propil)amino, n-butil(hidroxipropil)amino, sec-butil(hidroxipropil)amino, terc-butil(hidroxipropil)amino, difluorometil(hidroxipropil)amino y hidroxipropil(trifluorometil)amino.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término hidroxialquilo incluye radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono pudiendo estar uno cualquiera de los cuales sustituido con uno o más radicales hidroxilo.

Ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alcoxicarbonilo incluye radicales alquilo lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 10 átomos de carbono y están unidos a un radical oxicarbonilo. Los radicales alcoxicarbonilo más preferidos son radicales “alcoxicarbonilo inferior” en los cuales la parte alquilo tiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 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 distintos. 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. Normalmente los sustituyentes de los grupos alcoxicarbonilo no se encuentran a su vez sustituidos.

Los radicales alcoxicarbonilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, i-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, trifluorometoxicarbonilo, difluorometoxicarbonilo, hidroximetoxicarbonilo, 2-hidroxietoxicarbonilo y 2-hidroxipropoxicarbonilo.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término monoalquilcarbamoilo incluye radicales que contienen radicales alquilo lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos de 1 a 10 átomos de carbono y unidos al nitrógeno de un radical -NHCO-. Los radicales monoalquilcarbamoilo más preferidos son los radicales “monoalquilcarbamoilo inferior” en los cuales la parte alquilo tiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo monoalquilcarbamoílo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de un grupo monoalquilcarbamoílo no se encuentran a su vez sustituidos.

Los radicales monoalquilcarbamoílo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, n-propilcarbamoílo, i-propilcarbamoílo, n-butilcarbamoílo, sec-butilcarbamoílo, terc-butilcarbamoílo, trifluorometilcarbamoílo, difluorometilcarbamoílo, hidroximetilcarbamoílo, 2-hidroxietilcarbamoílo y 2-hidroxipropilcarbamoílo.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término dialquilcarbamoílo incluye 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 dialquilcarbamoílo más preferidos son los radicales "dialquilcarbamoílo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

Un grupo dialquilcarbamoílo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de un grupo dialquilcarbamoílo no se encuentran a su vez sustituidos.

Los radicales dialquilcarbamoílo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo, metil(etil)carbamoílo, di(n-propil)carbamoílo, n-propil(metil)carbamoílo, n-propil(etil)carbamoílo, di(i-propil)carbamoílo, i-propil(metil)carbamoílo, i-propil(etil)carbamoílo, di(n-butil)carbamoílo, n-butil(metil)carbamoílo, n-butil(etil)carbamoílo, n-butil(i-propil)carbamoílo, di(sec-butil)carbamoílo, sec-butil(metil)carbamoílo, sec-butil(etil)carbamoílo, sec-butil(n-propil)carbamoílo, sec-butil(i-propil)carbamoílo, di(terc-butil)carbamoílo, terc-butil(metil)carbamoílo, terc-butil(etil)carbamoílo, terc-butil(n-propil)carbamoílo, terc-butil(i-propil)carbamoílo, trifluorometil(metil)carbamoílo, trifluorometil(etil)carbamoílo, trifluorometil(n-propil)carbamoílo, trifluorometil(i-propil)carbamoílo, trifluorometil(n-butil)carbamoílo, trifluorometil(sec-butil)carbamoílo, difluorometil(metil)carbamoílo, difluorometil(etil)carbamoílo, difluorometil(n-propil)carbamoílo, difluorometil(i-propil)carbamoílo, difluorometil(n-butil)carbamoílo, difluorometil(sec-butil)carbamoílo, difluorometil(terc-butil)carbamoílo, difluorometil(trifluorometil)carbamoílo, hidroximetil(metil)carbamoílo, etil(hidroximetil)carbamoílo, hidroximetil(n-propil)carbamoílo, hidroximetil(i-propil)carbamoílo, n-butil(hidroximetil)carbamoílo, sec-butil(hidroximetil)carbamoílo, terc-butil(hidroximetil)carbamoílo, difluorometil(hidroximetil)carbamoílo, hidroximetil(trifluorometil)carbamoílo, hidroxietil(metil)carbamoílo, etil(hidroxietil)carbamoílo, hidroxietil(n-propil)carbamoílo, hidroxietil(i-propil)carbamoílo, n-butil(hidroxietil)carbamoílo, sec-butil(hidroxietil)carbamoílo, terc-butil(hidroxietil)carbamoílo, difluorometil(hidroxietil)carbamoílo, hidroxietil(trifluorometil)carbamoílo, hidroxipropil(metil)carbamoílo, etil(hidroxipropil)carbamoílo, hidroxipropil(n-propil)carbamoílo, hidroxipropil(i-propil)carbamoílo, n-butil(hidroxipropil)carbamoílo, sec-butil(hidroxipropil)carbamoílo, terc-butil(hidroxipropil)carbamoílo, difluorometil(hidroxipropil)carbamoílo e hidroxipropil(trifluorometil)carbamoílo.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquilsulfinilo incluye radicales que contienen radicales alquilo lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, de 1 a 10 átomos de carbono y unidos a un radical -SO- divalente. Los radicales alquilsulfinilo más preferidos son radicales "alquilsulfinilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente, de 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 distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de un grupo alquilsulfinilo no se encuentran a su vez sustituidos.

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

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquilsulfonilo incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, de 1 a 10 átomos de carbono y unidos a un radical -SO₂- divalente. Los radicales alquilsulfonilo más preferidos son radicales "alquilsulfonilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente, de 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 distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de un grupo alquilsulfonilo no se encuentran a su vez sustituidos.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término monoalquilaminosulfonilo incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, de 1 a 10 átomos de carbono y unidos al nitrógeno de un radical -NHSO₂-. Los radicales monoalquilaminosulfonilo más preferidos son radicales "monoalquilaminosulfonilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 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 distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de un grupo monoalquilaminosulfonilo no se encuentran a su vez sustituidos.

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

Tal y como se usa en la presente memoria, el término dialquilaminosulfonilo incluye radicales que contienen un radical NSO_2 - 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 de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente de 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 distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de un grupo dialquilaminosulfonilo no se encuentran a su vez 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(i-propil)aminosulfonilo, i-propil(metil)aminosulfonilo, i-propil(etil)aminosulfonilo, di(n-butil)aminosulfonilo, n-butil(metil)aminosulfonilo, n-butil(etil)aminosulfonilo, n-butil(i-propil)aminosulfonilo, di(sec-butil)aminosulfonilo, sec-butil(metil)aminosulfonilo, sec-butil(etil)aminosulfonilo, sec-butil(n-propil)aminosulfonilo, sec-butil(i-propil)aminosulfonilo, di(terc-butil)aminosulfonilo, terc-butil(metil)aminosulfonilo, terc-butil(etil)aminosulfonilo, terc-butil(n-propil)aminosulfonilo, terc-butil(i-propil)aminosulfonilo, trifluorometil(metil)aminosulfonilo, trifluorometil(etil)aminosulfonilo, trifluorometil(n-propil)aminosulfonilo, trifluorometil(i-propil)aminosulfonilo, trifluorometil(n-butil)aminosulfonilo, trifluorometil(sec-butil)aminosulfonilo, difluorometil(metil)aminosulfonilo, difluorometil(etil)aminosulfonilo, difluorometil(n-propil)aminosulfonilo, difluorometil(i-propil)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(i-propil)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(i-propil)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(i-propil)aminosulfonilo, n-butil(hidroxipropil)aminosulfonilo, sec-butil(hidroxipropil)aminosulfonilo, terc-butil(hidroxipropil)aminosulfonilo, difluorometil(hidroxipropil)aminosulfonilo e hidroxipropil(trifluorometil)aminosulfonilo.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquilsulfamoilo incluye 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_2 -. Los radicales alquilsulfamoilo más preferidos son los radicales "alquilsulfamoilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 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 distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de un grupo alquilsulfamoilo no se encuentran a su vez sustituidos.

Los radicales alquilsulfamoilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, n-propilsulfamoilo, i-propilsulfamoilo, n-butilsulfamoilo, sec-butilsulfamoilo, terc-butilsulfamoilo, trifluorometilsulfamoilo, difluorometilsulfamoilo, hidroximetilsulfamoilo, 2-hidroxietilsulfamoilo y 2-hidroxipropilsulfamoilo.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquilsulfamido incluye 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 $\text{-NHSO}_2\text{NH-}$. Los radicales alquilsulfamido más preferidos son los radicales "alquilsulfamido inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 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 distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de un grupo alquilsulfamido no se encuentran a su vez sustituidos.

Los radicales alquilsulfamido opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilsulfamido, etilsulfamido, n-propilsulfamido, i-propilsulfamido, n-butilsulfamido, sec-butilsulfamido, terc-butilsulfamido, trifluorometilsulfamido, difluorometilsulfamido, hidroximetilsulfamido, 2-hidroxietilsulfamido y 2-hidroxisulfamido.

ES 2 301 859 T3

Tal y como se usa en la presente memoria, el término N'-alquilureido incluye 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 preferidos son radicales "N'-alquilureido inferior" en los cuales la parte alquilo tiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 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 distintos. 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. Normalmente los sustituyentes de un grupo N'-alquilureido no se encuentran a su vez sustituidos.

Los radicales N'-alquilureido opcionalmente sustituidos preferidos incluyen N'-metilureido, N'-etilureido, N'-n-propilureido, N'-i-propilureido, N'-n-butilureido, N'-sec-butilureido, N'-terc-butilureido, N'-trifluorometilureido, N'-difluorometilureido, N'-hidroximetilureido, N'-2-hidroxietilureido y N'-2-hidroxipropilureido.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término N',N'-dialquilureido incluye radicales que contienen 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 de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 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 distintos. 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. Normalmente los sustituyentes de un grupo N'-alquilureido no se encuentran a su vez 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(i-propil)ureido, N'-i-propil,N'-metilureido, N'-i-propil,N'-etilureido, N',N'-di(n-butil)ureido, N'-n-butil,N'-metilureido, N'-n-butil,N'-etilureido, N'-n-butil,N'-(i-propil)ureido, N',N'-di(sec-butil)ureido, N'-sec-butil,N'-metilureido, N'-sec-butil,N'-etilureido, N'-sec-butil,N'-(n-propil)ureido, N'-sec-butil,N'-(i-propil)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'-(i-propil)ureido, N'-trifluorometil,N'-metilureido, N'-trifluorometil,N'-etilureido, N'-trifluorometil,N'-(n-propil)ureido, N'-trifluorometil,N'-(i-propil)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'-(i-propil)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'-(i-propil)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'-(i-propil)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'-(i-propil)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.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término acilo incluye radicales lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen de 2 a 20 átomos de carbono o, con preferencia, de 2 a 12 átomos de carbono unidos a un radical carbonilo. Más preferiblemente los radicales acilo son radicales "acilo inferior" de fórmula -COR, en los que R es un grupo hidrocarburo, preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 2 a 8, preferiblemente de 2 a 6 y, más preferiblemente, de 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 distintos. 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. Normalmente los sustituyentes de un grupo acilo no se encuentran a su vez sustituidos.

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

Tal y como se usa en la presente memoria, el término radical arilo incluye de forma típica un radical arilo C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico tal como fenilo, naftilo, antranilo o fenantrilo. Se prefiere fenilo.

Un radical arilo opcionalmente sustituido citado está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil, grupos alcóxicarbonilo en los que la parte alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxicarbonilo, grupos carbamoilo, grupos nitro, grupos ciano, grupos alquilo C₁-C₄, grupos alcoxi C₁-C₄, y grupos hidroxialquilo C₁-C₄. Cuando un radical arilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes

yentes pueden ser iguales o distintos. A menos que se especifique lo contrario los sustituyentes de los grupos arilo son normalmente no sustituidos.

5 Tal y como se usa en la presente memoria, el término radical heteroarilo incluye un sistema de anillos de 5 a 14 miembros, preferiblemente un sistema de anillos 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 simple o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo.

10 Un radical heteroarilo opcionalmente sustituido citado está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alcóxicarbonilo en los que la parte alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos nitro, grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁-C₄ y grupos alcoxi C₁-C₄. Cuando un radical heteroarilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. A menos que se especifique lo contrario los sustituyentes de los grupos heteroarilo son normalmente no sustituidos.

15 Los ejemplos incluyen radicales piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, benzofuranilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinnolinilo, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo, tiantrenilo, pirazolilo, 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo y los diversos anillos del tipo pirrolopiridilo.

25 En la presente invención, la mención de radicales o restos heteroarilo opcionalmente sustituidos se pretende que cubra los N-óxidos obtenibles a partir de dichos radicales cuando comprenden átomos de nitrógeno.

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

30 Tal y como se usa en la presente memoria, el término cicloalquilo incluye radicales carbocíclicos saturados y, a no ser que se indique de otro modo, un radical cicloalquilo tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono.

35 Un radical cicloalquilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. 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 cicloalquilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Normalmente los sustituyentes de los grupos cicloalquilo no se encuentran a su vez sustituidos.

40 Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefieren ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término cicloalquenilo incluye radicales carbocíclicos parcialmente insaturados y, a no ser que se indique de otro modo, un radical cicloalquenilo tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono.

45 Un radical cicloalquenilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. 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 tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Normalmente los sustituyentes de los grupos cicloalquenilo no se encuentran a su vez sustituidos.

Los ejemplos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Preferiblemente, es ciclopentenilo y ciclohexenilo.

55 De forma típica, cuando un radical cíclico tiene un puente con un radical alquileo o alquilendioxi, el radical de puente está unido al anillo en átomos no adyacentes.

60 Tal y como se usa en la presente memoria, el término átomo de halógeno incluye los átomos de cloro, flúor, bromo y yodo. Un átomo de halógeno es típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferible cloro y flúor. Cuando el término halo se usa como prefijo tiene el mismo significado.

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo acilamino es normalmente un grupo acilo ligado a un grupo amino.

65 Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo alquilendioxi es normalmente -O-R-O- siendo R un grupo alquileo.

ES 2 301 859 T3

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo alcoxiacilo es normalmente un grupo alcoxi ligado a un grupo acilo.

5 Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo aciloxi es normalmente un grupo acilo ligado a un átomo de oxígeno.

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo cicloalcoxi es normalmente un grupo cicloalquilo ligado a un átomo de oxígeno.

10 Los compuestos que contienen uno o más centros quirales se pueden usar en forma enantioméricamente o diastereoisoméricamente pura, o en forma de una mezcla de isómeros.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término sal farmacéuticamente aceptable incluye sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico y 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 de metales alcalino-térreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

20 Conforme a una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R¹ es un grupo alquilo C₁-C₄ no sustituido, un hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido o un ciclopropil(alquilo C₁-C₄)- no sustituido.

25 En otra realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R³ representa un grupo seleccionado de arilo C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico o grupos heteroarilo de 5 a 14 miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, que están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- 30 • grupos alquilo (C₁-C₄) que están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 grupos hidroxí.

35 En otra realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R³ representa un grupo seleccionado de arilo C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, que están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de:

- 40 • átomos de halógeno;
- grupos alquilo C₁-C₂₀ o alquilenos C₁-C₆, que están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y
- 45 • grupos fenilo, hidroxí, hidroxicarbonilo, hidroxialquilo C₁-C₁₀, (alcoxi C₁-C₁₀)carbonilo, alcoxi C₁-C₁₀, cicloalcoxi C₃-C₇, nitro, ariloxi C₅-C₁₄, (alquil C₁-C₁₀)tio, (alquil C₁-C₁₀)sulfinilo, (alquil C₁-C₁₀)sulfonilo, (alquil C₁-C₁₀)sulfamoilo, acilo, amino, mono- o di(alquil C₁-C₁₀)amino, acilamino, carbamoilo, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)carbamoilo, ureido, N'-(alquil C₁-C₁₀)ureido, N',N'-di(alquil C₁-C₁₀)ureido, (alquil C₁-C₁₀)sulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)aminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi.
- 50

Más preferiblemente, R³ representa un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 14 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando los grupos fenilo, naftilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes no sustituidos seleccionados de:

- átomos de halógeno, por ejemplo átomos de fluor y cloro;
- grupos alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄; y
- 60 • grupos alcoxi C₁-C₄, nitro, hidroxí, hidroxicarbonilo, carbamoilo, (alcoxi C₁-C₄)-carbonilo y ciano.

De modo todavía más preferido R³ representa un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido seleccionado de radicales oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoxazolilo, naftiridinilo, benzofuranilo, pirazinilo, pirimidinilo sustituidos o no sustituidos y los diversos radicales pirrolopiridilo.

ES 2 301 859 T3

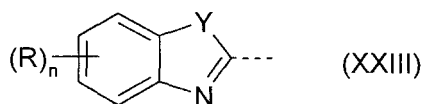
En otra realización más de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R^5 representa un grupo $COOR^7$ o un grupo arilo C_5-C_{14} monocíclico o policíclico o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_1-C_4 , grupos alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, un grupo hidroxycarbonilo y grupos alcoxi C_1-C_4 , en el que R^7 tiene el significado definido anteriormente.

En otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R^5 representa un grupo $-COOR^7$ o un grupo arilo C_5-C_{14} monocíclico o policíclico o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alcoxi C_1-C_4 y en el que R^7 tiene el significado definido anteriormente.

Más preferiblemente R^5 representa $-CO_2R^7$ en el que R^7 representa un grupo alquilo C_1-C_4 no sustituido, o R^5 representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando los grupos fenilo, y heteroarilo no sustituidos o sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de grupos alcoxi C_1-C_4 y átomos de halógeno, por ejemplo átomos de cloro y flúor.

De modo todavía más preferido R^5 representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido seleccionado de radicales oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoxazolilo, naftiridinilo, benzofuranilo, pirazinilo, pirimidinilo no sustituidos o sustituidos y los diversos radicales del tipo pirrolopiridilo.

Finalmente, en otra realización de la presente invención, cuando R^5 representa un grupo heteroarilo policíclico, éste es de forma típica un grupo de la fórmula (XXIII):



en la que Y representa un átomo de O, un átomo de S o un grupo $-NH-$, n es 0, 1 o 2 y cada R puede ser igual o diferente y es un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C_1-C_4 .

Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de metilo

5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

3-{[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzonitrilo

4-{[5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzoato de metilo

ES 2 301 859 T3

5-Acetil-4-[(2-fluorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
 5 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
 3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo
 10 5-Acetil-2-etil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
 3-{[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzonitrilo
 15 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
 20 3-{[5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzonitrilo
 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
 25 5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
 30 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
 35 5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
 4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de metilo
 5-Acetil-2-etil-4-[(2-metoxifenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
 40 5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
 45 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
 3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo
 5-Acetil-2-etil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
 50 Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico
 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
 55 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
 3-{[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzonitrilo
 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
 60 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(2-fluorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
 65 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
 3-{[5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzonitrilo

ES 2 301 859 T3

- 5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-fenil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(3,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 10 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(pirimidin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 15 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(5-nitropiridin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(1H-indol-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 20 5-Acetil-4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(tiantren-1-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 25 3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo
- 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(1H-1,2,4-triazol-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 30 5-Acetil-2-etil-4-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(2H-indazol-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 35 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxilato de metilo
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 40 Ácido 3-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-tiofeno-2-carboxílico
- 5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilcinnolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilquinolin-8-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 45 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(1H-indol-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 50 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(6-metoxiquinolin-8-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(5-bromoquinolin-8-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 55 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 60 5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-2-isopropil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 65 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(3-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

ES 2 301 859 T3

- 5-Acetil-6-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona
- 5 5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzamida
- 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-1-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 10 5-Acetil-4-[(2-butilquinazolin-4-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-(1,2-benzisotiazol-3-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 15 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(2-hidroxi-7H-purin-6-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinazolin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 20 5-Acetil-4-[(4-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 25 5-Acetil-4-[(4,6-dicloropirimidin-2-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(6-hidroxi-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilquinolin-4-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 30 5-Acetil-2-etil-4-(1H-imidazol-2-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 35 5-Acetil-4-(cinnolin-4-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 40 5-Acetil-2-etil-4-(1H-indazol-6-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(2-metoxipiridin-4-il)piridazin-3(2H)-ona
- 45 5-Acetil-2-etil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-(6-metoxipiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-tien-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-(1-benzofuran-5-il)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 50 1-Etil-5-[(3-metoxifenil)amino]-N,N-dimetil-6-oxo-3-piridin-3-il-1,6-dihidropiridazina-4-carboxamida
- 5-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-N-metil-6-oxo-3-piridin-4-il-1,6-dihidropiridazina-4-carboxamida
- 55 2-Etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-5-glicolil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 2-Etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-5-(metoxiacetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-[(Dimetilamino)acetil]-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 60 2-Etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-5-[(metilamino)acetil]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 3-{[2-Etil-3-oxo-5-(3-fenilpropanoil)-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzamida
- 65 4-Acetil-5-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo
- 5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]piridazin-3(2H)-ona

ES 2 301 859 T3

- 5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5 5-Acetil-2-etil-4-(1,6-naftiridin-8-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(5-metoxipiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 10 5-Acetil-2-etil-6-piridin-4-il-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 15 5-Acetil-2-etil-6-piridin-4-il-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 20 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-piridin-3-il-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(quinolin-5-ilamino)-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 25 5-Acetil-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-tien-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-benzonitrilo
- 5-Acetil-2-etil-6-tien-2-il-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 30 5-Acetil-4-(bis (4-cianofenil)amino)-2-etil-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-(quinolin-5-ilamino)-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 35 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-(piridin-3-ilamino)-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(quinolin-5-ilamino)-6-tien-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 40 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-tien-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-acetil-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)-6-tien-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-tien-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-benzonitrilo
- 45 5-Acetil-2-etil-6-tien-3-il-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 2-Etil-6-fenil-5-(3-fenilpropanoil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 2-Etil-6-fenil-5-(3-fenilpropanoil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 50 2-Etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-fenil-5-(3-fenilpropanoil)piridazin-3(2H)-ona
- 2-Etil-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)-5-(3-tien-3-ilpropanoil)piridazin-3(2H)-ona
- 55 2-Etil-6-fenil-4-(piridin-3-ilamino)-5-(3-tien-3-ilpropanoil)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona
- 60 5-Acetil-6-(1-benzofuran-2-il)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-piridin-3-il-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 65 Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico
- 5-Acetil-2-etil-4-[(1-oxidopiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

ES 2 301 859 T3

	3-(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-benzoato de etilo
	3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-benzamida
5	5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-2-etil-4-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
10	5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilpiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-4-{[2-(dimetilamino)piridin-3-il]amino}-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	Ácido 5-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-piridina-2-carboxílico
15	5-Acetil-2-etil-4-[(2-metoxipiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-2-etil-4-(1H-indazol-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
20	5-Acetil-4-[(2-cloropiridin-3-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-4-[(5-cloropiridin-3-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	5-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-nicotinamida
25	5-Acetil-2-etil-4-(1,7-naftiridin-8-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	2-Etil-5-glicoloi-4-[(2-metilpiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
30	5-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]nicotinato de metilo
	Ácido 5-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-nicotínico
	5-Acetil-2-etil-4-(1,5-naftiridin-3-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
35	5-Acetil-2-etil-4-[(8-hidroxi-1,7-naftiridin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(tien-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
40	5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-[(2-fenilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
	{5-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]piridin-2-il}acetato de etilo
	5-Acetil-2-etil-4-[(6-metilpiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
45	5-Acetil-2-etil-4-[(6-hidroxipiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluoropiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
50	5-Acetil-4-[(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-2-etil-4-[(3-hidroxipiridin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-2-etil-4-[(4-metoxipiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
55	5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-8-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-7-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
60	5-Acetil-4-[(5-cloropiridin-3-il)amino]-2-etil-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-metoxipiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
65	5-Acetil-4-[(2-cloropiridin-3-il)amino]-2-etil-6-(4-fluorofenil)piridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

ES 2 301 859 T3

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-fluoropiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(2-cloropiridin-3-il)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-piridazin-3(2H)-ona
 5 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-metoxipiridin-3-yi)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-metilpiridin-3-il)amino]-piridazin-3(2H)-ona
 10 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-fluoropiridin-3-il)amino]-piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-[(piridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 15 5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-[(2-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-6-(3-clorofenil)-4-[(2-cloropiridin-3-il)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 20 5-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]quinolina-8-carboxilato de metilo
 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 25 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-(4-metoxifenil)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-(4-metoxifenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-(4-metoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
 30 5-Acetil-2-etil-6-(4-metoxi-fenil)-4-(1-oxi-quinolin-5-ilamino)-2H-piridazin-3-ona
 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-(3-metoxifenil)piridazin-3(2H)-ona
 35 5-Acetil-2-etil-6-(3-metoxifenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-(3-metoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-(3-metoxifenil)-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 40 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-(4-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-(4-metilfenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
 45 5-Acetil-2-etil-6-(4-metilfenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-(4-metilfenil)-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-(4-metilfenil)-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 50 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-(3-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-(3-metilfenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
 55 5-Acetil-2-etil-6-(3-metilfenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-(3-metilfenil)-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 4-[4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzoato de metilo
 60 4-[4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzoato de metilo
 Ácido 4-[4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzoico
 65 4-{4-Acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}benzoato de metilo
 Ácido 4-{4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}benzoico

ES 2 301 859 T3

3-[4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzoato de metilo

Ácido 3-[4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzoico

5-Acetil-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilpiridin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(1H-pirazol-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(9H-purin-6-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilisoxazol-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(8-hidroxiquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(1H-indazol-7-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(6-bromoquinolin-8-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(isoxazol-3-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-fenil-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-oxidoisoquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-piridin-4-il-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-piridin-3-il-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(8-fluoroquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-(quinolin-8-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-(quinolin-5-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(isoquinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

Ácido 5-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-quinolina-8-carboxílico

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Son de especial interés:

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(1H-indol-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-2-isopropil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(3-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

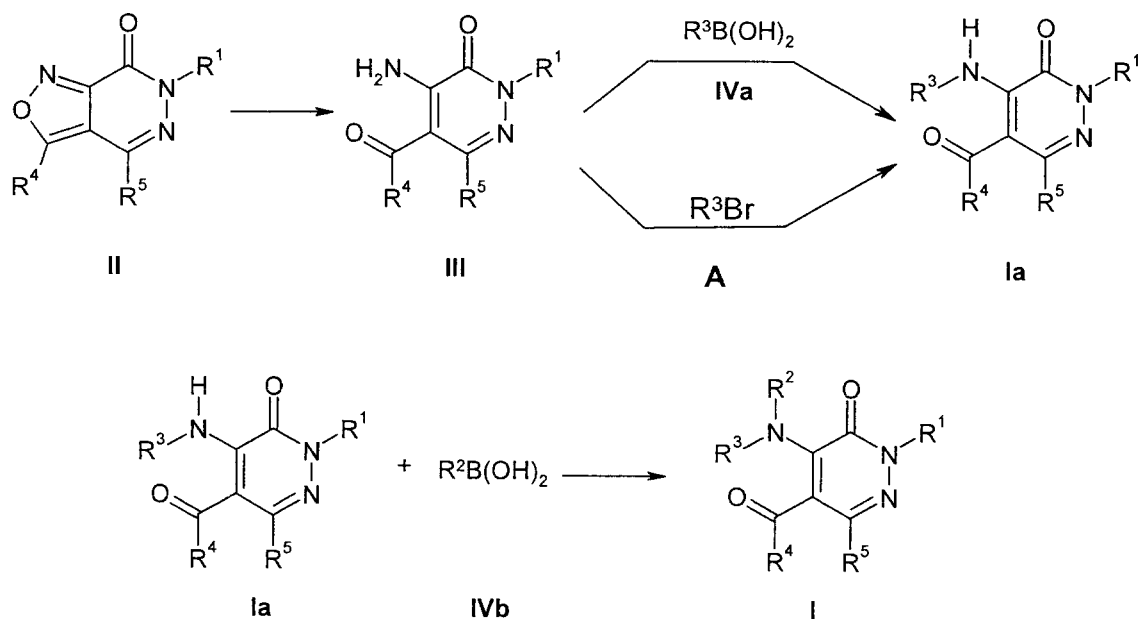
5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por uno de los procesos descritos a continuación.

Los compuestos (I) se pueden obtener como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



Se somete a hidrogenación una isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona de fórmula (II), en la que R^1 , R^4 y R^5 son como se han descrito en la presente memoria anteriormente, proporcionando un derivado de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (III), en el que R^1 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La hidrogenación se puede llevar a cabo usando, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador por métodos conocidos *per se*, por ejemplo. V. Dal Piaz *et al. Heterocycles*, **1991**, 32, 1173. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo por hidrogenación de transferencia usando un donante de hidrógeno orgánico y un agente de transferencia, como formiato amónico o hidrazina por métodos conocidos *per se*, por ejemplo V. Dal Piaz *et al. Heterocycles*, **1991**, 32, 1173.

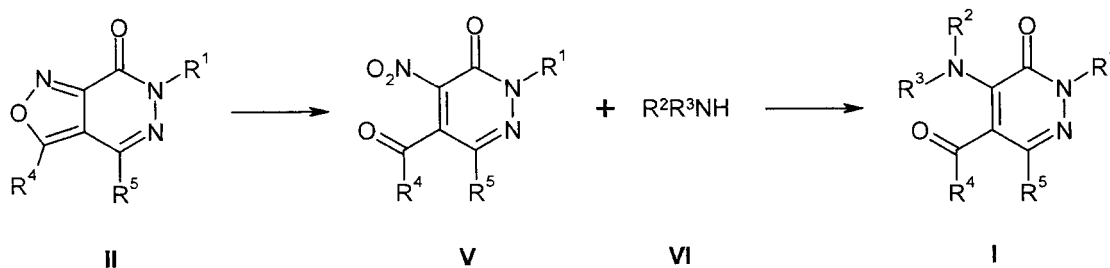
La condensación de 4-aminopiridazin-3(2H)-onas (III) con un bromuro de arilo o heteroarilo de fórmula (A), en la que R^3 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, proporciona el compuesto (Ia), en el que R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre como yoduro cuproso y una base inorgánica como fosfato de potasio, carbonato de potasio o carbonato de sodio y puede realizarse también en presencia de una base orgánica, preferiblemente una diamina como N,N'-dimetiletilendiamina en un disolvente inerte como tolueno, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura de -20°C a la temperatura de ebullición del disolvente. Puede realizarse también sin disolvente.

Como alternativa, la condensación del derivado de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (III), en el que R^1 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria, con un ácido borónico de fórmula (IVa), en la que R^3 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, proporciona el compuesto (Ia), en el que R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre como acetato cúprico y una base orgánica, preferiblemente una base de amina como trietilamina, en un disolvente inerte como dioxano, cloruro de metileno o tetrahidrofurano, a una temperatura de -20°C a la temperatura de ebullición del disolvente. Los compuestos (Ia) son iguales a los compuestos (I) cuando R^2 es hidrógeno.

La condensación de un derivado de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (Ia), en el que R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria, con un ácido borónico (IVb), en el que R^2 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, proporciona los compuestos (I), en los que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre como acetato cúprico en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base de amina, en un disolvente inerte como dioxano, cloruro de metileno o tetrahidrofurano, a una temperatura de -20°C a la temperatura de ebullición del disolvente.

Como alternativa, los compuestos (I) se pueden obtener como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2

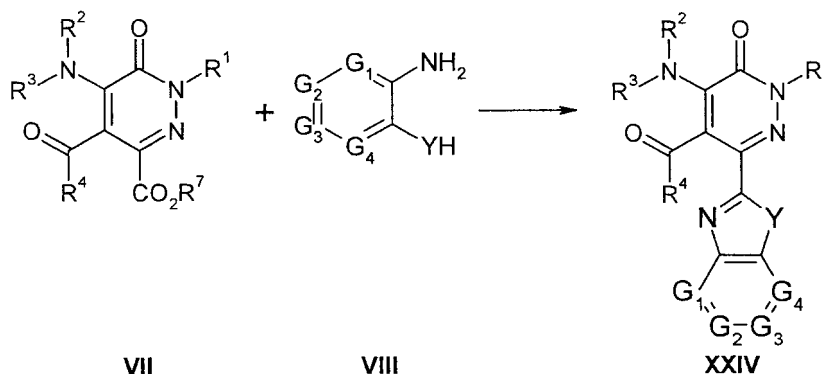


La oxidación de una isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona de fórmula (II), en la que R^1 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria, proporciona un derivado de 4-nitropiridazin-3(2H)-ona de fórmula (V), en la que R^1 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La reacción se puede llevar a cabo usando un agente oxidante como nitrato cérico amónico en condiciones ácidas por métodos conocidos *per se*, por ejemplo V. Dal Piaz *et al. Synthesis*, **1989**, 213.

La condensación del derivado de 4-nitropiridazin-3(2H)-ona de fórmula (V), en la que R^1 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria, con la amina correspondiente (VI), en la que R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente en la presente memoria, siguiendo métodos conocidos *per se*, por ejemplo G. Ciciani *et al. Farmaco* **1991**, 46, 873, proporciona el compuesto (I), en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria.

Conforme a un aspecto de la presente invención, se pueden obtener también algunos compuestos específicos de fórmula (I) y en particular, los de fórmula (XXIV) como se muestra en el Esquema 3.

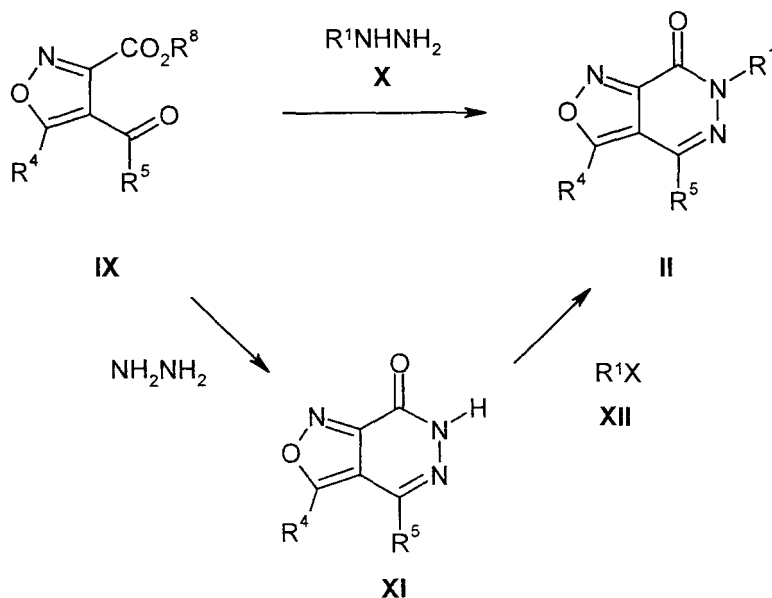
Esquema 3



La condensación de compuestos (VII), en los que R^7 es un grupo alquilo, con una aril- o heteroarilamina sustituida en posición orto de fórmula (VIII), en la que cada G_1 , G_2 , G_3 y G_4 representa independientemente un átomo de nitrógeno o carbono e Y representa un sustituyente amino, mercapto o hidroxilo, en presencia de un agente deshidratador como trimetilaluminio proporciona piridazin-3(2H)-onas de fórmula (I) en la que R^1 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente como tolueno a una temperatura de -78°C a temperatura ambiente.

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

Esquema 4



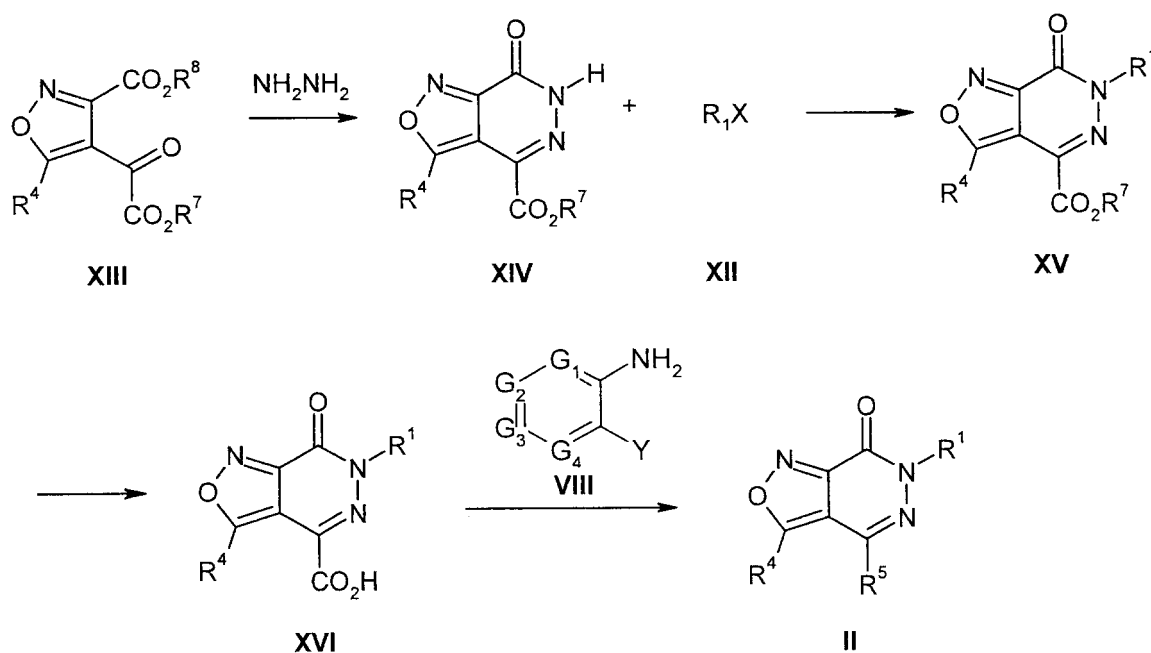
Los derivados de isoxazol de fórmula (IX), en la que R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria y R^8 es un grupo alquilo se condensan con una hidrazina de fórmula (X), en la que R^1 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por métodos conocidos *per se*, por ejemplo G. Renzi *et al.*, *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95, 1478, dando isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6H)-onas de fórmula (II), en la que R^1 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria.

Como alternativa, los derivados de isoxazol de fórmula (IX), en la que R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria y R^8 es un grupo alquilo, se condensan con hidrazina, por métodos conocidos *per se*, por ejemplo, G. Renzi *et al.*, *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95, 1478, dando isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6H)-onas de

fórmula (XI) en la que R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La posterior reacción con un agente alquilante de fórmula (XII), en la que R^1 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y X es un grupo saliente tal como un átomo de cloro o de bromo o un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato o bencenosulfonato por métodos conocidos *per se*, por ejemplo, V. Dal Piaz *et al. Drug Des. Discovery* **1996**, 14, 53; o condensación con un alcohol de fórmula (XII) en la que R^1 es como se ha descrito antes en la presente memoria y X es un grupo hidroxilo en presencia de trifetilfosfina y azodicarboxilato de dietilo por métodos conocidos *per se*, por G. O. Mitsunobu *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 679; proporciona isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-onas de fórmula (II) en la que R^1 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria.

También se pueden obtener isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-onas de fórmula (II) como se muestra en el Esquema 5.

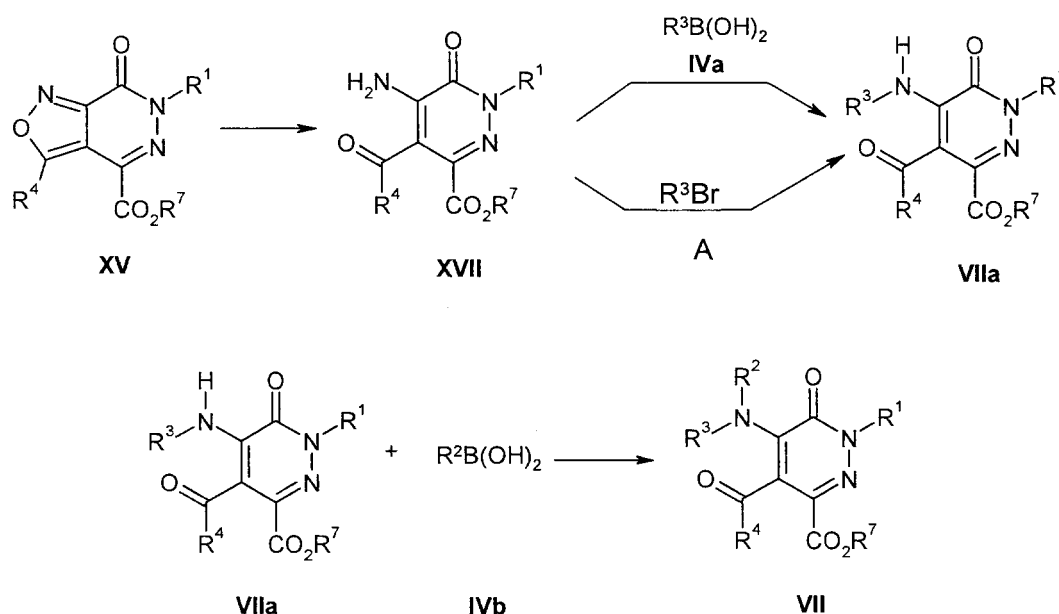
Esquema 5



Se condensan con hidrazina los derivados de isoxazol de fórmula (XIII), en la que R^4 es como se ha definido antes en la presente memoria y R^7 y R^8 son un grupo alquilo, por métodos conocidos *per se*, por ejemplo G. Renzi *et al., Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95, 1478, dando isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-onas de fórmula (XIV) en la que R^4 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y R^7 es un grupo alquilo. La posterior reacción con un agente alquilante de fórmula (XII), en la que R^1 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y X es un grupo saliente tal como un átomo de cloro o bromo, o un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato o bencenosulfonato, por métodos conocidos *per se*, por ejemplo, V. Dal Piaz *et al. Drug Des. Discovery* **1996**, 14, 53; o condensación con un alcohol de fórmula (XII) en la que R^1 es como se ha descrito antes y X es un grupo hidroxilo en presencia de trifetilfosfina y azodicarboxilato de dietilo por métodos conocidos *per se*, por ejemplo, O. Mitsunobu *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 679; proporciona isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-onas de fórmula (XV), en la que R^1 y R^4 son como se han definido anteriormente en la presente memoria y R^7 es un grupo alquilo. Los compuestos (XV) se tratan con hidróxido sódico o potásico y la neutralización posterior con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico o sulfúrico proporciona el derivado de ácido carboxílico correspondiente de fórmula (XVI), en la que R^1 y R^4 son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente como metanol, etanol, tetrahidrofurano o una mezcla acuosa de uno de los disolventes citados antes a su temperatura de ebullición. La condensación de compuestos (XVI) con una aril- o heteroarilamina sustituida en posición orto de fórmula (VIII), en la que cada G_1, G_2, G_3 y G_4 representa independientemente un átomo de nitrógeno o carbono e Y representa un sustituyente amino, mercapto o hidroxilo, en presencia de un agente de deshidratación como ácido polifosfórico o polifosfato de trimetilsililo proporciona isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-onas de fórmula (II) en la que R^1, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente de alta temperatura de ebullición como 1,2-diclorobenceno a su temperatura de ebullición.

Las piridazin-3(2H)-onas de fórmula (VII) se pueden obtener como se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6

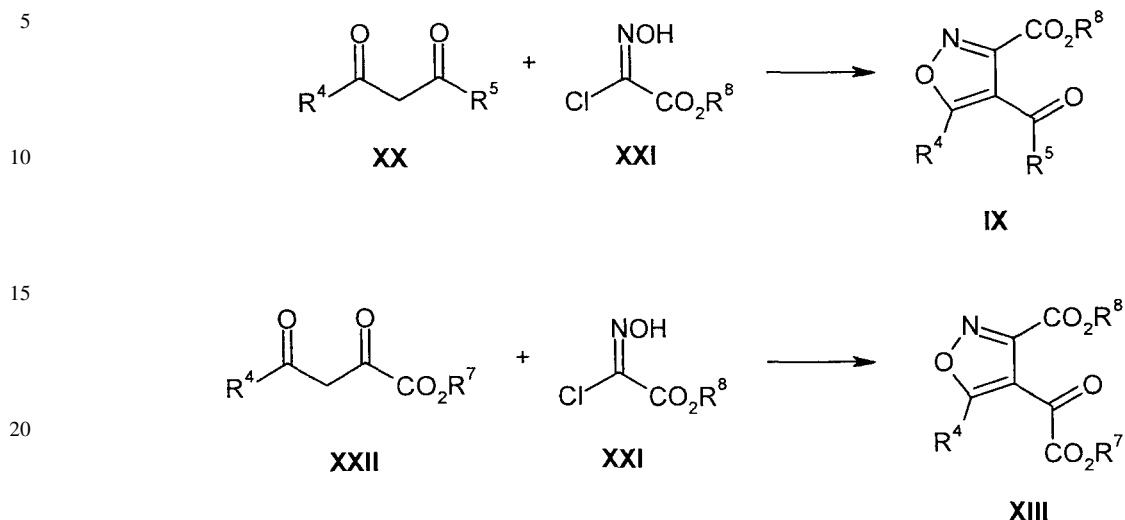


Se somete a hidrogenación una isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona de fórmula (XV), en la que R^1 y R^4 son como se han definido anteriormente en la presente memoria y R^7 es un grupo alquilo, produciendo un derivado de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (XVII), en el que R^1 y R^4 son como se han definido anteriormente en la presente memoria y R^7 es un grupo alquilo. La hidrogenación se puede llevar a cabo usando, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador por métodos conocidos *per se*, por ejemplo V. Dal Piaz *et al. Heterocycles*, **1991**, 32, 1173. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo por hidrogenación de transferencia usando un donante de hidrógeno orgánico y un agente de transferencia, como formiato amónico o hidrazina por métodos conocidos *per se*, por ejemplo V. Dal Piaz *et al. Heterocycles*, **1991**, 32, 1173. La condensación de un derivado de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (XVII), en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente en la presente memoria y R^7 es un grupo alquilo, con un bromuro de arilo o heteroarilo de fórmula (A), en el que R^3 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, proporciona los compuestos (VIIa), en los que R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria. La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre como yoduro cuproso y una base inorgánica 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 como N,N'-dimetiletilendiamina, en un disolvente inerte como tolueno, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura de -20°C a la temperatura de ebullición del disolvente o sin disolvente. Como alternativa, la condensación de un derivado de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (XVII), en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente en la presente memoria y R^7 es un grupo alquilo, con un ácido borónico (IVa) en el que R^3 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, proporciona compuestos (VIIa), en los que R^1 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente en la presente memoria y R^7 es un grupo alquilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre como acetato cúprico en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base de amina como trietilamina, en un disolvente inerte como dioxano, cloruro de metileno o tetrahidrofurano, a una temperatura de -20°C a la temperatura de ebullición del disolvente. Los compuestos (VIIa) son iguales a los compuestos (VII) cuando R^2 es hidrógeno. La condensación de un derivado de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (VIIa), en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente en la presente memoria y R^7 es un grupo alquilo, con un ácido borónico (IVb) en la que R^2 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, proporciona compuestos (VII), en los que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente en la presente memoria y R^7 es un grupo alquilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre como acetato cúprico en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base de amina como trietilamina, en un disolvente inerte como dioxano, cloruro de metileno o tetrahidrofurano, a una temperatura de -20°C a la temperatura de ebullición del disolvente.

Se pueden obtener derivados de isoxazol de fórmula (IX) y (XIII) como se muestra en el Esquema 7.

ES 2 301 859 T3

Esquema 7

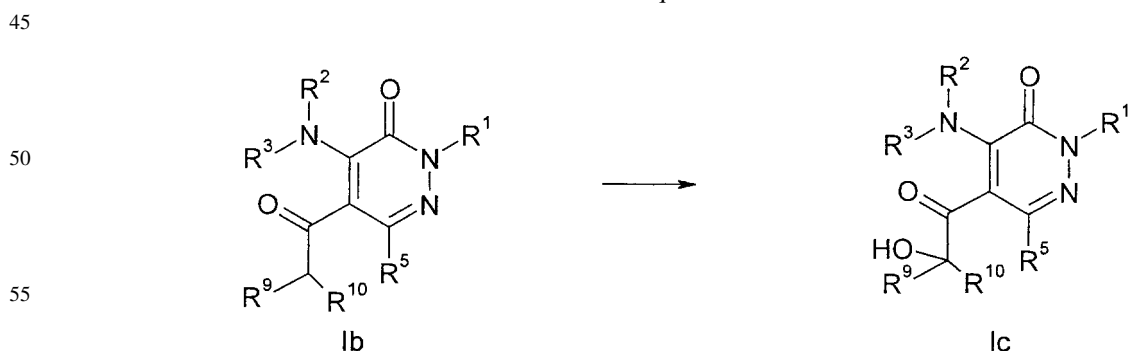


La reacción de un compuesto 1,3-dicarbonílico de fórmula general (XX), en la que R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria, y un derivado de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de fórmula (XXI), en la que R^8 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, siguiendo métodos conocidos *per se*, por ejemplo G. Renzi *et al.*, *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95, 1478, proporciona derivados de isoxazol de fórmula (IX), en la que R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria y R^8 es un grupo alquilo.

La reacción de un derivado de 2,4-dioxoéster de fórmula general (XXII), en la que R^4 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y R^7 es un grupo alquilo, y un derivado de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de fórmula (XXI), en la que R^8 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, siguiendo métodos conocidos *per se*, por ejemplo, G. Renzi *et al.*, *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95, 1478, proporciona los derivados de isoxazol de fórmula (XIII), en la que R^4 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y R^7 y R^8 son un grupo alquilo.

Según un aspecto de la presente invención, algunos compuestos específicos de fórmula (I), y en particular aquellos de fórmula (Ic), pueden obtenerse también como se muestra en el esquema 8.

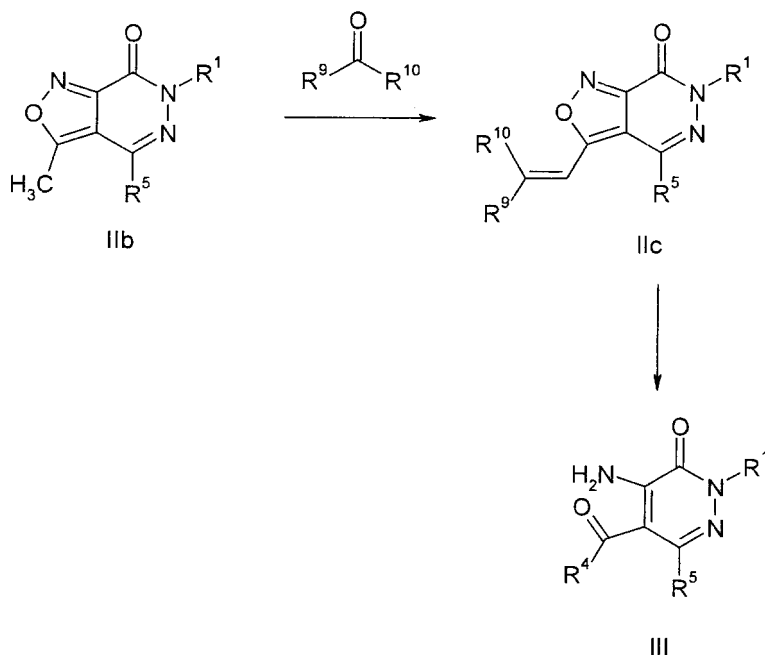
Esquema 8



La reacción de una piridizinona de fórmula (Ib), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria y R^4 es el resto $-CHR^9R^{10}$ en el que R^9 y R^{10} son grupos alquilo o arilo, con un compuesto de yodo hipervalente mediante métodos conocidos *per se* (Moriarty, R.M; Hu, H; Gupta S.C., *Tetrahedron Lett*, 1981, 22, 1283-86) proporciona el derivado α -hidroxilado (Ic) en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se han definido anteriormente en la presente memoria.

Las 4-aminopiridazin-3(2H)-onas de fórmula (III) pueden obtenerse también como se muestra en el esquema 9.

Esquema 9



La condensación de una isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona de fórmula (IIb) en la que R¹ y R⁵ son como se han definido anteriormente con un aldehído o cetona de fórmula R⁹COR¹⁰, mediante métodos conocidos *per se*, por ejemplo G. Ciciani *et al. Il Farmaco* **1991**, 46, 873 conduce a un derivado vinílico sustituido de fórmula (IIc) que se reduce después utilizando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio sobre carbón en un disolvente como metanol, etanol o acetato de etilo, proporcionando la correspondiente 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona (III).

Cuando los grupos definidos R¹ a R⁵ son susceptibles de reacción química en las condiciones de los procesos descritos anteriormente o son incompatibles con dichos procesos, se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica convencional, por ejemplo, véase T. W. Greene and P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", 3ª Edición, John Wiley & Sons (1999). Puede ser que la desprotección sea la última etapa de la síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Otro aspecto más de la presente invención incluye compuestos intermedios de fórmulas (XVII), (VIIa) y (VII) útiles en la síntesis de compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmulas (Iva), (IVb), (VI), (X), (XII), (VIII), (XX) y (XXII) son conocidos o pueden ser obtenidos por analogía con métodos conocidos.

Actividad farmacológica

Procedimiento de ensayo de PDE4

Los compuestos que se van a ensayar se resuspendieron en DMSO en una concentración madre de 1 mM. Los compuestos se ensayaron en diferentes concentraciones que variaban de 10 μM a 10 pM para calcular una CI₅₀. Estas diluciones se realizaron en placas de 96 pocillos. En algunos casos, las placas que contenían compuestos diluidos se congelaron antes de su ensayo. En estos casos, las placas se descongelaron a temperatura ambiente y se agitaron durante 15 minutos.

Se vertieron 10 microlitros de compuestos diluidos en placas de ensayo de "baja unión". Se añadieron a cada pocillo 80 microlitros de una mezcla de reacción que contenía Tris 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM y [3H]-cAMP 15 nM. La reacción se inició añadiendo 10 microlitros de una solución que contenía PDE4 a cada pocillo. La placa se incubó entonces bajo agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la incubación, se detuvo la reacción con 50 microlitros de microesferas de PDE SPA y se dejó que la reacción se incubara durante otros 20 minutos a temperatura ambiente antes de medir la radiactividad usando instrumentación convencional.

La mezcla de reacción se preparó añadiendo 90 ml de H₂O a 10 ml de tampón de ensayo 10X (500 mM Tris pH 7,5, MgCl₂ 83 mM, EGTA 17 mM) y 40 microlitros de [3H]-cAMP 1 μCi/μL. La solución de microesferas de SPA se preparó añadiendo 500 mg a 28 ml de H₂O para una concentración final de 20 mg/ml de microesferas y 18 mM de sulfato de cinc.

ES 2 301 859 T3

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo	CI ₅₀ PDE4 (nM)
1	2,3
4	6,8
31	4,5
32	0,59
33	0,11
36	6,4
41	16
51	29
52	5,2
63	24
67	10
69	2
82	0,3
84	2,6
91	9,4
92	11
93	8,3
96	5,1

De la Tabla 1 puede apreciarse que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4). Los derivados de piridazin-3(2H)-ona preferidos poseen un valor de CI₅₀ para la inhibición de PDE4 (determinado como se define anteriormente) inferior a 100 nM, con preferencia inferior a 50 nM y, lo más preferible, inferior a 30 nM. Los compuestos son también capaces de bloquear la producción de algunas citoquinas proinflamatorias tales como, por ejemplo, TNF α .

Así pues, los compuestos se pueden usar en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias e inmunológicas, así como en otras enfermedades o estados en los que pueda ser beneficioso el bloqueo de citoquinas proinflamatorias o la inhibición selectiva de PDE4. Estos estados de enfermedad incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, trastornos en la formación de hueso, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, oftalmopatía de Graves, miastenia grave, diabetes insípida, rechazo de injertos, trastornos gastrointestinales como la enfermedad del intestino irritable, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto y enfermedades de la piel como dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatomiositis aguda y psoriasis. También se pueden usar para mejorar la función cardiovascular, así como en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el SNC como la demencia, enfermedad de Alzheimer, depresión y como agente nootrópicos.

Los compuestos de la presente invención también son beneficiosos cuando se administran combinados con otros fármacos como esteroides y agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina o bloqueadores del receptor de los linfocitos T. 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 con esteroides e inmunosupresores.

Al igual que otros inhibidores de PDE4 (véanse las referencias anteriormente), los compuestos de la invención se pueden usar también para bloquear, después del tratamiento preventivo y/o curativo, los efectos erosivos y ulcerogéni-

cos inducidos por una diversidad de agentes etiológicos, tales como fármacos antiinflamatorios (agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos), el estrés, amoníaco, etanol y ácidos concentrados.

Se pueden usar solos o combinados con antiácidos y/o fármacos antiseoretos en el tratamiento preventivo y/o curativo de patologías gastrointestinales como úlceras inducidas por fármacos, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con *H. Pylori*, esofagitis y enfermedad de reflujo gastroesofágico.

Los compuestos se pueden usar también en el tratamiento de situaciones patológicas en las que se produce lesión a las células o tejidos por medio de estados como anoxia o la producción de un exceso de radicales libres. Ejemplos de tales efectos beneficiosos son la protección del tejido cardíaco después de una oclusión de la arteria coronaria o la prolongación de la viabilidad celular y tisular cuando se añaden los compuestos de la invención para conservar soluciones destinadas a almacenar órganos para trasplante o fluidos como la sangre o espermatozoides. También son beneficiosos en la reparación de tejidos y en la curación de heridas.

Por consiguiente, los derivados de piridazin-3(2H)-ona de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y/o dicha sal de los mismos, se pueden usar en un método de tratamiento de trastornos del cuerpo humano que comprende administrar a un paciente que requiere dicho tratamiento una cantidad eficaz de un derivado de piridazin-3(2H)-ona de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los resultados de la tabla 1 muestran que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4) y, por tanto, son útiles en el tratamiento o prevención de estados patológicos, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de alivio mediante la inhibición de PDE4, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con otros fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, en combinación con esteroides, agentes inmunosupresores, bloqueadores de los receptores de los linfocitos T y fármacos antiinflamatorios para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

Por consiguiente, otra realización de la invención es el uso de los compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de estados patológicos, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de alivio mediante la inhibición de PDE4. También se describe un método para tratar un sujeto que padece un estado patológico o enfermedad susceptible de alivio mediante la inhibición de PDE4, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de piridazin-3(2H)-ona de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables combinado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender de 0,001% a 99% en peso, preferiblemente de 0,01% a 90% en peso de la composición, dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se va a realizar dilución posterior antes de la aplicación. Con preferencia, las composiciones se preparan en una forma adecuada para la administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o las sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención son bien conocidos *per se* y los excipientes reales usados dependerán *inter alia* del método deseado de administración de las composiciones.

Las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de comprimidos, comprimidos de liberación retardada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, soluciones para inhalación, inhalación de polvos secos o preparaciones líquidas tales como mezclas, elixires; jarabes o suspensiones, conteniendo todos el compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica.

Los diluyentes que se pueden usar en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, si se desea junto con agentes colorantes o aromatizantes. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente de 2 a 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalentes de una de sus sales.

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 asociado con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables asociada con agua, junto con un agente de suspensión y un agente aromatizante.

Las composiciones para inyección parenteral se pueden preparar a partir de sales solubles, que pueden o no estar liofilizadas y que se pueden disolver en medios acuosos exentos de pirógenos o en otro fluido para inyección parenteral apropiado.

ES 2 301 859 T3

Las composiciones para administración tópica pueden adoptar la forma de pomadas, cremas o lociones, conteniendo todas el compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden elaborar por métodos bien conocidos en la técnica.

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

La presente invención se ilustrará con más detalle por los siguientes ejemplos.

La síntesis de los compuestos de la invención y los intermedios para usar en los mismos se ilustra por los siguientes Ejemplos (incluyendo los Ejemplos de Preparación (Preparaciones 1 a 99)) que no limitan el alcance de la invención en modo alguno.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón 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 usando ionización por electrospray (ESI).

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

Las separaciones cromatográficas se obtuvieron utilizando un sistema Waters 2695 o 2795 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 10 mm, 3,5 mM) utilizando uno de los siguientes métodos:

Método A). La fase móvil fue 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 10,5 min a un caudal de 0,4 ml/min, de 10,5 a 11,0 min el caudal aumentó linealmente a 0,8 ml/min y se mantuvo en estas condiciones hasta el minuto 12,0. El tiempo de reequilibrado entre dos inyecciones fue de 2 minutos. El volumen de inyección fue de 5 microlitros. Se registraron cromatogramas de ordenación de diodos a 210 nm.

Método B). La fase móvil fue 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 minutos. El caudal fue de 0,4 ml/min. El volumen de inyección fue de 5 microlitros. Se registraron cromatogramas de ordenación de diodos a 210 nm.

Ejemplos de preparación

Preparación 1 (esquema 7)

5-Metil-4-(piridin-3-ilcarbonil)isoxazol-3-carboxilato de etilo

Se añadió en varias porciones 1-piridin-3-il-butano-1,3-diona (Ohta, S. *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, 29, 2762) (16,4 g, 100 mmol) a una solución enfriada en hielo de etóxido sódico (5,9 g, 110 mmol) en etanol absoluto (150 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de cloro(hidroxiimino)acetato de etilo (16,7 g, 110 mmol) en etanol absoluto (50 ml) y la mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró y el residuo así obtenido se suspendió en acetato de etilo, se lavó con solución saturada de NH₄Cl, agua y salmuera, se secó y se concentró proporcionando el compuesto del epígrafe (25,7 g, rendimiento del 98%) como un sólido amarillo.

δ (CDCl₃): 1,15 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 7,42 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,95 (m, 1H).

Preparación 2 (esquema 7)

5-Metil-4-(piridin-2-ilcarbonil)isoxazol-3-carboxilato de etilo

Se obtuvo como un sólido amarillo (99%) a partir de 1-piridin-2-il-butano-1,3-diona (Chiswell *et al.*, *Inorg. Chim. Acta* 1972, 6, 629) y cloro(hidroxiimino)acetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1.

LRMS: m/z 261 (M+1)⁺.

ES 2 301 859 T3

Preparación 3 (esquema 4)

3-Metil-4-piridin-3-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

5 Se añadió gota a gota hidrazina monohidratada (6,0g, 120 mmol) a una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 (26,0 g, 100 mmol) en etanol seco (500 ml) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche. Después de enfriar en un baño de hielo, se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (17,2 g, rendimiento del 76%) como un sólido amarillo.

10 δ (DMSO-d₆): 2,57 (s, 3H), 7,58 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,80 (s, 1H).

Preparación 4 (esquema 4)

3-Metil-4-piridin-2-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

Se obtuvo como un sólido amarillo (60%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 2 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 3.

20 δ (DMSO-d₆): 2,92 (s, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,77 (m, 1H).

Preparación 5 (esquema 4)

6-Etil-3-metil-4-piridin-3-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

Se añadió bromuro de etilo (57,0 g, 525 mmol) a una suspensión del compuesto del epígrafe de la preparación 3 (17,2 g, 75,6 mmol) y carbonato potásico anhidro (62 g, 453 mmol) en dimetilformamida seca (100 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la 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 epígrafe (8,44 g, rendimiento del 44%) como un sólido amarillo.

30 δ (CDCl₃): 1,42 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,23 (c, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,80 (m, 2H).

35

Preparación 6 (esquema 4)

6-Etil-3-metil-4-piridin-2-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

40 Se obtuvo (27%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 4 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

δ (CDCl₃): 1,41 (t, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,33 (c, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,68 (m, 1H).

45

Preparación 7 (esquema 4)

6-Etil-3-metil-4-piridin-4-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

50 Se obtuvo (82%) a partir de 3-metil-4-piridin-4-il-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (V. Dal Piaz *et al.*, *J. Pharmac. Sci.*, 1991, 80, 341-348) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

δ (CDCl₃): 1,39 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,31 (c, 2H), 7,52 (d, 2H), 8,80 (d, 2H).

55

Preparación 8 (esquema 4)

6-(Ciclopropilmetil)-3-metil-4-piridin-3-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

60 Se obtuvo (44%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 3 y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

δ (DMSO-d₆): 0,40 (m, 4H), 1,32 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 4,00 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,11 (m, 1H).

65

ES 2 301 859 T3

Preparación 9 (esquema 4)

6-(Ciclopropilmetil)-3-metil-4-piridin-2-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

- 5 Se obtuvo (98%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 4 y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

10 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,55 (m, 4H), 1,42 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 4,03 (d, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,72 (m, 1H).

Preparación 10 (esquema 4)

6-(Ciclopropilmetil)-3-metil-4-piridin-4-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

- 15 Se obtuvo (85%) a partir de 3-metil-4-piridin-4-il-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (V. Dal Piaz *et al.*, *J. Pharmac. Sci.*, 1991, 80, 341-348) y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

20 $\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 0,54 (m, 4H), 1,35 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 4,01 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,78 (d, 2H).

Preparación 11 (esquema 4)

- 25 6-(2-Hidroxietil)-3-metil-4-piridin-3-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

Se obtuvo (66%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 3 y 2-bromoetanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

30 $\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 2,60 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,41 (t, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,60 (m, 2H).

Preparación 12 (esquema 4)

- 35 6-(2-Hidroxietil)-3-metil-4-piridin-2-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

Se obtuvo (92%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 4 y 2-bromoetanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

40 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,41 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 4,13 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,70 (m, 1H).

Preparación 13 (esquema 4)

- 45 6-(2-Hidroxietil)-3-metil-4-piridin-4-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

50 Se obtuvo (70%) a partir de 3-metil-4-piridin-4-il-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (V. Dal Piaz *et al.*, *J. Pharmac. Sci.*, 1991, 80, 341-348) y 2-bromoetanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 2,60 (s, 3H), 3,78 (c, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,83 (t, 1H), 7,68 (d, 2H), 8,78 (d, 2H).

- 55 Preparación 14 (esquema 1)

5-Acetil-4-amino-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

60 Se agitó en hidrógeno a temperatura ambiente y a 2 bar durante 6 horas una mezcla del compuesto del epígrafe de la preparación 5 (8,44 g, 33 mmol) y paladio al 10% sobre carbón (1,7 g) en etanol (400 ml). El catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe (6,43 g, rendimiento del 76%).

65 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 1,82 (s, 3H), 4,25 (c, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,70 (m, 2H).

ES 2 301 859 T3

Preparación 15 (esquema 1)

5-Acetil-4-amino-2-etil-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

- 5 Se obtuvo después de purificación por cromatografía en columna (40%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 6 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,41 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 4,30 (c, 2H), 7,05 (s ancho, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,62 (m, 1H).

10

Preparación 16 (esquema 1)

5-Acetil-4-amino-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

- 15 Se obtuvo (92%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 7 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,37 (t, 3H), 1,82 (s, 3H), 4,24 (c, 2H), 7,44 (d, 2H), 8,70 (d, 2H).

20

Preparación 17 (esquema 1)

5-Acetil-4-amino-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

- 25 Se llevó a reflujo durante dos horas una mezcla del compuesto del epígrafe de la preparación 9 (1,0 g, 3,50 mmol), paladio al 10% sobre carbón (56 mg) y formiato amónico (3,97 g, 63 mmol) en metanol (30 ml). A continuación se separó el catalizador por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre diclorometano y agua y la capa orgánica se lavó con agua dos veces. Se secó y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (471 mg, 47%).

30

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,45 (m, 4H), 1,37 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 4,02 (d, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,72 (m, 2H).

Preparación 18 (esquema 1)

35

5-Acetil-4-amino-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo (90%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 9 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 17.

40

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,45 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 4,03 (d, 2H), 7,01 (s ancho, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,62 (m, 1H).

Preparación 19 (esquema 1)

5-Acetil-4-amino-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

- 50 Se obtuvo (96%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 10 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14.

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 0,41 (m, 4H), 1,28 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 3,97 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,82 (s ancho, 2H), 8,65 (d, 2H).

55

Preparación 20 (esquema 1)

5-Acetil-4-amino-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

- 60 Se obtuvo (50%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 11 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 17. Se llevó a reflujo durante 2 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,78 (s, 3H), 4,22 (m, 2H), 4,41 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,78 (m, 2H).

65

ES 2 301 859 T3

Preparación 21 (esquema 1)

5-Acetil-4-amino-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

5 Se obtuvo (64%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 12 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 17.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,78 (s, 3H), 4,13 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 7,10 (s ancho, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,62 (m, 1H).

10 Preparación 22 (esquema 1)

5-Acetil-4-amino-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

15 Se obtuvo (55%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 12 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14.

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 1,82 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,81 (s ancho, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,85 (s ancho, 1H), 8,63 (d, 2H).

20 Preparación 23 (esquema 7)

5-Metil-4-(tien-2-ilcarbonil)isoxazol-3-carboxilato de etilo

25 Se obtuvo como un sólido (50%) a partir de 1-tiofen-2-il-butano-1,3-diona (Gash, V.W.; *Can J. Chem.*, 1967, 45, 2109-12) y cloro(hidroxiimino)acetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,15 (t, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 7,20-7,70 (m, 3H).

30 Preparación 24 (esquema 4)

3-Metil-4-tien-2-ilisoxazol[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

35 Se obtuvo como un sólido (57%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 23 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 3.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,78 (s, 3H), 7,18-7,59 (m, 3H), 9,62 (s, 1H).

40 Preparación 25 (esquema 4)

6-Etil-3-metil-4-tien-2-ilisoxazol[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

45 Se obtuvo (83%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 24 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,41 (t, 3H), 2,78 (s, 3H), 4,28 (c, 2H), 7,18-7,59 (m, 3H).

50 Preparación 26 (esquema 1)

5-Acetil-4-amino-2-etil-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

55 Se obtuvo (50%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 25 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,41 (t, 3H), 1,98 (s, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,10-7,41 (m, 3H).

60 Preparación 27 (esquema 7)

4-(4-Fluorobenzoil)-5-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo

65 Se obtuvo (95%) a partir de 1-(4-fluorofenil)butano-1,3-diona (Joshi, K.C.; Pathak, V.N.; Garg, U. *J. Indian Chem. Soc.* 1983, 60, 1074-1076) y cloro(hidroxiimino)acetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,1 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,80 (m, 2H).

ES 2 301 859 T3

Preparación 28 (esquema 4)

4-(4-Fluorofenil)-3-metilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

5 Se obtuvo (87%) a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 27, usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 3.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,55 (s, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,60 (m, 2H).

10

Preparación 29 (esquema 4)

6-Etil-4-(4-fluorofenil)-3-metilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

15 Se añadió bromuro de etilo (0,44 g, 4,03 mmol) a una suspensión del compuesto del epígrafe de la Preparación 28 (0,49 g, 2,0 mmol) y carbonato potásico anhidro (0,55 g, 4,0 mmol) en dimetilformamida seca (5,3 ml) y la mezcla resultante se calentó a 110°C durante 40 minutos. A continuación se añadió hielo-agua (30 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, proporcionando el compuesto del epígrafe (0,47 g, 86%) como un sólido amarillo.

20 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,40 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,23 (c, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,58 (m, 2H).

Preparación 30 (esquema 2)

25 *5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-nitropiridazin-3(2H)-ona*

30 Se añadió nitrato cérico amónico (6,0 g, 11 mmol) en varias porciones durante 40 minutos a una suspensión agitada del compuesto del epígrafe de la Preparación 29 (0,5 g, 1,83 mmol) en una mezcla de ácido acético (7,3 ml), agua (7,3 ml) y ácido nítrico (2,5 ml). La adición de hielo-agua fría produjo un precipitado que se filtró y se lavó con agua fría proporcionando el producto del epígrafe (rendimiento del 45%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,43 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,40 (c, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,48 (m, 2H).

35 Preparación 31 (esquema 7)

4-(3-Fluorobenzoil)-5-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo

40 Se obtuvo (79%) a partir de 1-(3-fluorofenil)butano-1,3-diona (Joshi, K.C.; Pathak, V.N.; Garg, U. *J. Indian Chem. Soc.* 1983, 60, 1074-1076) y cloro(hidroxiimino)acetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,10 (t, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,15 (c, 2H), 7,30 (m, 4H).

45

Preparación 32 (esquema 4)

4-(3-Fluorofenil)-3-metilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

50 Se obtuvo (81%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 31, siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 3.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,60 (s, 3H), 7,3 (m, 4H), 9,90 (s, 1H).

55

Preparación 33 (esquema 4)

6-Etil-4-(3-fluorofenil)-3-metilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

60 Se obtuvo (84%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 32 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,40 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,30 (c, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,50 (m, 1H).

65

ES 2 301 859 T3

Preparación 34 (esquema 4)

6-(Ciclopropilmetil)-4-(3-fluorofenil)-3-metilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

- 5 Se obtuvo (37%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 32 y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5. El producto se purificó por cromatografía en columna.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,52 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 4,07 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,55 (m, 1H).

10

Preparación 35 (esquema 4)

4-(3-Fluorofenil)-6-isopropil-3-metilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

- 15 Se añadió trifenilfosfina (2,16 g, 8,24 mmol) e isopropanol (0,68 ml, 8,97 mmol) a una solución agitada del compuesto del epígrafe de la preparación 32 (2,0 g, 8,16 mmol) en 30 ml de THF seco. La mezcla se enfrió hasta 0°C y luego se añadió, gota a gota, azodicarboxilato de dietilo (1,3 ml, 8,24 mmol). La mezcla final se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 24 horas. Finalmente, se eliminó el disolvente y el producto final se aisló por cromatografía en columna con un rendimiento del 37%.

20

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,38 (d, 6H), 2,58 (s, 3H), 5,41 (h, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,52 (m, 1H).

Preparación 36 (esquema 2)

25

5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-nitropiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo (40%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 33 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 30.

30

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,50 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,40 (c, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,46 (m, 1H).

Preparación 37 (esquema 2)

35

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(3-fluorofenil)-4-nitropiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo (23%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 34 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 30.

40

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,54 (m, 4H), 1,51 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,45 (m, 1H).

Preparación 38 (esquema 2)

45

5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-2-isopropil-4-nitropiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo (40%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 35 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 30.

50

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,44 (d, 6H), 2,20 (s, 3H), 5,45 (h, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,50 (m, 1H).

Preparación 39 (esquema 4)

55

4-(3-Clorofenil)-6-(ciclopropilmetil)-3-metilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

- 60 Se obtuvo (97%) a partir de 4-(3-clorofenil)-3-metil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5. El producto se purificó por cromatografía en columna.

LRMS: m/z 316 (M+1)⁺.

65

ES 2 301 859 T3

Preparación 40 (esquema 2)

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-4-nitropiridazin-3(2H)-ona

5 Se obtuvo (21%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 39 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 30.

LRMS: m/z 348 (M+1)⁺.

10

Preparación 41 (esquema 7)

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

15 Se añadió gota a gota oxalato de dietilo (45 ml, 0,60 mol) a una solución bien agitada de metóxido sódico (10,5 g, 0,15 mol) en 100 ml de etanol seco y la mezcla se calentó hasta 45°C. A continuación se añadió acetona seca (45 ml, 0,60 mol) y después de 30 minutos se llevó a reflujo la mezcla final durante 3 horas y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Finalmente se eliminó el disolvente y se añadieron 100 ml de etanol seco nuevo. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió, gota a gota, una solución de cloro(hidroxiimino)acetato de etilo (27,2g, 0,18 mol) en 25 ml de etanol seco. A continuación se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 3 días. Finalmente, se eliminó el disolvente y el producto bruto así obtenido se repartió entre acetato de etilo y agua. Se secó y se eliminó el disolvente proporcionando el producto deseado (90%) como un aceite naranja.

25

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,39 (m, 6H), 2,68 (s, 3H), 4,40 (m, 4H).

Preparación 42 (esquema 5)

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

30

Se obtuvo como un sólido (57%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 41 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 3.

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

35

Preparación 43 (esquema 5)

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

40

Se obtuvo (90%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 42 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

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

45

Preparación 44 (esquema 6)

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

50

Se obtuvo (98%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 43 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14.

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

55

Preparación 45 (esquema 6)

4-Acetil-5-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo

60

Se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas expuesta al aire una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 44 (506 mg, 2,0 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (626 mg, 4,0 mmol), acetato cúprico anhidro (540 mg, 3,0 mmol), trietilamina (0,56 ml, 4,0 mmol) y tamices moleculares activados (1,6 g, 4 Å) en diclorometano seco (25 ml). La reacción se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en acetato de etilo (202 mg, de rendimiento 64%).

65

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,38 (t, 3H), 1,42 (t, 3H), 2,01 (s, 3H), 4,42 (m, 4H), 6,97 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,05 (s, 1H).

ES 2 301 859 T3

Preparación 46 (esquema 5)

Ácido 6-etil-3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-isoxazolo[3,4-d]piridazina-4-carboxílico

- 5 Se añadió, gota a gota, una solución de hidróxido de litio (1,87 g, 45 mmol) en 6 ml de agua a una solución agitada del compuesto del epígrafe de la Preparación 43 (2,73 g, 11 mmol) en 90 ml de una mezcla 2:1 de metanol/THF. La mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se diluyó con algo de agua y se acidificó con HCl 2N. Se extrajo con acetato de etilo, se secó y se eliminó el disolvente proporcionando (89%) el producto del epígrafe.
- 10 $\delta(\text{DMSO-d}_3)$: 1,35 (t, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 4,15 (c, 2H).

Preparación 47 (esquema 5)

- 15 *4-(1,3-Benzoxazol-2-il)-6-etil-3-metilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona*

- Se añadió una solución de 2-aminofenol (0,48 g, 4,4 mmol) en 10 ml de 1,2-diclorobenceno a una suspensión previamente calentada hasta 100°C de PPSE (6g) en 10 ml de 1,2-diclorobenceno y la mezcla se agitó un momento. A continuación, se añadió en porciones el compuesto del epígrafe de la Preparación 46 (1,08 g, 4,84 mmol) y la mezcla se llevó a reflujo durante toda la noche. Seguidamente, se dejó enfriar y se vertió en hielo-agua agitando vigorosamente. Se neutralizó con carbonato potásico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó y el disolvente se eliminó proporcionando el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna. Se aisló el producto del epígrafe (44%).
- 20 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,38 (c, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,82 (m, 1H).
- 25

Preparación 48 (esquema 1)

- 30 *5-Acetil-4-amino-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etilpiridazin-3(2H)-ona*

Se obtuvo (98%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 47 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14.

- 35 Preparación 49

5-Acetil-4-amino-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

- 40 Se agitó una mezcla de 6-etil-3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) (2,0 g, 7,83 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (400 mg) en etanol (400 ml) en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a 2 bar durante 3 h. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe (1,97 g, 98% de rendimiento).
- 45 P.f. 150,8-152,7°C
- $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,43 (t, 3H), 1,67 (s ancho, 2H), 1,78 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,45 (s, 5H).

- 50 Preparación 50

5-Acetil-4-amino-6-tiofen-2-il-2H-piridazin-3-ona

- 55 Se obtuvo (78%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 24 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 17.
- $\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,00 (s, 3H), 7,07-7,50 (m, 3H).

- 60 Preparación 51

5-Acetil-4-amino-2-ciclopropilmetil-6-tiofen-2-il-2H-piridazin-3-ona

- 65 Se obtuvo (60%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 50 y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 5.
- $\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,42-0,62 (m, 4H), 1,40 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 4,06 (d, 2H), 7,04-7,50 (m, 3H).

ES 2 301 859 T3

Preparación 52

5-Metil-4-(tien-3-ilcarbonil)isoxazol-3-carboxilato de etilo

Se obtuvo como un sólido (70%) a partir de 1-tiofen-3-il-butano-1,3-diona (Harris, J; Levine, H; *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 3360) y cloro(hidroxiimino)acetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,17 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 7,36-7,70 (m, 3H).

Preparación 53

3-Metil-4-tien-3-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

Se obtuvo como un sólido (38%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 52 utilizando el procedimiento descrito en la Preparación 3.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,60 (s, 3H), 7,36-8,00 (m, 3H), 12,62 (s, 1H).

Preparación 54

6-Etil-3-metil-4-tien-3-ilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

Se obtuvo (71%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 53 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 2,67 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,30-7,62 (m, 3H).

Preparación 55

5-Acetil-4-amino-2-etil-6-tien-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo (84%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 54 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,41 (t, 3H), 1,88 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,17-7,48 (m, 3H).

Preparación 56

6-Etil-4-fenil-3-estiril-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

Se añadió a una solución recién preparada de metóxido de sodio (108 mg, 1,96 mmol) en metanol (2 ml), una solución de 6-etil-3-metil-4-fenil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (500 mg, 1,96 mmol) (Dal Piaz, V.; Giovannoni, M.P.; Castellana, C.; *et al.*, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1417-1421) en metanol seco (2 ml), y la mezcla se agitó durante un rato. Después, se añadió gota a gota benzaldehído (0,40 ml, 3,92 mmol) y se llevó a reflujo la mezcla final durante 2 horas. La suspensión resultante se dejó enfriar, y el producto final (514 mg, 76% de rendimiento) se recogió por filtración.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,40 (t, 3H), 4,31 (q, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,68 (m, 6H).

Preparación 57

6-Etil-4-fenil-3-(2-tiofen-3-il-vinil)-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

Se obtuvo (75%) a partir de 6-etil-3-metil-4-fenil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (500 mg, 1,96 mmol) (Dal Piaz, V.; Giovannoni, M.P.; Castellana, C.; *et al.*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417-1421) y tiofeno-3-carbaldehído siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 56.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,63 (m, 6H).

ES 2 301 859 T3

Preparación 58

4-Amino-2-etil-6-fenil-5-(3-fenilpropionil)piridazin-3(2H)-ona

- 5 Se agitó una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 56 (514 mg, 1,50 mmol) y paladio sobre carbon al 10% (100 mg) en etanol (100 ml) en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a 2 bar durante una noche. El catalizador se separó por filtración y el disolvente eliminó a presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe (487 mg, 95% de rendimiento).

- 10 P.f. 115,1-116,1°C

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,40 (t, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 4,25 (q, 2H), 6,78 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,45 (m, 5H).

15 Preparación 59

4-Amino-2-etil-6-fenil-5-(3-tien-3-ilpropanoil)piridazin-3(2H)-ona

- 20 Se obtiene (67%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 57 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 58.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,41 (t, 3H), 2,30 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 4,25 (q, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,54-6,62 (m, 2H), 7,08-7,58 (m, 7H).

25 Preparación 60

Éster etílico del ácido 4-(benzofuran-2-carbonil)-5-metil-isoxazol-3-carboxílico

- 30 Se obtuvo como un sólido (80%) a partir de 1-benzofuran-2-il-butano-1,3-diona (Richard, F.; Carreyre, H.; Coustard, J. M.; Bachmann, C.; Perot, G., *Tetrahedron* 1998, 54(49), 14757-14766) y cloro(hidroxiimino)acetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,10 (t, 3H), 2,21 (s, 3H), 4,15 (q, 2H), 7,16-7,80 (m, 5H).

35

Preparación 61

4-Benzofuran-2-il-3-metil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

- 40 Se obtuvo como un sólido (65%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 60 utilizando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 3.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,99 (s, 3H), 7,29-7,49 (m, 3H), 7,70-7,80 (m, 2H).

45

Preparación 62

4-Benzofuran-2-il-6-etil-3-metil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

- 50 Se obtuvo (67%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 61 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,44 (t, 3H), 3,07 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,27-7,76 (m, 5H).

55

Preparación 63

5-Acetil-4-amino-6-benzofuran-2-il-2-etil-2H-piridazin-3-ona

- 60 Se obtuvo (90%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 62 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 17.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,44 (t, 3H), 1,99 (s, 3H), 4,27 (q, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,27-7,72 (m, 6H).

65

ES 2 301 859 T3

Preparación 64

6-(Ciclopropilmetil)-4-(4-fluorofenil)-3-metilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

Se obtuvo (46%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 28 y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5. El producto se purificó mediante cromatografía en columna.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,54 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 4,08 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,57 (dd, 2H).

Preparación 65

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-nitropiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo (37%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 64 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 30.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,46 (m, 2H), 0,62 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 4,18 (d, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,45 (m, 2H).

Preparación 66

4-Nitro-[2,7]naftiridin-1-ol

Se añadió gota a gota a una solución agitada de 2H-[2,7]naftiridin-1-ona (300 mg, 2,05 mmol) (Baldwin, J. J.; Mensler, K.; Ponticello, G. S, *J. Org. Chem.* 1978, 43(25), 4878-80.) en ácido sulfúrico al 98% (2 ml), ácido nítrico al 60% (0,30 ml), y la mezcla se calentó a 85°C durante 3 h. La adición de agua fría y la alcalinización a pH 7 proporcionó un precipitado que se filtró y se lavó con etiléter, proporcionando el producto del epígrafe como un sólido amarillo (87%).

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 8,23 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,18 (d, 1H).

Preparación 67

4-Amino-[2,7]naftiridin-1-ol

Se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y 1 atm durante una noche una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 66 (100 mg, 0,52 mmol) y níquel Raney (10 mg) en metanol (15 ml). Después, el catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe (100%).

LRMS: m/z 162 (M+1)⁺

Preparación 68

Éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-benzoil)-5-metil-isoxazol-3-carboxílico

Se obtuvo como un aceite amarillo (63%) a partir de 1-(4-metoxi-fenil)-butano-1,3-diona (Popic, V.V. *et al.*, *Synthesis* **1991** (3), 195) y cloro(hidroxiimino)acetato de etilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1. El producto final se purificó mediante cromatografía en columna (n-Hex/EtOAc 9:1 a 1:1).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,18 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

Preparación 69

4-(4-Metoxi-fenil)-3-metil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

Se obtuvo como un sólido blanco (91%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 68 utilizando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 3.

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 2,54 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,09 (d, 2H), 7,56 (d, 2H).

LRMS (m/z): 258 (M+1)⁺.

ES 2 301 859 T3

Preparación 70

6-Etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

- 5 Se obtuvo como un sólido amarillo (79%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 69 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

δ (DMSO- d_6): 1,30 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,13 (q, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

- 10 LRMS (m/z): 286 (M+1)⁺.

Preparación 71

- 15 5-Acetil-4-amino-2-etil-6-(4-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona

Se obtuvo (84%) a partir del producto del epígrafe de la Preparación 70 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14.

- 20 δ (DMSO- d_6): 1,29 (t, 3H), 1,75 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,35 (d, 2H).

Preparación 72

- 25 Éster etílico del ácido 4-(3-Metoxi-benzoil)-5-metil-isoxazol-3-carboxílico

El compuesto del epígrafe se sintetizó (76%) a partir de 1-(3-metoxi-fenil)-butano-1,3-diona (Popic, V.V. *et al.*, *Synthesis* **1991** (3), 195) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1.

- 30 δ (DMSO- d_6): 1,00 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,08 (q, 2H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,45 (m, 1H).

Preparación 73

- 35 4-(3-Metoxi-fenil)-3-metil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

Se obtuvo como un sólido (69%) a partir del compuesto de la Preparación 72 utilizando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 3.

- 40 δ (DMSO- d_6): 2,57 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 12,75 (s, NH).

Preparación 74

- 45 6-Etil-4-(3-metoxi-fenil)-3-metil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

Se obtuvo como un sólido (80%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 73 utilizando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

- 50 δ (DMSO- d_6): 1,35 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,15 (q, 2H), 7,10-7,25 (m, 3H), 7,45 (t, 1H).

Preparación 75

- 55 5-Acetil-4-amino-2-etil-6-(3-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona

Se obtuvo como un sólido (72%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 74 utilizando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 14.

- 60 δ (DMSO- d_6): 1,35 (t, 3H), 1,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 6,90-7,10 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,78 (s ancho, 2H, NH₂).

65

ES 2 301 859 T3

Preparación 76

Éster etílico del ácido 5-metil-4-(4-metil-benzoil)-isoxazol-3-carboxílico

5 El compuesto del epígrafe se sintetizó (83%) a partir de 1-p-tolil-butano-1,3-diona (Popic, V.V. *et al.*, *Synthesis* **1991** (3), 195) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,10 (t, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,70 (d, 2H).

10 Preparación 77

3-Metil-4-p-tolil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

15 Se obtuvo como un sólido (38%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 76 utilizando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 3.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,48 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,42 (d, 2H).

20 Preparación 78

6-Etil-3-metil-4-p-tolil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

25 Se obtuvo como un sólido (89%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 77 utilizando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,45 (d, 2H).

LRMS (m/z): 270 (M+1)⁺.

30

Tiempo de retención: 9,60 min.

35 Preparación 79

5-Acetil-4-amino-2-etil-6-p-tolil-2H-piridazin-3-ona

40 Se obtuvo como un sólido (91%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 78 utilizando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 14.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 4,28 (q, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,38 (d, 2H).

LRMS (m/z): 272 (M+1)⁺.

45

Tiempo de retención: 9,27 min.

Preparación 80

50 *Éster etílico del ácido 5-metil-4-(3-metil-benzoil)-isoxazol-3-carboxílico*

Se sintetizó el compuesto del epígrafe (73%) a partir de 1-m-tolil-butano-1,3-diona (Popic, V.V. *et al.*, *Synthesis* **1991** (3), 195) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1.

55 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,10 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,15 (q, 2H), 7,30-7,50 (m, 3H), 7,58 (m, 1H).

Preparación 81

60 *3-Metil-4-m-tolil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona*

Se obtuvo como un sólido (73%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 80 utilizando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 3.

65 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,45 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 7,30-7,50 (m, 4H), 10,05 (s ancho, 1H, NH).

ES 2 301 859 T3

Preparación 82

6-Etil-3-metil-4-m-tolil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

- 5 Se obtuvo como un sólido (88%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 81 utilizando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,30-7,50 (m, 4H).

10

Preparación 83

5-Acetil-4-amino-2-etil-6-m-tolil-2H-piridazin-3-ona

- 15 Se obtuvo como un sólido (80%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 82 utilizando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 14.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 4,28 (q, 2H), 7,20-7,40 (m, 4H).

20

LRMS (m/z): 272 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 9,25 min.

25 Preparación 84

Éster metílico del ácido 4-(3-oxo-butiril)-benzoico

- 30 Se añadió una solución de tereftalato de dimetilo (10 g, 51,5 mmol) y acetona (4,15 ml, 56,6 mmol) en una mezcla de tolueno/dimetoxietano (75 ml/25 ml) a una suspensión de NaOH al 60% (2,68 g, 66,9 mmol) en tolueno seco (25 ml) en atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadieron 25 ml de agua. El pH se ajustó a 3-4 con HCl 2 N y las mezclas se vertieron en agua (300 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó, proporcionando un sólido amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna (n-Hex/AcOEt 9:1 a 7:3), proporcionando el
35 compuesto del epígrafe (2,78 g, 25% de rendimiento) como un sólido amarillo.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,25 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,20 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,10 (d, 2H).

40

LRMS (m/z): 221 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 9,42 min.

45 Preparación 85

Éster etílico del ácido 4-(4-metoxycarbonil-benzoil)-5-metil-isoxazol-3-carboxílico

- 50 El compuesto del epígrafe se sintetizó (64%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 84 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,10 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,15 (d, 2H).

55 Preparación 86

Éster metílico del ácido 4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-isoxazolo[3,4-d]piridazin-4-il)-benzoico

- 60 Se obtuvo como un sólido (91%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 85 utilizando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 3.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,58 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 7,62 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 9,85 (s ancho, 1H, NH).

65

ES 2 301 859 T3

Preparación 87

Éster metílico del ácido 4-(6-etil-3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-isoxazolo[3,4-d]piridazin-4-il)-benzoico

- 5 Se obtuvo como un sólido (70%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 86 utilizando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,62 (d, 2H), 8,20 (d, 2H).

10

Preparación 88

Éster metílico del ácido 4-(4-acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoico

- 15 Se obtuvo como un sólido (97%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 87 utilizando el procedimiento descrito en la Preparación 14.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 1,78 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,55 (d, 2H), 8,14 (d, 2H).

20

LRMS (m/z): 316 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 8,80 min.

25

Preparación 89

Éster metílico del ácido 3-(3-oxo-butiril)-benzoico

- 30 Se añadió una solución de isoftalato de dimetilo (12 g, 61,85 mmol) y acetona (5 ml, 68 mmol) en una mezcla de tolueno/dimetoxietano (90 ml/30 ml) a una suspensión de NaH al 60% (2,97 g, 74,23 mmol) en tolueno seco (30 ml) en atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadieron 25 ml de agua. La mezcla se vertió en agua (250 ml) y se ajustó el pH a 3-4 con HCl 2 N. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó, proporcionando un sólido amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna (n-Hex/EtOAc 9:1 a 8:2), proporcionando el compuesto del epígrafe (1,78 g, 11% de rendimiento) como un sólido amarillo.

35

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,23 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,25 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,51 (s, 1H).

40

LRMS (m/z): 221 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 9,32 min.

45

Preparación 90

Éster etílico del ácido 4-(3-metoxycarbonil-benzoil)-5-metil-isoxazol-3-carboxílico

- 50 El compuesto del epígrafe se sintetizó (62%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 89 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1.

LRMS (m/z): 318 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 9,07 min.

55

Preparación 91

Éster metílico del ácido 3-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-isoxazolo[3,4-d]piridazin-4-il)-benzoico

60

- Se obtuvo como un sólido (80%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 90 utilizando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 3.

LRMS (m/z): 286 (M+1)⁺.

65

Tiempo de retención: 7,73 min.

ES 2 301 859 T3

Preparación 92

Éster metílico del ácido 3-(6-etil-3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-isoxazolo[3,4-d]piridazin-4-il)-benzoico

Se obtuvo como un sólido (99%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 91 utilizando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

LRMS (m/z): 314 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 9,02 min.

Preparación 93

Éster metílico del ácido 3-(4-acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoico

Se obtuvo como un sólido (98%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 92 utilizando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 14.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (t, 3H), 1,78 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,45-7,70 (m, 4H), 8,15 (d, 1H), 8,18 (s, 1H).

LRMS (m/z): 316 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 8,68 min.

Preparación 94

Éster metílico del ácido (3-metil-7-oxo-4-fenil-7H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-acético

Se obtuvo como un sólido blanco (89%) a partir de 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona (Renzi, G.; Pinzauti, S., *Il Farmaco Ed. Sci.* **1969**, 24, 885-889) y bromoacetato de metilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,55 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,98 (s, 2H), 7,57 (m, 5H).

Preparación 95

Éster metílico del ácido (4-acetil-5-amino-6-oxo-3-fenil-6H-piridazin-1-il)-acético

Se obtuvo como un sólido blanco (99%) a partir el compuesto de la Preparación 94 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 14.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,80 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 7,42 (m, 5H).

Preparación 96

6-Ciclopropilmetil-3-metil-4-fenil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

Se obtuvo (91%) a partir de 3-metil-4-fenil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (Dal Piaz, V. *et al. J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y bromuro de ciclopropilmetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,50 (m, 4H), 1,4 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 7,50 (m, 5H).

ES 2 301 859 T3

Preparación 97

5-Acetil-2-ciclopropilmetil-4-nitro-6-fenil-2H-piridazin-3-ona

Se obtuvo (15,4%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 96 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 30. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 8:1).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,50 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,4 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 7,50 (m, 5H).

Preparación 98

Éster metílico del ácido 5-nitroquinolin-8-carboxílico

Se añadieron a una solución agitada de 300 mg (1,375 mmol) de ácido 5-nitroquinolin-8-carboxílico (Breckenridge, J. G. *Et al.*, *Canadian J. of Research Sect. B*, 1947, 25, 49) en DMF (6 ml), 546 mg (3,850 mmol) de yodometano y 190 mg (1,375 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml) y el producto se recogió mediante filtración. El residuo se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto del epígrafe (250 mg, 78,4%).

LRMS: m/Z 233 (M+1)⁺

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 4,05 (s, 3H), 7,70 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,00 (d, 1H), 9,15 (m, 1H).

Preparación 99

Éster metílico del ácido 5-aminoquinolin-8-carboxílico

Se agitó una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 98 (100 mg, 0,431 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (46 mg) en etanol (5 ml) en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a 1 bar durante 15 minutos. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe (84 mg, 96%).

LRMS: m/Z 203 (M+1)⁺

Ejemplos

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

Acrónimo	Significado
2-Pir	2-piridilo
3-Pir	3-piridilo
4-Pir	4-piridilo
Ph	Fenilo
(2-F)Ph	2-fluorofenilo
(3-F)Ph	3-fluorofenilo
(4-F)Ph	4-fluorofenilo

ES 2 301 859 T3

(2-Cl)Ph	2-clorofenilo
(3-Cl)Ph	3-clorofenilo
(2-Me)Ph	2-metilfenilo u o-tolilo
(3-Me)Ph	3-metilfenilo o m-tolilo
(4-Me)Ph	4-metilfenilo o p-tolilo
(2-MeO)Ph	2-metoxifenilo
(3-MeO)Ph	3-metoxifenilo
(4-MeO)Ph	4-metoxifenilo
(3-CO ₂ Me)Ph	3-metoxycarbonilfenilo
(4-CO ₂ Me)Ph	4-metoxycarbonilfenilo
(4-CO ₂ H)Ph	4-hidroxycarbonilfenilo
(4-CH ₂ OH)Ph	4-hidroximetilfenilo
(3-CN)Ph	3-cianofenilo
(4-CN)Ph	4-cianofenilo
(3-NO ₂)Ph	3-nitrofenilo
1-Naph	1-naftilo
(3,5-diCl)Ph	3,5-diclorofenilo
C ₃ H ₅ CH ₂	ciclopropilmetilo

Además en las fórmulas de los radicales R³ o R⁵ representados en las tablas, el símbolo X no simboliza ningún átomo y solo se ha usado para simular el punto de unión de los radicales.

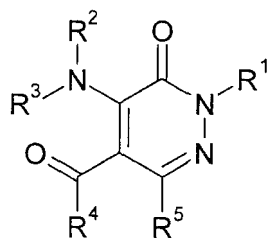


TABLA 2

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
1	Et	H	(3-F)Ph	Me	3-Pyr

ES 2 301 859 T3

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
2	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	3-Pyr
3	Et	H	(3,5-diCl)Ph	Me	3-Pyr
4	Et	H	1-Naf	Me	3-Pyr
5	Et	H	(4-CO ₂ Me)Ph	Me	3-Pyr
6	Et	H	(2-F)Ph	Me	3-Pyr
7	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	3-Pyr
8	Et	H	(4-CH ₂ OH)Ph	Me	3-Pyr
9	Et	H	(3-CN)Ph	Me	3-Pyr

ES 2 301 859 T3

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
10	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(3-Cl)Ph	Me	3-Pyr
11	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(3,5-diCl)Ph	Me	3-Pyr
12	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(2-F)Ph	Me	3-Pyr
13	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(2-Cl)Ph	Me	3-Pyr
14	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(3-CN)Ph	Me	3-Pyr
15	HOCH ₂ CH ₂	H	(4-CO ₂ Me)Ph	Me	3-Pyr
16	HOCH ₂ CH ₂	H	(2-F)Ph	Me	3-Pyr
17	HOCH ₂ CH ₂	H	(2-Cl)Ph	Me	3-Pyr

ES 2 301 859 T3

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
18	HOCH ₂ CH ₂	H	(3-Cl)Ph	Me	3-Pyr
19	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	2-Pyr
20	Et	H	(3-CN)Ph	Me	2-Pyr
21	Et	H	(4-CH ₂ OH)Ph	Me	2-Pyr
22	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(3-CN)Ph	Me	2-Pyr
23	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(3-Cl)Ph	Me	2-Pyr
24	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(4-CH ₂ OH)Ph	Me	2-Pyr
25	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(3,5-diCl)Ph	Me	2-Pyr

ES 2 301 859 T3

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
26	HOCH ₂ CH ₂	H	(3-CN)Ph	Me	2-Pyr
27	HOCH ₂ CH ₂	H	(3-Cl)Ph	Me	2-Pyr
28	HOCH ₂ CH ₂	H	(3,5-diCl)Ph	Me	2-Pyr
29	HOCH ₂ CH ₂	H	(4-CH ₂ OH)Ph	Me	2-Pyr
30	Et	H	(3-F)Ph	Me	4-Pyr
31	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	4-Pyr
32	Et	H	1-Naf	Me	4-Pyr
33	Et	H	(2-Me)Ph	Me	4-Pyr

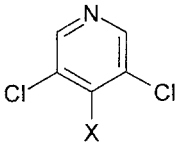
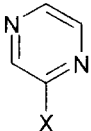
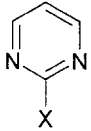
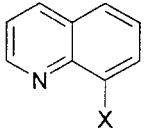
ES 2 301 859 T3

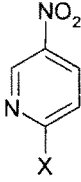
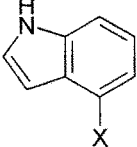
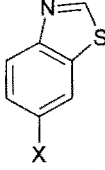
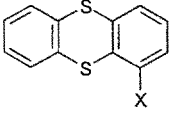
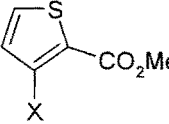
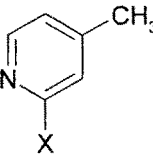
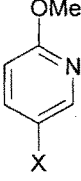
Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
34	Et	H	(4-CO ₂ Me)Ph	Me	4-Pyr
35	Et	H	(2-MeO)Ph	Me	4-Pyr
36	Et	H	(3-MeO)Ph	Me	4-Pyr
37	Et	H	(2-F)Ph	Me	4-Pyr
38	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	4-Pyr
39	Et	H	(3-CN)Ph	Me	4-Pyr
40	Et	H	(4-CH ₂ OH)Ph	Me	4-Pyr
41	Et	H	(4-CO ₂ H)Ph	Me	4-Pyr

ES 2 301 859 T3

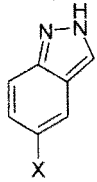
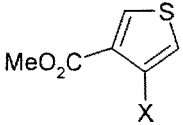
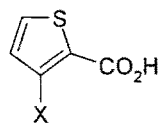
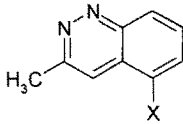
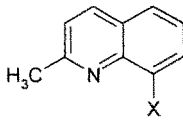
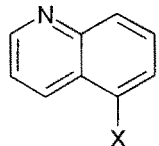
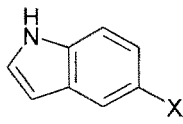
Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
42	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(2-F)Ph	Me	4-Pyr
43	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(2-Cl)Ph	Me	4-Pyr
44	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(3-CN)Ph	Me	4-Pyr
45	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(4-CH ₂ OH)Ph	Me	4-Pyr
46	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(3-Cl)Ph	Me	4-Pyr
47	HOCH ₂ CH ₂	H	(2-F)Ph	Me	4-Pyr
48	HOCH ₂ CH ₂	H	(2-Cl)Ph	Me	4-Pyr
49	HOCH ₂ CH ₂	H	(3-CN)Ph	Me	4-Pyr

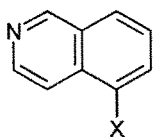
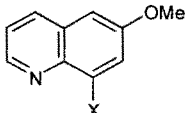
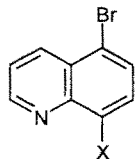
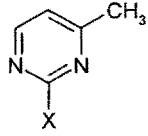
ES 2 301 859 T3

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
50	HOCH ₂ CH ₂	H	(4-CH ₂ OH)Ph	Me	4-Pyr
51	HOCH ₂ CH ₂	H	(3-Cl)Ph	Me	4-Pyr
52	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	2-tienilo
63	Et	H	3-Pyr	Me	Ph
64	Et	H		Me	Ph
65	Et	H		Me	Ph
66	Et	H		Me	Ph
67	Et	H		Me	Ph

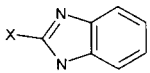
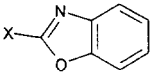
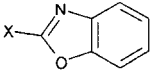
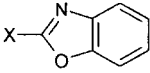
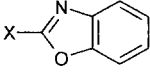
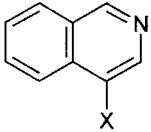
Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
68	Et	H		Me	Ph
69	Et	H		Me	Ph
70	Et	H		Me	Ph
71	Et	H		Me	Ph
72	Et	H		Me	Ph
73	Et	H		Me	Ph
74	Et	H		Me	Ph
75	Et	H		Me	Ph

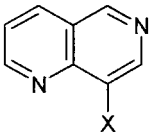
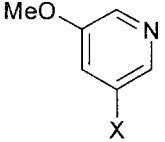
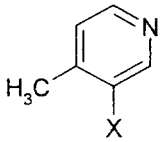
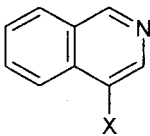
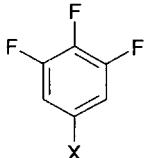
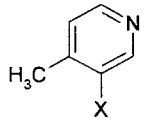
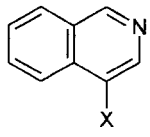
ES 2 301 859 T3

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
76	Et	H		Me	Ph
77	Et	H		Me	Ph
78	Et	H	2-Pyr	Me	Ph
79	Et	H		Me	Ph
80	Et	H		Me	Ph
81	Et	H		Me	Ph
82	Et	H		Me	Ph
83	Et	H		Me	Ph

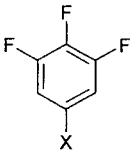
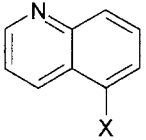
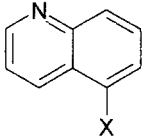
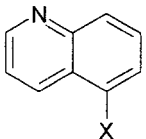
Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
84	Et	H		Me	Ph
85	Et	H		Me	Ph
86	Et	H		Me	Ph
87	Et	H		Me	Ph
88	Et	H	3-Pyr	Me	(3-Cl)Ph
89	C3H5CH2	H	3-Pyr	Me	(3-Cl)Ph
90	Et	H	3-Pyr	Me	(3-F)Ph
91	iPr	H	3-Pyr	Me	(3-F)Ph

ES 2 301 859 T3

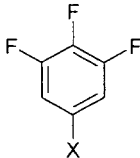
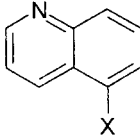
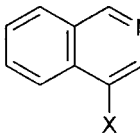
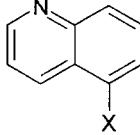
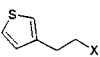
Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
92	C3H5CH2	H	3-Pyr	Me	(3-F)Ph
93	Et	H	3-Pyr	Me	(4-F)Ph
94	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	
95	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	
96	Et	H	(3-F)Ph	Me	
99	Et	H	(3-MeO)Ph	Me	
100	Et	H	(4-CH2OH)Ph	Me	
101	Et	H		Me	Ph

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
102	Et	H		Me	Ph
103	Et	H		Me	Ph
104	Et	H	3-Pyr	Me	4-Pyr
105	Et	H		Me	4-Pyr
106	Et	H		Me	4-Pyr
107	Et	H		Me	4-Pyr
108	Et	H		Me	3-Pyr
109	Et	H		Me	3-Pyr

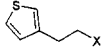
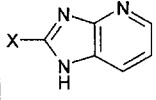
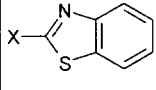
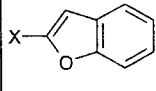
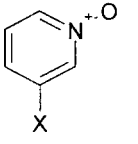
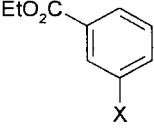
ES 2 301 859 T3

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
110	Et	H		Me	3-Pyr
111	Et	H		Me	2-tienilo
112	Et	H	3-Pyr	Me	2-tienilo
113	Et	H	(4-CN)Ph	Me	2-tienilo
114	Et	H		Me	2-tienilo
116	C3H5CH2	H		Me	2-tienilo
117	C3H5CH2	H	3-Pyr	Me	2-tienilo
118	Et	H		Me	3-tienilo

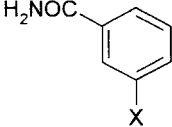
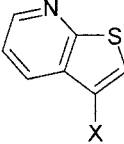
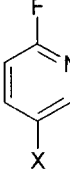
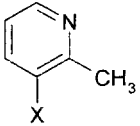
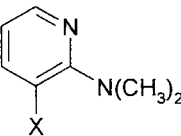
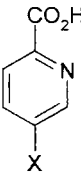
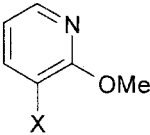
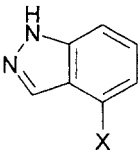
ES 2 301 859 T3

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
119	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	3-tienilo
120	Et	H	3-Pyr	Me	3-tienilo
121	Et	H	(4-CN)Ph	Me	3-tienilo
122	Et	H		Me	3-tienilo
123	Et	H		Ph(CH ₂) ₂	Ph
124	Et	H	3-Pyr	Ph(CH ₂) ₂	Ph
125	Et	H		Ph(CH ₂) ₂	Ph
126	Et	H			Ph

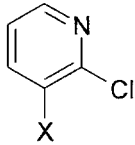
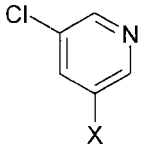
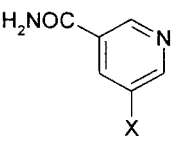
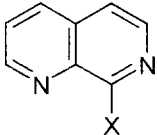
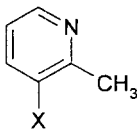
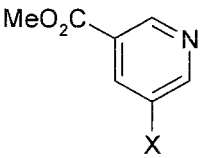
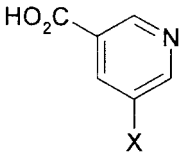
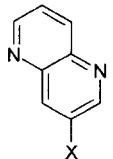
ES 2 301 859 T3

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
127	Et	H	3-Pyr		Ph
128	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	
129	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	
130	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	
131	Et	H	3-Pyr	Me	3-Pyr
132	Et	H	(4-CO ₂ H)Ph	Me	3-Pyr
133	Et	H		Me	Ph
134	Et	H		Me	4-Pyr

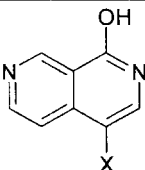
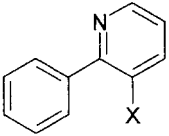
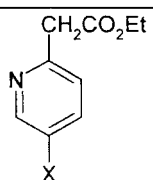
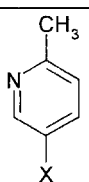
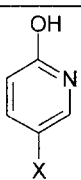
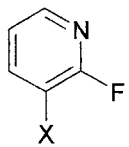
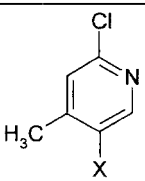
ES 2 301 859 T3

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
135	Et	H		Me	4-Pyr
136	Et	H		Me	Ph
137	Et	H		Me	Ph
138	Et	H		Me	Ph
139	Et	H		Me	Ph
140	Et	H		Me	Ph
141	Et	H		Me	Ph
142	Et	H		Me	Ph

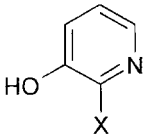
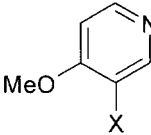
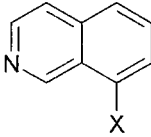
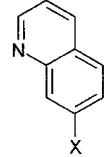
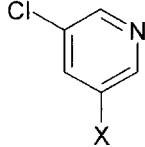
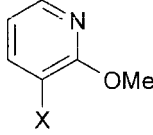
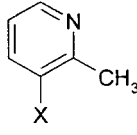
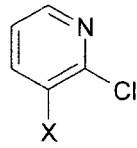
ES 2 301 859 T3

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
143	Et	H		Me	Ph
144	Et	H		Me	Ph
145	Et	H		Me	Ph
146	Et	H		Me	Ph
147	Et	H		CH2OH	Ph
148	Et	H		Me	Ph
149	Et	H		Me	Ph
150	Et	H		Me	Ph

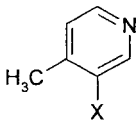
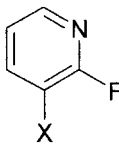
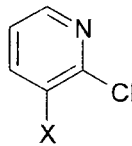
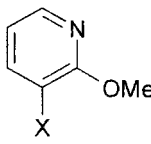
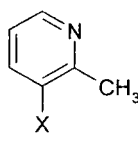
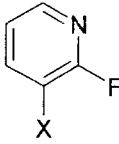
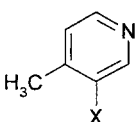
ES 2 301 859 T3

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
151	Et	H		Me	Ph
152	Et	H	2-tienilo	Me	Ph
153	Et	H		Me	Ph
154	Et	H		Me	Ph
155	Et	H		Me	Ph
156	Et	H		Me	Ph
157	Et	H		Me	Ph
158	Et	H		Me	Ph

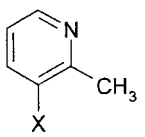
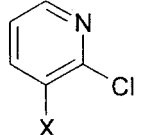
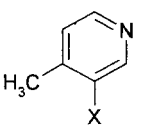
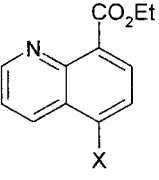
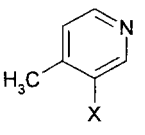
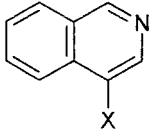
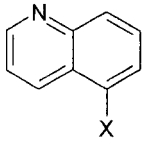
ES 2 301 859 T3

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
159	Et	H		Me	Ph
160	Et	H		Me	Ph
161	Et	H		Me	Ph
162	Et	H		Me	Ph
163	Et	H		Me	(3-F)Ph
164	Et	H		Me	(4-F)Ph
165	Et	H		Me	(4-F)Ph
166	Et	H		Me	(4-F)Ph

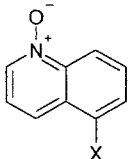
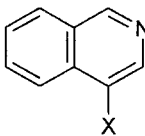
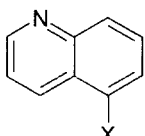
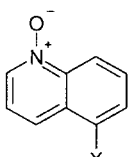
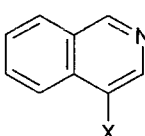
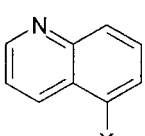
ES 2 301 859 T3

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
167	Et	H		Me	(4-F)Ph
168	Et	H		Me	(4-F)Ph
169	C3H5CH2	H		Me	(4-F)Ph
170	C3H5CH2	H		Me	(4-F)Ph
171	C3H5CH2	H		Me	(4-F)Ph
172	C3H5CH2	H		Me	(4-F)Ph
173	C3H5CH2	H		Me	(4-F)Ph
174	C3H5CH2	H	3-Pyr	Me	(4-F)Ph

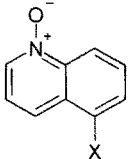
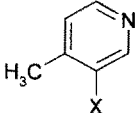
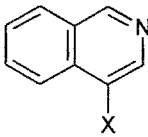
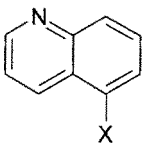
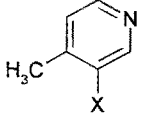
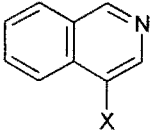
ES 2 301 859 T3

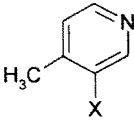
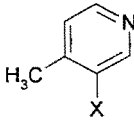
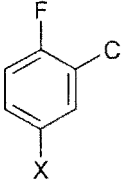
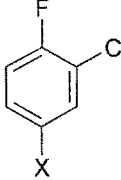
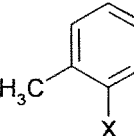
Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
175	Et	H		Me	(3-Cl)Ph
176	Et	H		Me	(3-Cl)Ph
177	Et	H		Me	(3-Cl)Ph
178	Et	H		Me	Ph
179	Et	H		Me	Ph
180	Et	H		Me	(4-MeO)Ph
181	Et	H	3-Pyr	Me	(4-MeO)Ph
182	Et	H		Me	(4-MeO)Ph

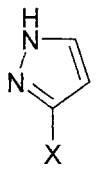
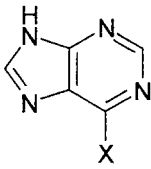
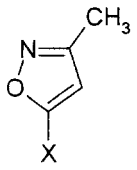
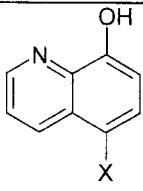
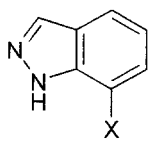
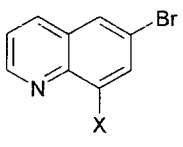
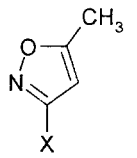
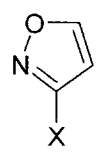
ES 2 301 859 T3

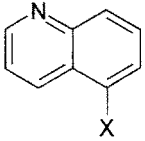
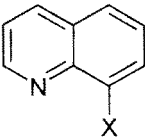
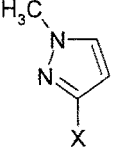
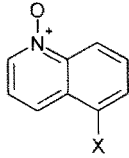
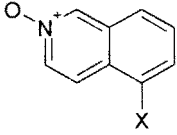
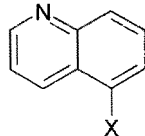
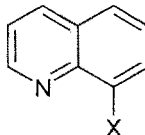
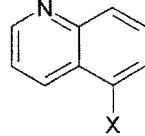
Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
183	Et	H		Me	(4-MeO)Ph
184	Et	H		Me	(3-MeO)Ph
185	Et	H	3-Pyr	Me	(3-MeO)Ph
186	Et	H		Me	(3-MeO)Ph
187	Et	H		Me	(3-MeO)Ph
188	Et	H		Me	(4-Me)Ph
189	Et	H	3-Pyr	Me	(4-Me)Ph
190	Et	H		Me	(4-Me)Ph

ES 2 301 859 T3

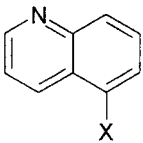
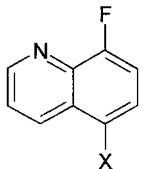
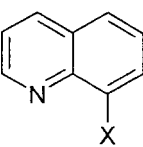
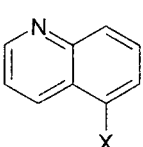
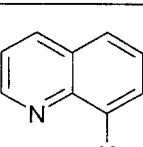
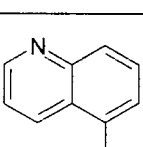
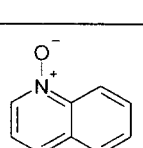
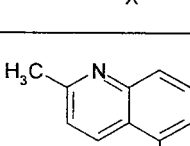
Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
191	Et	H		Me	(4-Me)Ph
192	Et	H		Me	(4-Me)Ph
193	Et	H		Me	(3-Me)PH
194	Et	H	3-Pyr	Me	(3-Me)PH
195	Et	H		Me	(3-Me)PH
196	Et	H		Me	(3-Me)PH
197	Et	H		Me	(4-CO2Me)Ph
198	Et	H	3-Pyr	Me	(4-CO2Me)Ph

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
199	Et	H	3-Pyr	Me	(4-CO ₂ H)Ph
200	Et	H		Me	(4-CO ₂ Me)Ph
201	Et	H		Me	(4-CO ₂ H)Ph
202	Et	H	3-Pyr	Me	(3-CO ₂ Me)Ph
203	Et	H	3-Pyr	Me	(3-CO ₂ H)Ph
204	Et	H		Me	4-Pyr
206	Et	H		Me	3-Pyr
210	Et	H		Me	Ph

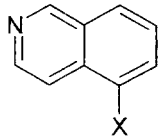
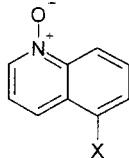
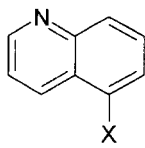
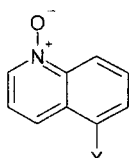
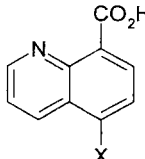
Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
211	Et	H		Me	Ph
212	Et	H		Me	Ph
213	Et	H		Me	Ph
214	Et	H		Me	Ph
215	Et	H		Me	Ph
216	Et	H		Me	Ph
217	Et	H		Me	Ph
218	Et	H		Me	Ph

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
219	C ₃ H ₅ CH ₂	H		Me	Ph
220	C ₃ H ₅ CH ₂	H		Me	Ph
221	Et	H		Me	Ph
222	Et	H		Me	Ph
223	Et	H		Me	Ph
224	Et	H		Me	(3-Cl)Ph
225	Et	H		Me	(3-Cl)Ph
226	Et	H		Me	4-Pyr

ES 2 301 859 T3

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
227	Et	H		Me	3-Pyr
228	Et	H		Me	Ph
229	C3H5CH2	H		Me	(4-F)Ph
230	Et	H		Me	(4-F)Ph
231	Et	H		Me	(4-F)Ph
232	C3H5CH2	H		Me	(4-F)Ph
233	Et	H		Me	(3-Cl)Ph
234	Et	H		Me	Ph

ES 2 301 859 T3

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
235	Et	H		Me	(3-Cl)Ph
236	Et	H		Me	(4-F)Ph
237	Et	H		Me	(3-F)Ph
238	Et	H		Me	(3-F)Ph
239	Et	H		Me	Ph

Ejemplo 1 (Esquema 1)

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

Se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas expuesta al aire una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 14 (520 mg, 2,0 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (560 mg, 4,0 mmol), acetato cúprico anhidro (540 mg, 3,0 mmol), trietilamina (0,56 ml, 4,0 mmol) y tamices moleculares activados (1,6 g, 4 Å) en diclorometano seco (25 ml). La reacción se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó en acetato de etilo (202 mg, rendimiento del 30%).

p.f. 196,6-197,7°C.

δ (CDCl₃): 1,46 (t, 3H), 1,82 (s, 3H), 4,32 (c, 2H), 6,83 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,49 (s ancho, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,68 (s ancho, 2H).

Ejemplo 2 (Esquema 1)

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (27%) a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 14 y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 180,2-180,8°C.

δ (CDCl₃): 1,46 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 4,31 (c, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,41 (s ancho, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,67 (s ancho, 2H).

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 3 (Esquema 1)

5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (30%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 14 y ácido 3,5-diclorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 219,9-220,4°C.

δ (CDCl₃): 1,46 (t, 3H), 1,88 (s, 3H), 4,31 (c, 2H), 6,98 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,60 (s ancho, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,72 (s ancho, 2H).

Ejemplos 4-9 (Esquema 1)

4. *5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona*

5. *4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de metilo*

6. *5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona*

7. *5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona*

8. *5-Acetil-2-etil-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona*

9. *3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo*

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 14 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 2.

TABLA 2

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
4	384	8,1
5	392	7,2
6	352	7,1
7	368	7,7
8	364	5,7
9	359	6,8

Ejemplos 10-14 (Esquema 1)

10. *5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona*

11. *5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona*

12. *5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona*

13. *5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona*

14. *3-[(5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo*

ES 2 301 859 T3

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 17 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 3.

TABLA 3

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
10	394	8,6
11	429	9,4
12	378	7,9
13	394	8,5
14	385	7,6

Ejemplos 15-18 (Esquema 1)

15. 4-[[5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino]benzoato de metilo

16. 5-Acetil-4-[(2-fluorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

17. 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

18. 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 20 y ácido 4-metoxycarbonilfenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 4.

TABLA 4

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
15	408	6,1
16	368	5,9
17	384	6,5
18	384	6,9

Ejemplo 19 (Esquema 1)

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (27%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 15 y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/z 369 (M+1)⁺.

δ(CDCl₃): 1,42 (t, 3H), 2,01 (s, 3H), 4,38 (c, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,82 (m, 3H), 8,42 (d, 1H).

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 20 (Esquema 1)

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-benzonitrilo

Se obtuvo como un sólido (53%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 15 y ácido 3-cianofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

δ (DMSO- d_6): 1,37 (t, 3H), 2,09 (s, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,42 (m, 5H), 7,92 (m, 2H), 8,49 (m, 1H), 8,89 (s, 1H).

Ejemplo 21 (Esquema 1)

5-Acetil-2-etil-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (13%) a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 15 y ácido 4-hidroximetilfenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 364 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 4,9 min.

Ejemplo 22 (Esquema 1)

3-[[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino]benzonitrilo

Se obtuvo como un sólido (40%) a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 18 y ácido 3-cianofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 168,1-169,6°C.

δ (CD₃OD): 0,49 (m, 2H), 0,59 (m, 2H), 1,36 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 4,13 (d, 2H), 7,38 (m, 5H), 7,92 (m, 32H), 8,44 (m, 1H).

Ejemplos 23-25 (Esquema 1)

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[[4-(hidroximetil)fenil]-amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 18 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 5.

TABLA 5

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
23	394	8,5
24	390	8,9
25	429	9,7

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 26 (Esquema 1)

3-[[5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino]benzonitrilo

Se obtuvo como un sólido (26%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 21 y ácido 3-cianofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 194,3-195,0°C.

$\delta(\text{CD}_3\text{OD})$: 2,10 (s, 3H), 4,01 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,92 (m, 2H), 8,46 (d, 1H).

Ejemplo 27 (Esquema 1)

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (22%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 21 y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 385 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,0 min.

Ejemplos 28-29 (Esquema 1)

28. 5-Acetil-4-[(3,6-diclorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

29. 5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 21 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 6.

TABLA 6

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
28	419	7,2
29	380	4,0

Ejemplo 30 (Esquema 1)

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (15%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y ácido 3-fluorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 195,1-195,9°C.

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 1,33 (t, 3H), 1,87 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 6,88 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,31 (d, 2H), 8,58 (d, 2H), 9,24 (s, 1H).

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 31 (Esquema 1)

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (68%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 176,4-177,0°C.

δ (DMSO- d_6): 1,33 (t, 3H), 1,87 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 7,01 (m, 3H), 7,29 (m, 3H), 8,60 (m, 2H), 9,24 (s, 1H).

Ejemplo 32 (Esquema 1)

5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (53%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y ácido naftaleno-1-borónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 177,6-179,3°C.

δ (DMSO- d_6 , 75°C): 1,37 (m, 6H), 4,23 (c, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,55 (m, 2H), 8,89 (s, 1H).

Ejemplo 33 (Esquema 1)

5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (17%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y ácido 2-metilfenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

p.f. 187,8-189,4°C.

δ (CD₃OD): 1,42 (t, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 4,30 (c, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 8,54 (m, 2H).

Ejemplos 34-40 (Esquema 1)

34. *4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de metilo*

35. *5-Acetil-2-etil-4-[(2-metoxifenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona*

36. *5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona*

37. *5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona*

38. *5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona*

39. *3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo*

40. *5-Acetil-2-etil-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona*

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 7.

ES 2 301 859 T3

TABLA 7

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
34	392	7,0
35	364	6,9
36	364	6,9
37	352	6,8
38	368	7,5
39	359	6,4
40	364	5,4

Ejemplo 41

(Hidrólisis, no corresponde a ningún esquema)

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino] benzoico

Se añadió una solución de hidróxido de litio (0,25 g, 5,88 mmol) en 4 ml de agua a una solución del producto del epígrafe del ejemplo 34 (0,38 g, 0,97 mmol) en 40 ml de una mezcla 3:2 de MeOH/THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se acidificó con HCl 2N hasta pH 6 y se extrajo con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó proporcionando un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ usando CH₂Cl₂/MeOH como eluyente. El producto del epígrafe se obtuvo con un rendimiento del 16%.

p.f. 251,6-252,6°C.

δ(DMSO-d₆): 1,34 (m, 3H), 1,93 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,60 (d, 2H), 9,38 (s, 1H).

Ejemplos 42-46 (Esquema 1)

42. *5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona*

43. *5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona*

44. *3-[[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino]benzonitrilo*

45. *5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona*

46. *5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona*

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 19 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 8.

TABLA 8

Ejemplo	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
42	378	7,8
43	394	8,5
44	385	7,4
45	390	6,4
46	394	8,4

Ejemplos 47-51 (Esquema 1)

47. 5-Acetil-4-[(2-fluorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
48. 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
49. 3-[[5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino]benzonitrilo
50. 5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
51. 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 22 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 9.

TABLA 9

Ejemplo	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
47	368	5,5
48	384	6,2
49	375	5,2
50	380	4,3
51	384	6,4

Ejemplo 52 (Esquema 1)

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (20%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 26 y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 374 (M+1)⁺.

δ (CDCl₃): 1,46 (t, 3H), 1,88 (s, 3H), 4,29 (c, 2H), 7,00 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,98 (m, 1H).

Ejemplo 63 (Esquema 2)

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Se añadió, en varias porciones, 3-aminopiridina (0,098 mg, 1,04 mmol) a una solución agitada de 200 mg (0,7 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol 97:3), proporcionando el compuesto del epígrafe (60 mg, rendimiento del 26%).

p.f. 185,6-186,3°C.

δ (DMSO- d_6): 1,34 (m, 3H), 1,72 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,41 (m, 4H) 8,26 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 9,10 (s, 1H).

Ejemplo 64 (Esquema 2)

5-Acetil-4-[(3,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se añadieron 100 mg (0,62 mmol) de 4-amino-3,5-dicloropiridina en 5 ml de THF a una suspensión agitada de 50 mg (1,25 mmol) de hidruro sódico en 5 ml de THF. La mezcla se dejó agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se enfrió hasta 0°C. Se añadieron 150 mg (0,52 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 10 ml de THF. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 12 horas. La mezcla se acidificó con HCl 2N hasta pH 2. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó. El residuo obtenido (210 mg) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (35 mg, rendimiento del 16,7%).

p.f. 195,5-197,1°C.

δ (CDCl_3): 1,40 (m, 3H), 1,85 (s, 3H), 4,10 (c, 2H), 7,45 (s ancho, 5H), 8,40 (s, 2H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 65 (Esquema 2)

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Se añadieron 37 mg (0,392 mmol) de aminopirazina a una solución agitada de 75 mg (0,261 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y el producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (12 mg, rendimiento del 13,6%).

p.f. 228,9-229,7°C.

δ (DMSO- d_6): 1,34 (m, 3H), 1,84 (s, 3H), 4,21 (c, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,48 (m, 3H) 8,12 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 9,93 (s, 1H).

Ejemplo 66 (Esquema 2)

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(pirimidin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Se añadieron 430 mg (4,524 mmol) de 2-aminopirimidina a una solución agitada de 100 mg (0,348 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 5 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante cinco días y el producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (42 mg, rendimiento del 35,6%).

p.f. 197,1-198,3°C.

δ (DMSO- d_6): 1,33 (m, 3H), 1,96 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,37 (m, 2H) 7,49 (m, 3H), 8,52 (m, 2H), 9,02 (s, 1H).

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 67 (Esquema 2)

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5 Se añadieron 75 mg (0,522 mmol) de 8-aminoquinolina a una solución agitada de 100 mg (0,348 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 5 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y el producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (100 mg, rendimiento del 74,6%).

10 p.f. 179,21-180,3°C.

δ (CDCl₃): 1,49 (m, 3H), 1,75 (s, 3H), 4,34 (c, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,45 (m, 7H) 7,56 (m, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,55 (s, 1H).

15 Ejemplo 68 (Esquema 2)

5-Acetil-2-etil-4-[(5-nitropiridin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

20 Se añadieron 77 mg (0,556 mmol) de 2-amino-5-nitropiridina a una solución de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se irradió en un horno de microondas durante siete horas a 120°C. El producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (36 mg, rendimiento del 34,3%).

25 p.f. 200,3-201,1°C.

δ (DMSO-d₆): 1,35 (m, 3H), 1,92 (s, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,49 (m, 3H), 8,41-8,45 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 10,34 (s, 1H).

30 Ejemplo 69 (Esquema 2)

5-Acetil-2-etil-4-(1H-indol-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

35 Se añadieron 55 mg (0,417 mmol) de 4-aminoindol a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y el producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (83 mg, rendimiento del 79,8%).

40 p.f. 223,2-224,9°C.

δ (CDCl₃): 1,27 (s, 3H), 1,36 (m, 3H), 4,19 (c, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,66-6,67 (d, 1H) 6,95 (m, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,31-7,37 (m, 4H), 8,76 (s, 1H), 11,20 (s, 1H).

45 Ejemplos 70-78 (Esquema 2)

70. *5-Acetil-4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona*

50 71. *5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(tiantren-1-ilamino)piridazin-3(2H)-ona*

72. *3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo*

55 73. *5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona*

74. *5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(1H-1,2,4-triazol-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona*

75. *5-Acetil-2-etil-4-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona*

60 76. *5-Acetil-2-etil-4-(2H-indazol-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona*

77. *4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxilato de metilo*

65 78. *5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona*

ES 2 301 859 T3

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. Los datos del ESI/MS y los tiempos de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 13.

TABLA 13

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
70	390	8,2
71	471	10,5
72	397	9,1
73	348	5,0
74	324	7,5
75	364	8,3
76	373	7,7
77	397	8,8
78	334	4,8

Ejemplo 79

(Hidrólisis, no corresponde a esquema)

Ácido 3-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-tiofeno-2-carboxílico

El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir del compuesto del epígrafe del ejemplo 72 siguiendo el procedimiento experimental descrito en ejemplo 41.

LRMS: m/Z 383 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 8,5 min.

Ejemplo 80 (Esquema 2)

5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilcinnolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se añadieron 66 mg (0,417 mmol) de 3-metilcinnolin-5-amina a una solución agitada 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante un día. El producto final se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 2:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (65 mg, rendimiento del 58,6%).

p.f. 235,4-237,7°C.

δ(DMSO-d₆): 1,37 (m, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,25 (m, 2H) 7,35-7,40 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,67-7,72 (t, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 9,19 (s, 1H).

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 81 (Esquema 2)

5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilquinolin-8-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se añadieron 66 mg (0,417 mmol) de 2-metilquinolin-8-amina a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y el producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (97 mg, rendimiento del 93,3%).

p.f. 172,2-172,6°C.

δ (DMSO- d_6): 1,22 (m, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,07 (c, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,21-7,30 (m, 6H), 7,35 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 9,15 (s, 1H).

Ejemplo 82 (Esquema 2)

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Se añadieron 60 mg (0,417 mmol) de 5-aminoquinolina a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas y el producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (80 mg, rendimiento del 74,8%).

p.f. 219,9-221,1°C.

δ (DMSO- d_6): 1,31 (s, 3H), 1,38 (m, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 4H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,19 (s, 1H).

Ejemplo 83 (Esquema 2)

5-Acetil-2-etil-4-(1H-indol-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se añadieron 55 mg (0,417 mmol) de 5-aminoindol a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y el producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (97 mg, rendimiento del 93,3%).

p.f. 242,6-243,1°C.

δ (DMSO- d_6): 1,34 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 6,33 (s ancho, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,24-7,37 (m, 8H), 8,77 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

Ejemplo 84 (Esquema 2)

5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se añadieron 60 mg (0,417 mmol) de 5-isoquinolinamina a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres días. El producto final se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 7:3) proporcionando el compuesto del epígrafe (20 mg, rendimiento del 12,4%).

δ (DMSO- d_6): 1,31 (s, 3H), 1,38 (m, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 85 (Esquema 2)

5-Acetil-2-etil-4-[(6-metoxiquinolin-8-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se añadieron 73 mg (0,417 mmol) de 8-amino-6-metoxiquinolona a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 4 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y el producto final se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (88 mg, rendimiento del 76,5%).

p.f. 183,1-184,0°C.

δ (DMSO- d_6): 1,34 (m, 3H), 1,68 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,21 (c, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,36-7,46 (m, 5H), 7,53-7,57 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 9,31 (s, 1H).

Ejemplo 86 (Esquema 2)

5-Acetil-4-[(5-bromoquinolin-8-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se añadió 8-amino-5-bromoquinolina (47 mg, 0,209 mmol) a una solución agitada de 40 mg (0,139 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante cinco días y se calentó a 50°C durante cuatro días. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo, 4:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (16 mg, rendimiento del 25%).

p.f. 148,1-149,0°C.

δ (DMSO- d_6): 1,35 (m, 3H), 1,70 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,39-7,46 (m, 5H) 7,76 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 9,41 (s, 1H).

Ejemplo 87 (Esquema 2)

5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se añadió 2-amino-4-metilpirimidina (46 mg, 0,417 mmol) a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (4 ml). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante cinco días. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo, 2:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (11 mg, rendimiento del 11,3%).

LRMS: m/Z 350 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,4 min.

Ejemplo 88 (Esquema 2)

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-(3-clorofenil)piridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y piridin-3-ilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. El producto se purificó por HPLC de preparación/MS.

LRMS: m/Z 369 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 8,2 min.

Ejemplo 89 (Esquema 2)

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-ciclopropilmetil-4-(piridin-3-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 40 y piridin-3-ilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. El producto se purificó por HPLC de preparación/MS.

LRMS: m/Z 395 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 9,1 min.

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 90 (Esquema 2)

5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona

5 Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 36 y piridin-3-ilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. El producto se purificó por HPLC de preparación/MS.

LRMS: m/Z 353(M+1)⁺.

10 Tiempo de retención: 7,4 min.

Ejemplo 91 (Esquema 2)

15 5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-2-isopropil-4-(piridin-3-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 38 y piridin-3-ilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. El producto se purificó por HPLC de preparación/MS.

20 LRMS: m/Z 367 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 8,3 min.

25 Ejemplo 92 (Esquema 2)

5-Acetil-2-ciclopropilmetil-6-(3-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona

30 Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 37 y piridin-3-ilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. El producto se purificó por HPLC de preparación/MS.

LRMS: m/Z 379 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 8,4 min.

35

Ejemplo 93 (Esquema 2)

40 5-Acetil-6-(4-fluorofenil)-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 30 y piridin-3-ilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. El producto se purificó por HPLC de preparación/MS.

LRMS: m/Z 353 (M+1)⁺.

45

Tiempo de retención: 7,4 min.

Ejemplo 94 (Esquema 2)

50

5-Acetil-6-(1H-benzoimidazol-2-il)-4-(3-cloro-fenilamino)-2-etil-2H-piridazin-3-ona

55 Se añadió trimetilaluminio (1,05 ml de una solución 2M en tolueno) a 10 ml de tolueno seco en nitrógeno y la solución se enfrió hasta 0°C. A continuación, se añadió 1,2-diaminobenceno (68 mg, 0,63 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a 15°C durante 1 hora. Luego se añadió en una porción el producto de la Preparación 45 (150mg, 0,42 mmol) y la mezcla final se llevó a reflujo durante 1,5 horas. Luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se añadieron agua y metanol cuidadosamente. El precipitado blanco así formado se filtró y se neutralizaron las aguas madres con HCl 2N y se eliminó el disolvente. Finalmente, el residuo se repartió entre agua y diclorometano y se lavó la capa orgánica con salmuera. Se secó y se eliminó el disolvente proporcionando un producto

60

LRMS: m/Z 408 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 8,0 min.

65

δ (CDCl₃): 1,41 (t, 3H), 2,01 (s, 3H), 4,38 (c, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,10 (m, 5H), 7,38 (s, 1H), 7,78 (s, 1H)

ES 2 301 859 T3

Ejemplos 95-96 (Esquema 1)

95. 5-Acetil-6-benzoxazol-2-il-4-(3-clorofenilamino)-2-etil-piridazin-3(2H)-ona

96. 5-Acetil-6-benzoxazol-2-il-4-(3-fluorofenilamino)-2-etil-piridazin-3(2H)-ona

Los compuestos de los epígrafes se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 48 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y tiempo de retención de la HPLC se resumen en la Tabla 14.

TABLA 14

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
95	408	9,7
96	392	9,4

Ejemplos 99-100

99. 5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-piridazin-3(2H)-ona

100. 5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-[[4-(hidroximetil)fenil]-amino]piridazin-3(2H)-ona

Los compuestos del epígrafe se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 48 y el correspondiente ácido borónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y los tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 16.

TABLA 16

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
99	405	9,4
100	405	8,2

Ejemplo 101

5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se agitó en un tubo sellado a 130°C durante 24 h una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 49 (2,2 g, 8,56 mmol), 4-bromoisquinolina (2,14 g, 10,3 mmol), yoduro cuproso anhidro (170 mg, 0,89 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (0,185 ml, 0,89 mmol) y carbonato de potasio (1,73 g, 12,5 mmol) en dioxano seco en atmósfera de argón. La reacción se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, diclorometano-acetato de etilo), proporcionando el producto del epígrafe (450 mg, 14% de rendimiento).

P.f.: 215,9-216,5°C.

δ(CDCI₃): 1,43 (s, 3H), 1,48 (t, 3H), 4,34 (q, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,70 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,08 (m, 2H), 8,29 (m, 2H), 9,16 (s, 1H).

ES 2 301 859 T3

Ejemplos 102-103

102. 5-Acetil-2-etil-4-(1,6-naftiridin-8-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

103. 5-Acetil-2-etil-4-[(5-metoxipiridin-3-il)amino]-6-fenil-piridazin-3(2H)-ona

Los compuestos del epígrafe se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 49 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 17.

TABLA 17

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
102	386	15*
103	365	7,9
* Método cromatográfico B		

Ejemplo 104

5-Acetil-2-etil-6-piridin-4-il-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido amarillo (69%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101.

LRMS: m/Z 336 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6 min*.

δ (CDCl₃): 1,45 (t, 3H), 1,79 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 8,42 (m, 3H), 8,68 (m, 2H).

Ejemplo 105

5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (31%) a partir del compuesto de la Preparación 16 y 3-bromo-4-metilpiridina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101.

P.f.: 207,8-208,9°C.

δ (DMSO-d₃): 1,33 (t, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 4,16 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 8,17 (m, 2H), 8,57 (m, 2H), 8,82 (m, 1H).

Ejemplos 106-107

106. 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

107. 5-Acetil-2-etil-6-piridin-4-il-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-piridazin-3(2H)-ona

Los compuestos del epígrafe se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 18.

ES 2 301 859 T3

TABLA 18

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
106	386	6,4
107	388	7,9

Ejemplo 108

5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (21%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 14 y 3-bromo-4-metilpiridina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101.

P.f.: 194,7-195,4°C.

δ (DMSO-d₃): 1,35 (t, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,87 (s, 1H).

Ejemplos 109-110

109. *5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona*

110. *5-Acetil-2-etil-6-piridin-3-il-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-piridazin-3(2H)-ona*

Los compuestos del epígrafe se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 14 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 19.

TABLA 19

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
109	386	6,6
110	389	15*
* Método cromatográfico B		

Ejemplo 111

5-Acetil-2-etil-4-(quinolin-5-ilamino)-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (50%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 26 y ácido quinolin-5-borónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

P.f.: 214,2-215,0°C.

δ (CDCl₃): 1,43 (t, 3H), 1,51 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,42 (m, 1H), 9,00 (m, 1H).

ES 2 301 859 T3

Ejemplos 112-114

112. 5-Acetil-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

113. 4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-tien-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo

114. 5-Acetil-2-etil-6-tien-2-il-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-piridazin-3(2H)-ona

Los compuestos del epígrafe se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 26 y el correspondiente ácido borónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 20.

TABLA 20

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
112	341	12*
113	365	8,9
114	394	10,2

Ejemplos 116-117

116. 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-(quinolin-5-ilamino)-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

117. 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-(piridin-3-ilamino)-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

Los compuestos del epígrafe se sintetizaron a partir del compuesto de la Preparación 51 y el correspondiente ácido borónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 21.

TABLA 21

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
116	417	15*
117	367	14*
* Método cromatográfico B		

Ejemplo 118

5-Acetil-2-etil-4-(quinolin-5-ilamino)-6-tien-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (52%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 55 y ácido 5-quinolinborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

P.f. 186,6-187,3°C.

δ (CDCl₃): 1,45 (s, 3H), 1,51 (t, 3H), 4,34 (q, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,08 (m, 2H), 8,43 (m, 1H), 8,99 (m, 1H).

ES 2 301 859 T3

Ejemplos 119-122

119. 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-tien-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

120. 5-Acetil-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)-6-tien-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

121. 4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-tien-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo

122. 5-Acetil-2-etil-6-tien-3-il-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-piridazin-3(2H)-ona

Los compuestos del epígrafe se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 55 y el correspondiente ácido borónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 22.

TABLA 22

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
119	374	9,4
120	341	6,9
121	365	9,3
122	394	10,1

Ejemplo 123

2-Etil-6-fenil-5-(3-fenilpropanoil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (50%) a partir del compuesto de la Preparación 58 y ácido quinolin-5-borónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

P.f.: 164,0-165,8°C.

δ (CDCl₃): 1,48 (t, 3H), 1,79 (t, 2H), 2,01 (t, 2H), 4,35 (q, 2H), 6,42 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,32 (m, 6H), 7,51 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,46 (m, 1H), 9,00 (m, 1H).

Ejemplos 124-125

124. 2-Etil-6-fenil-5-(3-fenilpropanoil)-4-(piridin-3-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona

125. 2-Etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-fenil-5-(3-fenilpropanoil)-piridazin-3(2H)-ona

Los compuestos del epígrafe se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 58 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 101. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 23.

ES 2 301 859 T3

TABLA 23

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
124	425	17*
125	475	17*

Ejemplos 126-127

126. 2-Etil-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)-5-(3-tien-3-ilpropanoil)-piridazin-3(2H)-ona

127. 2-Etil-6-fenil-4-(piridin-3-ilamino)-5-(3-tien-3-ilpropanoil)-piridazin-3(2H)-ona

Los compuestos del epígrafe se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 59 y el correspondiente ácido borónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 24.

TABLA 24

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
126	481	17*
127	431	16*
*Procedimiento cromatográfico B		

Ejemplo 128

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (7%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 45 y ácido 2,3-diaminopiridínico siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 94.

LRMS: m/Z 409 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,3 min.

Ejemplo 129

5-Acetil-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (22%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 45 y 2-aminobenzenotiol siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 94.

LRMS: m/Z 425 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 10,5 min.

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 130

5-Acetil-6-(1-benzofuran-2-il)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona

- 5 Se obtuvo como un sólido (31%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 63 y ácido 3-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 408 (M+1)⁺.

- 10 Tiempo de retención: 10,2 min.

Ejemplo 131

- 15 *5-Acetil-2-etil-6-piridin-3-il-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona*

Se obtuvo como un sólido a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 14 y ácido 3-piridinborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

- 20 LRMS: m/Z 334 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 4,9 min.

- 25 Ejemplo 132

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-benzoico

- 30 Se obtuvo como un sólido a partir del compuesto del epígrafe del Ejemplo 5 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 41.

LRMS: m/Z 379 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,1 min.

- 35

Ejemplo 133

5-Acetil-2-etil-4-[(1-oxidopiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

- 40

- Se añadió gota a gota a una solución agitada de 50-55% de ácido *m*-cloroperbenzoico (130 mg, 0,38 mmol aprox.) en diclorometano (2 ml), una solución del producto del epígrafe del Ejemplo 63 (126 mg, 0,38 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después, se diluyó con diclorometano y se vertió en una solución de sulfuro de sodio al 10%. La capa orgánica se lavó adicionalmente con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Después se secó y el disolvente se eliminó, proporcionando un producto bruto que se purificó mediante HPLC/MS preparativa.

- 45

LRMS: m/Z 351 (M+1)⁺.

- 50 Tiempo de retención: 6,9 min.

Ejemplo 134

- 55 *3-(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-benzoato de etilo*

Se obtuvo como un sólido (67%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y ácido 3-etoxicarbonilfenilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

- 60 LRMS: m/Z 407 (M+1)⁺.

δ (CDCl₃): 1,38 (t, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,58 (s, 3H), 4,35 (m, 4H), 7,28 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,63 (m, 2H).

- 65

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 135

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino] benzamida

5 Se añadió a una solución preenfriada a 0°C de amoníaco saturado en THF (2 ml) en atmósfera de argón, trimetilaluminio (0,307 ml, 0,615 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Después, se añadió gota a gota una solución del compuesto del epígrafe del Ejemplo 134 (50 mg, 0,123 mmol) en THF seco (1 ml) y la mezcla final se agitó a ta durante una noche. Se añadió algo más de trimetilaluminio (0,307 ml, 0,615 mmol) y la mezcla se llevó a reflujo durante una noche. Se dejó enfriar después y se añadió agua. El sólido así formado se eliminó mediante filtración y
10 las aguas madre se diluyeron con agua, se neutralizaron con HCl 0,1 M y se extrajeron con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó. Finalmente, el disolvente se eliminó, proporcionando un producto bruto que se purificó mediante HPLC/MS preparativa (20% de rendimiento).

LRMS: m/Z 78 (M+1)⁺.

15 Tiempo de retención: 5,1 min.

Ejemplo 136

20 *5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona*

Se obtuvo (27%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y tieno[2,3-b]piridin-3-ilamina (Klemm, L.H., Zell, R., Barnish, I.T., Klemm, R.A., *J. Het. Chem.*, 1970, 373-379) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67.

LRMS: m/Z 391 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 14 min*.

30 *Procedimiento cromatográfico B.

Ejemplo 137

35 *6-Acetil-2-etil-4-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona*

Se obtuvo (65%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y 6-fluoropiridin-3-ilamina (Rewcastle, G. W., Denny, W.A, Winters, R.T, *J. Chem Soc, Perkin Trans.* 1, 1996, 18, 2221-2226) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67.

P.f.: 183,1-184,3°C

45 δ (CDCl₃): 1,43 (t, 3H), 1,68 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 6,92 (dd, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,54 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,61 (s, 1H)

Ejemplo 138

50 *5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilpiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona*

Se obtuvo (17%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y 2-metilpiridin-3-ilamina (Nantka-Namirski, P., Kaczmarczyk, C., Toba, L., *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 1967, 24(3), 231-237) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 63. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1:1).

P.f.: 167,9-168,6°C

60 δ (CDCl₃): 1,42 (t, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,27 (q, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 8,25 (s, 1H), 8,39 (m, 1H)

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 139

5-Acetil-4-[[2-(dimetilamino)piridin-3-il]amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

- 5 Se obtuvo (20%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y 3-amino-2-dimetilaminopiridina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 63. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 5:1).

P.f.: 135,1-137,0°C

- 10 δ (CDCl₃): 1,42 (t, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,93 (s, 6H), 4,31 (q, 2H), 6,88 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 8,05 (m, 1H), 8,19 (m, 1H)

15 Ejemplo 140

Ácido 5-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-piridina-2-carboxílico

- 20 Se obtuvo (43%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y ácido 5-aminopiridina-2-carboxílico (De Waal, A., Hartog, A. F., De Jong, L., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1988, 953(1), 20-25) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67.

P.f.: 226,1-226,8°C

- 25 δ (DMSO-d₆): 1,38 (m, 3H), 1,92 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,86 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 12,92 (1H, s).

Ejemplo 141

- 30 5-Acetil-2-etil-4-[(2-metoxipiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

- 35 Se obtuvo (43%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y 2-metoxipiridin-3-ilamina (Hwu, J.R., Wong, F.F., Shiao, M.J., *J. Org. Chem.* 1992, 57(19), 5254-5255) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67.

P.f.: 170,2-170,5°C

- 40 δ (CDCl₃): 1,42 (t, 3H), 1,68 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 6,86 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,39 (m, 5H), 7,98 (m, 1H), 8,32 (s, 1H)

Ejemplo 142

- 45 5-Acetil-2-etil-4-(1H-indazol-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

- 50 Se obtuvo (83%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y 1H-indazol-4-ilamina (Gamage, S. A.; Spicer, J. A.; Rewcastle, G. W.; Milton, J.; *J. Med. Chem.*, 2002, 45(3), 740-743) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67.

P.f.: 217,8-219,0°C

- 55 δ (CDCl₃): 1,48 (t, 3H), 1,58 (s, 3H), 4,34 (q, 2H), 6,82 (dd, 1H), 7,35 (m, 7H), 8,22 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 10,22 (s, 1H)

Ejemplo 143

- 60 5-Acetil-4-[(2-cloropiridin-3-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

- Se obtuvo (30%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y 2-cloropiridin-3-ilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 63. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 2:1).

- 65 P.f.: 153,0-153,6°C

δ (CDCl₃): 1,43 (t, 3H), 1,81 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,39 (m, 6H), 8,45 (m, 1H), 8,2 (s, 1H)

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 144

5-Acetil-4-[(5-cloropiridin-3-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y 5-cloropiridin-3-ilamina (Heindl, J., Kessler, H.J., DE2607012) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 63. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa.

LRMS: m/Z 369 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 15,0 min*.

*Procedimiento cromatográfico B.

Ejemplo 145

5-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]nicotinamida

Se obtuvo (54%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y 5-amino-nicotinamida (Ueno, Y. *Chemica Scripta* 1984, 24(4-5), 185-7) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67.

P.f.: 235,8-236,8°C

δ(CDC13): 1,43 (t, 3H), 1,82 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 5,64 (s, 1H), 6,22

(s, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,73 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,76 (d, 1H)

Ejemplo 146

5-Acetil-2-etil-4-(1,7-naftiridin-8-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y [1,7]naftiridin-8-ilamina (Van den Haak, H.J. W.; Van der Plas, H.C.; Van Veldhuizen, B. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1981, 18(7), 1349-52.) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 63. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa.

LRMS: m/Z 386 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 10,0 min.

*Procedimiento cromatográfico B.

Ejemplo 147

2-Etil-5-glicolol-4-[(2-metilpiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se añadió gota a gota a una solución agitada a 0°C de hidróxido de potasio (510 mg, 9 mmol) en metanol (15 ml), una solución del compuesto del epígrafe del Ejemplo 138 (348 mg, 1 mmol) durante 10 min. Después, se añadió en porciones diacetoxiyodobenceno (644 mg, 2 mmol) y la mezcla final se agitó a ta durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de NH₄Cl y salmuera. La capa orgánica se secó y el disolvente se eliminó, proporcionando un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (10% de rendimiento).

LRMS: m/Z 365 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 13 min*.

*Procedimiento cromatográfico B.

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 148

5-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]nicotinato de metilo

Se obtuvo (21%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y éster metílico del ácido 5-aminonicotínico (Jensen, H. H.; Lyngbye, L.; Jensen, A.; Bols, M. *Chemistry-A European Journal* 2002, 8(5), 1218-1226) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 63. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa.

P.f.: 144,6-145,8°C

δ (CDCl₃): 1,44 (t, 3H), 1,77 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 7,43 (m, 5H), 7,92 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,05 (d, 1H)

Ejemplo 149

Ácido 5-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-nicotínico

Se obtuvo a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y ácido 5-aminonicotínico (Delarge, *J. Pharmaceutica Acta Helvetiae* (1969), 44(10), 637-43) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 63. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa.

LRMS: m/Z 379 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 12,0 min*

*Procedimiento cromatográfico B.

Ejemplo 150

5-Acetil-2-etil-4-(1,5-naftiridin-3-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y [1,5]naftiridin-3-ilamina (Czuba W., Akad, M., Wroclaw, P., *Roczniki Chemii*, 1967, 41(2), 289-297) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 63. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa.

LRMS: m/Z 386 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 13,0 min.

Ejemplo 151

5-Acetil-2-etil-4-[(8-hidroxi-1,7-naftiridin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo (43%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y el compuesto del epígrafe de la Preparación 67 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67.

P.f.: 269,5-271,3°C

δ (DMSO-d₆): 1,35 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 7,44 (m, 6H), 8,59 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,28 (s, 1H), 11,66 (s, 1H)

Ejemplo 152

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(tien-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Se añadió a una solución de éster *terc*-butilico del ácido tiofen-2-ilcarbámico (157 mg, 0,78 mmol) (Binder, D., Habison, G., Noe, C.R., *Synthesis*, 1977, 4, 255-256) en etiléter (6,5 ml), ácido clorhídrico 12 N (2,8 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y el disolvente se eliminó, proporcionando el cloruro de tiofen-2-ilamonio desprotegido. Después, se añadieron una solución de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (150 mg, 0,52 mmol) (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (9 ml) y trietilamina (0,26 ml, 3,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El producto final se recogió mediante filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (38%).

ES 2 301 859 T3

P.f.: 182,6-183,5°C

δ (DMSO-d₆): 1,33 (m, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,16 (q, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 8,89 (s, 1H)

Ejemplo 153

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-[(2-fenilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo (46%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) y 2-fenilpiridin-3-ilamina (Miller, J.A, Farrell, R.P., *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39(36), 6441-6444) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67.

P.f.: 181,8-182,4°C

δ (DMSO-d₆): 1,25 (m, 3H), 1,54 (s, 3H), 4,08 (q, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,37 (m, 7H), 7,67 (m, 3H), 8,48 (m, 1H), 8,95 (s, 1H)

Ejemplo 154

[5-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]piridin-2-il]acetato de etilo

Se obtuvo (30%) a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) y ester etílico del ácido 5-aminopiridina-2-carboxílico (Cooper, G. H.; Rickard, R. L., *J. Chem. Soc.*, 1971, 19, 3257-3260.) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67.

LRMS: m/Z 421 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 14,0 min*

*Procedimiento cromatográfico B.

Ejemplo 155

5-Acetil-2-etil-4-[(6-metilpiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se añadió a una solución agitada del compuesto del epígrafe del Ejemplo 154 (77 mg, 0,18 mmol) en 2 ml de etanol una solución 1M de NaOH (0,5 ml), y la mezcla se agitó a ta durante 1 hora y a 60°C durante 1 h. Después se dejó enfriar, se acidificó a pH 6 y se mantuvo a reflujo durante 3 días. Se alcalinizó a pH 8 y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó finalmente con agua y salmuera, se secó y el disolvente se eliminó, proporcionando el producto del epígrafe (20%).

LRMS: m/Z 349 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 12 min*.

Ejemplos 156-162

156. *5-Acetil-2-etil-4-[(6-hidroxipiridin-3-il)amino]-6-fenil-piridazin-3(2H)-ona*

157. *5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluoropiridin-3-il)amino]-6-fenil-piridazin-3(2H)-ona*

158. *5-Acetil-4-[(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)amino]-2-etil-6-fenil-piridazin-3(2H)-ona*

159. *5-Acetil-2-etil-4-[(3-hidroxipiridin-2-il)amino]-6-fenil-piridazin-3(2H)-ona*

160. *5-Acetil-2-etil-4-[(4-metoxipiridin-3-il)amino]-6-fenil-piridazin-3(2H)-ona*

161. *5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-8-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona*

162. *5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-7-ilamino)piridazin-3(2H)-ona*

ES 2 301 859 T3

Los compuestos del epígrafe se sintetizaron a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y las aminas correspondientes siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 25.

TABLA 25

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
156	351	6,9
157	353	8,3
158	383	9,0
159	351	8,5
160	365	6,5
161	385	6,5
162	385	9,6

Ejemplo 163

5-Acetil-4-[(5-cloropiridin-3-il)amino]-2-etil-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (54%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 36 y 5-cloropiridin-3-ilamina (Heindl, J.; Kessler, H.J. documento DE 2607012) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67.

P.f.: 146,3-147,3°C.

δ (DMSO-d₃): 1,33 (t, 3H), 1,90 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 8,27 (m, 2H), 9,25 (m, 1H).

Ejemplo 164

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-metoxipiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (90%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 30 y 2-metoxipiridin-3-ilamina (Hwu, J.R.; Wong, F. F.; Shiao, M. J., *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 5254-5) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67.

P.f.: 168,8-169,7°C.

δ (CDCl₃): 1,44 (t, 3H), 1,71 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 6,87 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 8,22 (s, 1H).

Ejemplos 165-168

165. *5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-metilpiridin-3-il)amino]-piridazin-3(2H)-ona*

166. *5-Acetil-4-[(2-cloropiridin-3-il)amino]-2-etil-6-(4-fluoro-fenil)piridazin-3(2H)-ona*

167. *5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-piridazin-3(2H)-ona*

168. *5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-fluoropiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona*

ES 2 301 859 T3

Los compuestos del epígrafe se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 30 y las correspondientes piridinilaminas siguiendo el procedimiento del Ejemplo 93. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 26.

TABLA 26

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
165	367	7,4
166	387	8,7
167	367	8,4
168	371	8,9

Ejemplo 169

5-Acetil-4-[(2-cloropiridin-3-il)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (20%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 65 y 2-cloropiridin-3-amina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67.

LRMS: m/Z 413 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min*

*Procedimiento cromatográfico B.

δ (CDCl₃): 0,47 (m, 2H), 0,57 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 4,09 (d, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 8,21 (m, 1H), 8,63 (s, 1H).

Ejemplo 170

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-metoxipiridin-3-il)amino]-piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (66%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 65 y 2-metoxipiridin-3-ilamina (Hwu, J.R; Wong, F. F.; Shiao, M. J., *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 5254-5) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67.

P.f.: 148,1-148,8°C.

δ (CDCl₃): 0,46 (m, 2H), 0,57 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,10 (d, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 8,22 (s, 1H).

Ejemplo 171

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-metilpiridin-3-il)amino]-piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (23%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 65 y 2-metilpiridin-3-ilamina (Nantka-Namirski, P.; Kaczmarczyk, C.; Toba, L., *Acta Poloniae Pharmaceutica* 1967, 24, 231-7) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67.

LRMS: m/Z 393 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 14 min*.

δ (CDCl₃): 0,50 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,10 (d, 2H), 7,09 (m, 3H), 7,35 (m, 3H), 8,12 (s, 1H), 8,38 (m, 1H).

ES 2 301 859 T3

Ejemplos 172-174

172. 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-fluoro-piridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

173. 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

174. 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-[(piridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

Los compuestos del epígrafe se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 65 y las correspondientes piridinilaminas siguiendo el procedimiento del Ejemplo 93. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 27.

TABLA 27

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
172	397	9,2
173	393	9,2
174	379	8,3

Ejemplos 175-177

175. 5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-[(2-metilpiridin-3-il)amino]-piridazin-3(2H)-ona

176. 5-Acetil-6-(3-clorofenil)-4-[(2-cloropiridin-3-il)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona

177. 5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-piridazin-3(2H)-ona

Los compuestos del epígrafe se sintetizaron a partir de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-(3-clorofenil)piridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al.*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) y las correspondientes piridinilaminas siguiendo el procedimiento del Ejemplo 93. Los datos de ESI/MS y tiempos de retención de HPLC se resumen en la Tabla 28.

*Procedimiento cromatográfico B.

TABLA 28

EJEMPLO	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
175	383	8,3
176	404	9,3
177	383	9,1

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 178

5-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]quinolina-8-carboxilato de metilo

Se introdujo una mezcla de (160 mg, 0,556 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417), éster metílico del ácido 5-aminoquinolina-8-carboxílico (226 mg, 1,114 mmol) (preparación 99) y etanol (8 ml) en el horno de microondas. La mezcla se agitó a 120°C durante 45 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/methanol 100:1) y HPLC/MS preparative, proporcionando el compuesto del epígrafe (7 mg, 3% de rendimiento).

LRMS: m/Z 443 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 13 min*

*Procedimiento cromatográfico B.

Ejemplo 179

5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se agitó a 145°C durante 12 h una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 49 (2,0 g, 7,77 mmol), 3-bromo-4-metilpiridina (1,8 ml, 15,5 mmol), yoduro cuproso anhidro (100 mg, 0,52 mmol) y carbonato de potasio (1,60 g, 11,6 mmol). Se dejó enfriar y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y el disolvente se eliminó a vacío. El sólido así obtenido se lavó concienzudamente con etiléter caliente y se recrystalizó con metanol, proporcionando el producto final como un sólido crema (0,97 g, 34% de rendimiento).

P.f.: 215,9-216,3°C.

δ (DMSO-d₃): 1,18 (t, 3H), 1,28 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 4,04 (q, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 8,12 (m, 2H), 8,62 (s, 1H).

Ejemplo 180

5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-(4-metoxifenil)piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (13%) a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 71 y 4-bromoisquinolina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101.

P.f.: 210,8-212,7°C.

δ (DMSO-d₆): 1,28 (s, 3H), 1,37 (t, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,2 (q, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,7 (t, 1H), 7,8 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

Ejemplo 181

5-Acetil-2-etil-6-(4-metoxifenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (33%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 71 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101.

P.f.: 175,0-175,7°C.

δ (DMSO-d₆): 1,3 (t, 3H), 1,7 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,16 (q, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,27 (s ancho, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,04 (s, 1H, NH).

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 182

5-Acetil-2-etil-6-(4-metoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

- 5 Se obtuvo como un sólido (15%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 71 y ácido 5-quinolilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

P.f.: 233,2-233,9°C.

- 10 δ (DMSO- d_6): 1,33 (s, 3H), 1,37 (t, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,92 (m, 1H), 9,13 (s, 1H, NH).

Ejemplo 183

- 15 *5-Acetil-2-etil-6-(4-metoxi-fenil)-4-(1-oxi-quinolin-5-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona*

- Se añadió una solución de ácido *m*-cloroperbenzoico (36,4 mg, 0,16 mmol) en diclorometano seco (1 ml) a una solución del compuesto del epígrafe del Ejemplo 182 (70 mg, 0,16 mmol) en 2 ml de diclorometano y la mezcla se agitó a TA en atmósfera de argón durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho Biotage[®] C-18 en fase inversa (agua (acetato de amonio 0,1 M)/acetonitrilo 99:1 a 1:99), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido (43 mg, 62% de rendimiento).

P.f.: 259,7-261,3°C.

- 25 δ (DMSO- d_6): 1,37 (t, 3H), 1,43 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,19 (s, 1H, NH).

Ejemplo 184

5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-(3-metoxifenil)piridazin-3(2H)-ona

- 30 Se obtuvo como un sólido (24%) a partir del compuesto de la Preparación 75 y 4-bromoisoquinolina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101.

P.f.: 190,0-190,5°C.

- 40 δ (DMSO- d_6): 1,28 (s, 3H), 1,38 (t, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,17 (s, 1H, NH), 9,18 (s, 1H).

Ejemplo 185

- 45 *5-Acetil-2-etil-6-(3-metoxifenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona*

Se obtuvo como un sólido (33%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 75 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101.

- 50 P.f.: 152,7-153,8°C.

δ (DMSO- d_6): 1,33 (t, 3H), 1,73 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,16 (q, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,08 (s, 1H, NH).

- 55 Ejemplo 186

5-Acetil-2-etil-6-(3-metoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

- 60 Se obtuvo como un sólido (28%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 75 y ácido 5-quinolilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

P.f.: 194,3-195,8°C.

- 65 δ (DMSO- d_6): 1,32 (s, 3H), 1,37 (t, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,92 (m, 1H), 9,18 (s, 1H, NH).

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 187

5-Acetil-2-etil-6-(3-metoxifenil)-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido amarillo (58%) a partir del compuesto del epígrafe del Ejemplo 183.

P.f.: 215,5-216,1°C.

δ (DMSO- d_6): 1,37 (t, 3H), 1,43 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,24 (s, 1H, NH).

Ejemplo 188

5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-(4-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (18%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 79 y 4-bromoisquinolina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101.

P.f.: 201,7-202,1°C.

δ (DMSO- d_6): 1,27 (s, 3H), 1,37 (t, 3H), 2,29 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,15 (s, 1H, NH), 9,17 (s, 1H).

Ejemplo 189

5-Acetil-2-etil-6-(4-metilfenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (18%) a partir del compuesto de la preparación 79 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101.

P.f.: 187,8-189,1°C.

δ (DMSO- d_6): 1,33 (t, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,20 (q, 4H), 7,27 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,05 (s, 1H, NH).

Ejemplo 190

5-Acetil-2-etil-6-(4-metilfenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (40%) a partir del compuesto de la Preparación 79 y ácido 5-quinolilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 399 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 15 min*

*Procedimiento cromatográfico B.

P.f.: 269,8-271,6°C.

Ejemplo 191

5-Acetil-2-etil-6-(4-metilfenil)-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (48%) a partir del compuesto del epígrafe del Ejemplo 190 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 183.

P.f.: 231,7-232,5°C.

δ (MeOH- d_4): 1,44 (t, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 7,20 (s, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,72 (d, 1H).

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 192

5-Acetil-2-etil-6-(4-metilfenil)-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

- 5 Se obtuvo como un sólido (9%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 79 y 4-metil-3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101.

P.f.: 196,1-197,3°C.

- 10 δ (DMSO- d_6): 1,34 (t, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,72 (s, 1H, NH).

Ejemplo 193

- 15 *5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-(3-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona*

Se obtuvo como un sólido (27%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 83 y 4-bromoisoquinolina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101.

- 20 Tiempo de retención: 15 min*

*Procedimiento cromatográfico B.

- 25 δ (DMSO- d_6): 1,26 (s, 3H), 1,37 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,17 (s, 2H).

Ejemplo 194

- 30 *5-Acetil-2-etil-6-(3-metilfenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona*

Se obtuvo como un sólido (21%) a partir del compuesto de la Preparación 83 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101.

- 35 P.f.: 134,9-136,1°C.

- 40 δ (DMSO- d_6): 1,33 (t, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,43 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,08 (s, 1H, NH).

Ejemplo 195

- 45 *5-Acetil-2-etil-6-(3-metilfenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona*

Se obtuvo como un sólido (25%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 83 y ácido 5-quinolilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

- 50 LRMS (m/z): 399 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 14 min*

*Procedimiento cromatográfico B.

- 55 P.f.: 245,0-246,1°C.

Ejemplo 196

- 60 *5-Acetil-2-etil-6-(3-metilfenil)-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona*

Se obtuvo como un sólido (24%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 83 y 4-metil-3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

- 65 P.f.: 171,1-172,0°C.

- δ (DMSO- d_6): 1,34 (t, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,20-7,28 (m, 3H), 8,21 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,75 (s, 1H, NH).

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 197

4-[4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzoato de metilo

- 5 Se obtuvo como un sólido (18%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 88 y 4-bromoisquinolina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101.

P.f.: 182,9-183,6°C.

- 10 δ (DMSO- d_6): 1,28 (s, 3H), 1,36 (t, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,97 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,22 (s, 1H, *NH*).

Ejemplo 198

- 15 *4-[4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzoato de metilo*

Se obtuvo como un sólido (15%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 88 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101.

- 20 δ (DMSO- d_6): 1,3 (t, 3H), 1,7 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,44 (d, 3H), 7,97 (d, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,18 (s, 1H, *NH*).

LRMS (m/z): 393 (M+1)⁺.

- 25 Tiempo de retención: 13 min*

*Procedimiento cromatográfico B.

- 30 Ejemplo 199

Ácido 4-[4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzoico

- 35 Se obtuvo como un sólido (46%) a partir del compuesto del epígrafe del Ejemplo 198 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 41.

P.f.: 237,5-238,8°C.

- 40 δ (DMSO- d_6): 1,34 (t, 3H), 1,77 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,44 (d, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,16 (s, 1H, *NH*), 13,09 (s, 1H, *COOH*).

Ejemplo 200

- 45 *4-[4-Acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzoato de metilo*

Se obtuvo como un sólido (32%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 88 y 4-metil-3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 101.

- 50 P.f.: 195,5-197,0°C.

- 55 δ (DMSO- d_6): 1,35 (t, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,80 (s, 1H, *NH*).

Ejemplo 201

- 60 *Ácido 4-[4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]benzoico*

Se obtuvo como un sólido (13%) a partir del compuesto del epígrafe del Ejemplo 200 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 41.

P.f.: 242,7-243,3°C.

- 65 δ (DMSO- d_6): 1,35 (t, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,80 (s, 1H, *NH*).

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 202

3-[4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzoato de metilo

- 5 Se obtuvo como un sólido (20%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 93 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101.

P.f.: 148,8-150,2°C.

- 10 $\delta(\text{MeOH-d}_4)$: 1,33 (t, 3H), 1,68 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,25 (s, 1H).

Ejemplo 203

- 15 *Ácido 3-[4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzoico*

Se obtuvo como un sólido (42%) a partir del compuesto del epígrafe del Ejemplo 202 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 41.

- 20 P.f.: 269,1-270,3°C.

- 25 $\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 1,34 (t, 3H), 1,75 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,13 (s, 1H, NH), 13,13 (s, 1H, COOH).

Ejemplo 204

- 30 *5-Acetil-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona*

Se obtuvo como un sólido (12%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y ácido 3-cloro-4-fluoroborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

- 35 P.f.: 168,6-169,6°C.

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 1,33 (t, 3H), 1,85 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 4H), 8,60 (d, 2H), 9,19 (s, 1H, NH).

Ejemplo 206

5-Acetil-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

- 45 Se obtuvo como un sólido (10%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 14 y ácido 3-cloro-4-fluoroborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

P.f.: 159,8-160,3°C.

- 50 $\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 1,34 (t, 3H), 1,82 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 3H), 7,43 (s ancho, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,61 (s ancho, 1H), 9,18 (s, 1H, NH).

Ejemplo 210

- 55 *5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilpiridin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona*

- Se añadió en porciones a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) en etanol (4 ml), 2-amino-3-metilpiridina (45 mg, 0,417 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante cinco días. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 2:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (26 mg, 27% de rendimiento).

- 65 $\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 1,35 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,50 (s, 1H).

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 211

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(1H-pirazol-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5 Se añadió a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (4 ml) en atmósfera de nitrógeno, 3-aminopirazol (35 mg, 0,417 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el producto final se recogió mediante filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando el compuesto del epígrafe (50 mg, 55,7% de rendimiento).

10 δ (DMSO- d_6): 1,29 (t, 3H), 1,55 (s, 3H), 4,15 (q, 2H), 5,73 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,38-7,52 (m, 6H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 212

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(9H-purin-6-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Se añadió a una solución agitada de 250 mg (0,870 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (12 ml), adenina (235 mg, 1,740 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo durante dos días. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante 20 cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/methanol 95:5) y HPLC/MS preparativa, proporcionando el compuesto del epígrafe (4,4 mg, 1,4% de rendimiento).

LRMS: m/Z 376 (M+1)⁺.

25 Tiempo de retención: 7,5 min.

Ejemplo 213

5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilisoxazol-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se añadió a una solución agitada de 200 mg (0,696 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (10 ml), 5-amino-3-metilisoxazol (204 mg, 2,088 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante cuatro días. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante 35 cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 2:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (35 mg, 14,9% de rendimiento).

P.f.: 177,6-178,7°C

40 δ (DMSO- d_6): 1,33 (t, 3H), 1,82 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 5,71 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 10,02 (s, 1H).

Ejemplo 214

5-Acetil-2-etil-4-[(8-hidroxiquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se añadió a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (4 ml), 5-amino-8-quinolinol (67 mg, 0,417 mmol). La mezcla 50 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas, y el producto final se recogió mediante filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando el compuesto del epígrafe (100 mg, 90% de rendimiento).

P.f.: 261,9-262,6°C.

55 δ (DMSO- d_6): 1,25 (s, 3H), 1,37 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,22-7,36 (m, 6H), 7,60 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,80 (m, 2H), 9,97 (s, 1H).

60

65

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 215

5-Acetil-2-etil-4-(1H-indazol-7-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5 Se añadió a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (4 ml), 1H-indazol-7-amina (56 mg, 0,417 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y el producto final se recogió mediante filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando el compuesto del epígrafe (90 mg, 86,5% de rendimiento).

10 P.f.: 262,6-263,8°C.

δ (DMSO- d_6): 1,12 (s, 3H), 1,37 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 13,08 (s, 1H).

15 Ejemplo 216

5-Acetil-4-[(6-bromoquinolin-8-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

20 Se añadió a una solución agitada de 80 mg (0,279 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (4 ml), 8-amino-6-bromoquinolina (93 mg, 0,417 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante un día. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 3:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (110 mg, 85,3% de rendimiento).

25 P.f.: 146,8-147,5°C

δ (DMSO- d_6): 1,35 (t, 3H), 1,76 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,40-7,48 (m, 5H), 7,65 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,93 (m, 1H), 9,36 (s, 1H).

30

Ejemplo 217

5-Acetil-2-etil-4-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

35 Se añadió a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (4 ml), 3-amino-5-metilisoxazol (96 mg, 0,978 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días, y el producto final se recogió mediante filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando el compuesto del epígrafe (35 mg, 37,2% de rendimiento).

40 P.f.: 170,1-170,8°C.

δ (DMSO- d_6): 1,33 (t, 3H), 1,82 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 9,36 (s, 1H).

45

Ejemplo 218

5-Acetil-2-etil-4-(isoxazol-3-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

50 Se añadió a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (4 ml), 3-aminoisoxazol (70 mg, 0,834 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días y el producto final se recogió mediante filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando el compuesto del epígrafe (58 mg, 63,7% de rendimiento).

55 P.f.: 176,4-177,1°C.

δ (DMSO- d_6): 1,34 (t, 3H), 1,84 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 8,67 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

60

65

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 219

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Se añadió a una solución de 100 mg (0,319 mmol) de la Preparación 97 en etanol (4 ml), 5-aminoquinolina (69 mg, 0,479 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante un día y el producto final se recogió mediante filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando el compuesto del epígrafe (53 mg, 40,4% de rendimiento).

P.f.: 203,9-205,1°C.

δ (DMSO- d_6): 0,46 (m, 2H), 0,55 (m, 2H), 1,33 (m, 4H), 4,06 (q, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,58 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,93 (m, 1H), 9,21 (s, 1H).

Ejemplo 220

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-fenil-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Se añadió a una solución agitada de 100 mg (0,319 mmol) del compuesto del epígrafe de la Preparación 97 en etanol (4 ml), 8-aminoquinolina (69 mg, 0,479 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 3:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (110 mg, 84,6% de rendimiento).

P.f.: 123,1-124,7°C.

δ (DMSO- d_6): 0,45 (m, 2H), 0,53 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 4,05 (q, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,37-7,49 (m, 6H), 7,61 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,93 (m, 1H), 9,35 (s, 1H).

Ejemplo 221

5-Acetil-2-etil-4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se añadió a una solución agitada de 80 mg (0,278 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (4 ml), 3-amino-1-metilpirazol (40 mg, 0,417 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y el producto final se recogió mediante filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando el compuesto del epígrafe (56 mg, 59,6% de rendimiento).

P.f.: 202,8-203,9°C.

δ (DMSO- d_6): 1,32 (t, 3H), 1,72 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,16 (q, 2H), 5,94 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

Ejemplo 222

5-Acetil-2-etil-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se añadió gota a gota una solución del compuesto sintetizado en el Ejemplo 82 (210 mg, 0,546 mmol) en diclorometano (3 ml) a una solución fría de ácido 3-cloroperoxibenzoico (111 mg, 0,546 mmol) en diclorometano (7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas y se añadió a una solución de KHSO₄ en agua (20 ml, 25%). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó.

El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol 110:5), proporcionando 160 mg (0,399 mmol) del compuesto del epígrafe (73%).

P.f.: 264,0-264,8°C.

δ (DMSO- d_6): 1,37 (t, 3H), 1,41 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 7,26 (s ancho, 2H), 7,39 (s ancho, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,61 (m, 1H), 9,24 (s, 1H).

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 223

5-Acetil-2-etil-4-[(2-oxidoisoquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

- 5 El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir del compuesto del epígrafe del Ejemplo 84 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 222. El producto bruto obtenido se purificó mediante HPLC/MS preparativa, proporcionando el compuesto del epígrafe (24% de rendimiento).

LRMS: m/Z 401 (M+1)⁺.

10

Tiempo de retención: 7,3 min.

Ejemplo 224

15

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

- 20 Se añadió a una solución agitada de 100 mg (0,311 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-(3-clorofenil)piridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (5 ml), 5-aminoquinolina (67 mg, 0,467 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y el producto final se recogió mediante filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando el compuesto del epígrafe (67 mg, 51,5% de rendimiento).

P.f.: 186,2-186,9°C.

- 25 δ (DMSO-d₆): 1,37 (m, 6H), 4,22 (q, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,33-7,45 (m, 4H), 7,60 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,93 (m, 1H), 9,28 (s, 1H).

Ejemplo 225

30

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

- 35 Se añadió a una solución agitada de 100 mg (0,311 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-(3-clorofenil)piridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (4 ml), 8-aminoquinolina (67 mg, 0,467 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 2:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (65 mg, 50% de rendimiento).

P.f.: 127,0-127,7°C

40

δ (DMSO-d₆): 1,36 (t, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,41-7,51 (m, 4H), 7,62 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,93 (m, 1H), 9,36 (s, 1H).

Ejemplo 226

5-Acetil-2-etil-6-piridin-4-il-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

- 50 El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y el correspondiente ácido borónico utilizando el procedimiento del Ejemplo 1. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol 96:4), proporcionando el compuesto del epígrafe (62,6% de rendimiento).

P.f.: 214,0-215,5°C

55

δ (DMSO-d₆): 1,38 (m, 6H), 4,23 (q, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,92 (m, 1H), 9,35 (s, 1H).

60

65

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 227

5-Acetil-2-etil-6-piridin-3-il-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

- 5 El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir del compuesto de la Preparación 14 y el correspondiente ácido borónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/methanol 97:3), proporcionando el compuesto del epígrafe (32% de rendimiento).

P.f.: 180,7-181,6°C

- 10 δ (DMSO- d_6): 1,38 (m, 6H), 4,23 (q, 2H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,56-7,67 (m, 3H), 7,87 (d, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,56 (m, 1H), 8,93 (m, 1H), 9,32 (s, 1H).

15 Ejemplo 228

5-Acetil-2-etil-4-[(8-fluoroquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

- 20 Se añadió a una solución agitada de 150 mg (0,522 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al.*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (8 ml), 5-amino-8-fluoroquinolina (127 mg, 0,783 mmol) (Lee, Jae Keun *et al.*, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 1996, 17(1), 90). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 3:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (140 mg, 66,7% de rendimiento).

- 25 P.f.: 245,7-246,6°C

δ (DMSO- d_6): 1,36 (m, 6H), 4,22 (q, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,37-7,47 (m, 5H), 7,70 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,99 (m, 1H), 9,16 (s, 1H).

30 Ejemplo 229

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

- 35 Se añadió a una solución agitada de 150 mg (0,453 mmol) del compuesto del epígrafe de la Preparación 65 en etanol (8 ml), 8-aminoquinolina (98 mg, 0,680 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas y el producto final se lavó con dietiléter, proporcionando el compuesto del epígrafe (115 mg, 59,3% de rendimiento).

- 40 P.f.: 149,7-150,6°C.

δ (DMSO- d_6): 0,44 (m, 2H), 0,53 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 4,05 (q, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,93 (m, 1H), 9,35 (s, 1H).

45 Ejemplo 230

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

- 50 Se añadió a una solución agitada de 150 mg (0,491 mmol) del compuesto del epígrafe de la Preparación 30 en etanol (8 ml), 5-aminoquinolina (106 mg, 0,737 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y el producto final se recogió mediante filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando el compuesto del epígrafe (140 mg, 70,7% de rendimiento).

- 55 P.f.: 217,5-218,3°C

δ (DMSO- d_6): 1,37 (m, 6H), 4,21 (q, 2H), 7,17-7,36 (m, 5H), 7,58 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,92 (m, 1H), 9,23 (s, 1H).

60 Ejemplo 231

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

- 65 Se añadió a una solución agitada de 150 mg (0,491 mmol) del compuesto del epígrafe de la Preparación 30 en etanol (8 ml), 8-aminoquinolina (106 mg, 0,737 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y el producto final se recogió mediante filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando el compuesto del epígrafe (130 mg, 65,6% de rendimiento).

P.f.: 153,5-154,3°C

δ (DMSO- d_6): 1,36 (t, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,38-7,51 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,92 (m, 1H), 9,35 (s, 1H).

Ejemplo 232

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Se añadió a una solución agitada de 150 mg (0,453 mmol) del compuesto del epígrafe de la Preparación 30 en etanol (8 ml), 5-aminoquinolina (98 mg, 0,680 mmol). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (174 mg, 89,7% de rendimiento).

P.f.: 169,2-170,0°C

δ (DMSO- d_6): 0,45 (m, 2H), 0,55 (m, 2H), 1,36 (m, 4H), 4,05 (q, 2H), 7,18-7,37 (m, 5H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 0,92 (m, 1H), 9,23 (s, 1H).

Ejemplo 233

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir del compuesto del epígrafe del Ejemplo 224 (390 mg, 0,931 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 222. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol 160:5) proporcionando el compuesto del epígrafe (300 mg, 74,1% de rendimiento).

P.f.: 244,0-244,9°C

δ (DMSO- d_6): 1,37 (t, 3H), 1,48 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,35-7,52 (m, 5H), 7,66 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,32 (s, 1H).

Ejemplo 234

5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se añadió a una solución agitada de 100 mg (0,348 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (5 ml), 5-amino-2-metilquinolina (83 mg, 0,522 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y el producto final se recogió mediante filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando el compuesto del epígrafe (80 mg, 57,6% de rendimiento).

P.f.: 204,5-205,1°C

δ (DMSO- d_6): 1,30 (s, 3H), 1,37 (t, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,16 (s, 1H).

Ejemplo 235

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(isoquinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Se añadió a una solución agitada de 100 mg (0,311 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-(3-clorofenil)piridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en etanol (4 ml), 5-amino-isoquinolina (67 mg, 0,467 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1:2), proporcionando el compuesto del epígrafe (28 mg, 21,5% de rendimiento).

P.f.: 189,2-190,6°C

δ (DMSO- d_6): 1,37 (m, 6H), 4,22 (q, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,34-7,58 (m, 5H), 7,86 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,33 (s, 1H).

ES 2 301 859 T3

Ejemplo 236

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-[(1-oxidoquinolin-6-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir del compuesto del epígrafe del Ejemplo 230 (430 mg, 1,069 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 222. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol 110:5), proporcionando el compuesto del epígrafe (360 mg, 80,5% de rendimiento).

P.f.: 245,1-246,0°C

δ (DMSO- d_6): 1,37 (t, 3H), 1,44 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 7,20-7,31 (m, 4H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 9,28 (s, 1H).

Ejemplo 237

5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Se añadió a una solución agitada de 400 mg (1,31 mmol) del compuesto del epígrafe de la Preparación 36 en etanol (20 ml), 5-aminoquinolina (283 mg, 1,965 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y el producto final se recogió mediante filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando el compuesto del epígrafe (320 mg, 60,7% de rendimiento).

P.f.: 205,3-206,7°C

δ (DMSO- d_6): 1,38 (m, 6H), 4,20 (q, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,95 (m, 1H), 9,25 (s, 1H).

Ejemplo 238

5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

El compuesto del epígrafe se sintetizó a partir del compuesto del epígrafe del Ejemplo 237 (200 mg, 0,497 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 222. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol 200:5), proporcionando el compuesto del epígrafe (150 mg, 72,1% de rendimiento).

P.f.: 249,4-250,6°C

δ (DMSO- d_6): 1,23 (t, 3H), 1,33 (s, 3H), 4,07 (q, 2H), 6,92-7,00 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,25-7,38 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,17 (s, 1H).

Ejemplo 239

Ácido 5-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-quinolina-8-carboxílico

Se introdujo en microondas una mezcla de (160 mg, 0,556 mmol) de 5-acetil-2-etil-4-nitro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (Dal Piaz, V *et al.*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417), ácido 5-aminoquinolina-8-carboxílico (210 mg, 1,114 mmol) (Breckenridge, J. G. *et al. Canadian J. of Research Sect. B*, 1947, 25, 49) y etanol (8 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 45 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/methanol 300:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (50 mg, 41,7% de rendimiento).

LRMS: m/Z 429 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 14 min*

*Procedimiento cromatográfico B.

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas conforme a la presente invención.

Ejemplos de composición

Ejemplo de composición 1

5 *Preparación de comprimidos*

Formulación:

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

20 Usando 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 usando un compactador de cilindros que produce un material comprimido en forma de copos. El material comprimido en forma de copos se pulveriza usando un molino de bolas y el material pulverizado se tamiza a través de un tamiz de malla 20. Se añaden una porción de 4,5 g de anhídrido silícico ligero y 4,5 g de estearato de magnesio al material tamizado y se mezclan. El producto

mezclado se somete a una máquina de preparación de comprimidos dotada con un sistema de matriz/punzón de 7,5 mm de diámetro, obteniendo de este modo 3.000 comprimidos que pesan 150 mg cada uno.

25 Ejemplo de composición 2

Preparación de comprimidos recubiertos

Formulación:

30	Compuesto de la presente invención	5,0 mg
	Lactosa	95,2 mg
	Almidón de maíz	40,8 mg
35	Polivinilpirrolidona K25	7,5 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg
	Hidroxipropilcelulosa	2,3 mg
	Polietilenglicol 6000	0,4 mg
40	Dióxido de titanio	1,1 mg
	Talco purificado	0,7 mg

45 Usando un granulador de 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. Por separado, se disuelven 22,5 g de polivinilpirrolidona en 127,5 g de agua para preparar una solución aglomerante. Usando un granulador de lecho fluidizado, se pulveriza la solución aglomerante sobre la mezcla anterior dando un granulado. Se añade una porción de 4,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido y se mezcla. La mezcla obtenida se somete a una máquina de preparación de comprimidos dotada de un sistema de matriz/punzón biconcavo de 6,5 mm de diámetro, obteniendo de este modo 3.000 comprimidos que pesan 150 mg cada uno.

50 Por separado, 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. Usando un High Coated, se recubren los 3.000 comprimidos preparados antes con la solución de recubrimiento dando los comprimidos con un recubrimiento pelicular que pesan cada uno 154,5 mg.

55 Ejemplo de composición 3

Preparación de cápsulas

60 Formulación:

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

ES 2 301 859 T3

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 luego se llena en 5.000 cápsulas de gelatina.

5 Ejemplo de composición 4

Preparación de una crema

Formulación:

10

Compuesto de la presente invención	1%
Alcohol cetílico	3%
Alcohol estearílico	4%
15 Monoestearato de glicerilo	4%
Monoestearato de sorbitán	0,8%
Monoestearato de sorbitán POE	0,8%
Vaselina líquida	5%
20 Metilparabeno	0,18%
Propilparabeno	0,02%
Glicerina	15%
Agua purificada, c.s.p.	100%

25

Se prepara una crema en forma de emulsión de aceite en agua con los ingredientes citados anteriormente usando procedimientos convencionales.

30

35

40

45

50

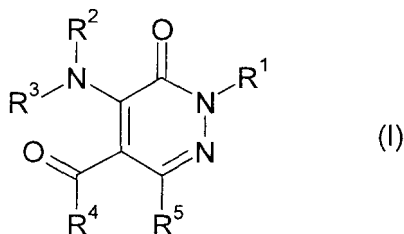
55

60

65

REIVINDICACIONES

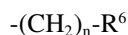
1. Un derivado de piridazin-3(2H)-ona de fórmula (I):



en la que

R¹ representa un grupo seleccionado de:

- un grupo alquilo C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más; y
- grupos de fórmula



en la que n es un número entero que varía de 1 a 3 y R⁶ representa un grupo cicloalquilo C₃-C₆,

R² es un átomo de hidrógeno,

R³ representa un grupo arilo C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de:

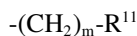
- átomos de halógeno;
- grupos alquilo C₁-C₂₀ y alquilenos C₁-C₆, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y grupos fenilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, ariloxi C₅-C₁₄, (alquil C₁-C₁₀)tio, oxo, amino, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)amino, acilamino, hidroxicarbonilo, (alcoxi C₁-C₁₀)carbonilo, carbamoilo, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)carbamoilo
- grupos fenilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, cicloalcoxi C₃-C₇, nitro, ariloxi C₅-C₁₄, (alquil C₁-C₁₀)tio, (alquil C₁-C₁₀)sulfinilo, (alquil C₁-C₁₀)sulfonilo, (alquil C₁-C₁₀)sulfamoilo, acilo, amino, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)amino, acilamino, hidroxicarbonilo, (alcoxi C₁-C₁₀)carbonilo, carbamoilo, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)carbamoilo, ureido, N'-(alquil C₁-C₁₀)ureido, N',N'-di-(alquil C₁-C₁₀)ureido, (alquil C₁-C₁₀)sulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)aminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

R⁵ representa un grupo -COOR⁷ o un grupo arilo C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo C₁-C₂₀ y alquilenos C₂-C₂₀, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, ariloxi C₅-C₁₄, (alquil C₁-C₁₀)tio, oxo, amino, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)amino, acilamino, hidroxicarbonilo, (alcoxi C₁-C₁₀)carbonilo, carbamoilo, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)carbamoilo; y
- grupos fenilo, hidroxilo, (alquilenos C₁-C₆)dioxi, alcoxi C₁-C₁₀, cicloalcoxi C₃-C₇, nitro, (alquil C₁-C₁₀)tio, (alquil C₁-C₁₀)sulfinilo, (alquil C₁-C₁₀)sulfonilo, (alquil C₁-C₁₀)sulfamoilo, amino, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)amino, acilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, (alcoxi C₁-C₁₀)carbonilo, carbamoilo, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)carbamoilo, ureido, N'-(alquil C₁-C₁₀)ureido, N',N'-di-(alquil C₁-C₁₀)ureido, (alquil C₁-C₁₀)sulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)aminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

ES 2 301 859 T3

en el que R^7 representa un alquilo C_1-C_{20} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi C_1-C_{10} , ariloxi C_5-C_{14} , (alquil C_1-C_{10})tio, oxo, amino, mono- o di(alquil C_1-C_{10})amino, acilamino, hidroxicarbonilo, (alcoxi C_1-C_{10})carbonilo, carbamoilo, mono- o di-(alquil C_1-C_{10}) carbamoilo o un grupo de fórmula

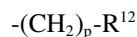


en la que m es un número entero de 0 a 4 y R^{11} representa:

- un grupo cicloalquilo C_3-C_7 o cicloalqueno C_3-C_7 ;
- un grupo arilo C_5-C_{14} , que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo C_1-C_{20} , hidroxilo, alcoxi C_1-C_{10} , (alquileo C_1-C_6)dioxo, (alquil C_1-C_{10})tio, amino, mono- o di(alquil C_1-C_{10})amino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, (alcoxi C_1-C_{10})carbonilo, carbamoilo, mono- o di-(alquil C_1-C_{10})carbamoilo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo C_1-C_{20} , hidroxilo, alcoxi C_1-C_{10} , (alquileo C_1-C_6)dioxo, amino, mono- o di(alquil C_1-C_{10})amino, nitro, ciano o trifluorometilo; y

R^4 representa

- un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo hidroxilo;
- un grupo mono-(alquil C_1-C_4)amino o di-(alquil C_1-C_4)amino no sustituido;
- un grupo alquilo C_1-C_4 que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , amino, mono(alquil C_1-C_4)amino y di(alquil C_1-C_4)amino;
- un grupo fenil(alquilo C_1-C_4)- no sustituido; o
- un grupo de fórmula



en la que p es 2 y R^{12} representa un radical seleccionado de fenilo, piridilo y tienilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo C_1-C_{20} , hidroxilo, alcoxi C_1-C_{10} , (alquileo C_1-C_6)dioxo, amino, mono- o di(alquil C_1-C_{10})amino, nitro, ciano y trifluorometilo,

siendo cada resto acilo en R^3 , R^5 y R^{11} un radical C_2-C_{20} unido a un radical carbonilo;

así como los N-óxidos obtenibles de los radicales heteroarilo presentes en la estructura cuando dichos radicales comprenden átomos de nitrógeno y sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que cuando R^5 no es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido ni un grupo $COOR^7$, entonces R^3 es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es un grupo alquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido o ciclopropil(alquilo C_1-C_4) no sustituido.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R^3 representa un grupo arilo C_5-C_{14} monocíclico o policíclico o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo C_1-C_{20} o alquileo C_1-C_6 , que están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y
- grupos fenilo, hidroxilo, hidroxicarbonilo, hidroxialquilo C_1-C_{10} , (alcoxi C_1-C_{10})carbonilo, alcoxi C_1-C_{10} , cicloalcoxi C_3-C_7 , nitro, ariloxi C_5-C_{14} , (alquil C_1-C_{10})tio, (alquil C_1-C_{10})sulfinilo, (alquil C_1-C_{10})sulfonilo,

(alquil C₁-C₁₀)sulfamoilo, acilo, amino, mono- o di(alquil C₁-C₁₀)amino, acilamino, carbamoilo, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)carbamoilo, ureido, N'-(alquil C₁-C₁₀)ureido, N',N'-di(alquil C₁-C₁₀)ureido, (alquil C₁-C₁₀)sulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-(alquil C₁-C₁₀)aminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R³ representa un grupo seleccionado de arilo C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico o grupos heteroarilo de 5 a 14 miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo C₁-C₄, que están opcionalmente sustituidos con grupos hidroxilo;
- grupos alcoxi C₁-C₄, nitro, hidroxilo, hidroxicarbonilo, carbamoilo, (alcoxi C₁-C₄)-carbonilo o ciano.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R³ representa un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 14 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando los grupos fenilo, naftilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes no sustituidos seleccionados de:

- átomos de halógeno, por ejemplo átomos de fluor y cloro;
- grupos alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄; y
- grupos alcoxi C₁-C₄, nitro, hidroxilo, hidroxicarbonilo, carbamoilo, (alcoxi C₁-C₄)-carbonilo y ciano.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R³ representa un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido seleccionado de radicales oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoxazolilo, naftiridinilo, benzofuranilo, pirazinilo, pirimidinilo y los diversos radicales pirrolopiridilo sustituidos o no sustituidos.

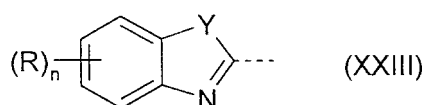
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁵ representa un grupo COOR⁷ o un grupo arilo C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C₁-C₄, grupos alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, un grupo hidroxicarbonilo y grupos alcoxi C₁-C₄, en el que R⁷ es como se define en la reivindicación 1.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R⁵ representa un grupo -COOR⁷ o un grupo arilo C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alcoxi C₁-C₄, en el que R⁷ es como se define en la reivindicación 1.

9. Un compuesto según la reivindicación 7 u 8, en el que R⁵ representa -CO₂R⁷, donde R⁷ representa un grupo alquilo C₁-C₄ no sustituido, o R⁵ representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando los grupos fenilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de grupos alcoxi C₁-C₄ y átomos de halógeno.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R⁵ representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido seleccionado de radicales oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoxazolilo, naftiridinilo, benzofuranilo, pirazinilo, pirimidinilo y los diversos radicales del tipo pirrolopiridilo no sustituidos o sustituidos.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁵ representa un grupo heteroarilo policíclico de fórmula (XXIII):



en la que Y representa un átomo de O, un átomo de S o un grupo -NH-, n es 0, 1 ó 2 y cada R es igual o diferente y es un grupo alcoxi C₁-C₄ o un átomo de halógeno.

ES 2 301 859 T3

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es uno de:

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de metilo

5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

3-{[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzonitrilo

4-{[5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzoato de metilo

5-Acetil-4-[(2-fluorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo

5-Acetil-2-etil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

3-{[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzonitrilo

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

3-{[5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-6-piridin-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzonitrilo

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-piridin-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

ES 2 301 859 T3

- 4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de metilo
- 5-Acetil-2-etil-4-[(2-metoxifenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo
- 5-Acetil-2-etil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico
- 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 3-{[5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzonitrilo
- 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(2-fluorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 3-{[5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzonitrilo
- 5-Acetil-2-(2-hidroxietil)-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-fenil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(3,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(pirimidin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(5-nitropiridin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(1H-indol-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(tiantren-1-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo
- 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(1H-1,2,4-triazol-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(2H-indazol-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]tiofeno-3-carboxilato de metilo

ES 2 301 859 T3

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

Ácido 3-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-tiofeno-2-carboxílico

5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilcinnolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilquinolin-8-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(1H-indol-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(6-metoxiquinolin-8-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(5-bromoquinolin-8-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-2-isopropil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(3-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-6-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona

3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzamida

5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-1-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(2-butilquinazolin-4-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-(1,2-benzisotiazol-3-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-hidroxi-7H-purin-6-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinazolin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(4-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(4,6-dicloropirimidin-2-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(6-hidroxi-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilquinolin-4-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(1H-imidazol-2-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-(cinnolin-4-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

ES 2 301 859 T3

- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5 5-Acetil-2-etil-4-(1H-indazol-6-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(2-metoxipiridin-4-il)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-(6-metoxipiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona
- 10 5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-tien-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-(1-benzofuran-5-il)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 15 1-Etil-5-[(3-metoxifenil)amino]-N,N-dimetil-6-oxo-3-piridin-3-il-1,6-dihidropiridazina-4-carboxamida
- 5-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-N-metil-6-oxo-3-piridin-4-il-1,6-dihidropiridazina-4-carboxamida
- 2-Etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-5-glycoloil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 20 2-Etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-5-(metoxiacetil)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-[(Dimetilamino)acetil]-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 25 2-Etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-5-(metilamino)acetil]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 3-{[2-Etil-3-oxo-5-(3-fenilpropanoil)-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino}benzamida
- 4-Acetil-5-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo
- 30 5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-piridazin-3(2H)-ona
- 35 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(1,6-naftiridin-8-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(5-metoxipiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 40 5-Acetil-2-etil-6-piridin-4-il-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 45 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-piridin-4-il-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 50 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-piridin-3-il-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 55 5-Acetil-2-etil-4-(quinolin-5-ilamino)-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-tien-2-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-benzonitrilo
- 60 5-Acetil-2-etil-6-tien-2-il-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-(quinolin-5-ilamino)-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 65 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-(piridin-3-ilamino)-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(quinolin-5-ilamino)-6-tien-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

ES 2 301 859 T3

	5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-tien-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
	5-acetil-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)-6-tien-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
5	4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-tien-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-benzonitrilo
	5-Acetil-2-etil-6-tien-3-il-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
10	2-Etil-6-fenil-5-(3-fenilpropanoil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
	2-Etil-6-fenil-5-(3-fenilpropanoil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
	2-Etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-fenil-5-(3-fenilpropanoil)piridazin-3(2H)-ona
15	2-Etil-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)-5-(3-tien-3-ilpropanoil)piridazin-3(2H)-ona
	2-Etil-6-fenil-4-(piridin-3-ilamino)-5-(3-tien-3-ilpropanoil)piridazin-3(2H)-ona
20	5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-6-(1-benzofuran-2-il)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona
25	5-Acetil-2-etil-6-piridin-3-il-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
	Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico
30	5-Acetil-2-etil-4-[(1-oxidopiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	3-(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-benzoato de etilo
	3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-benzamida
35	5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-2-etil-4-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
40	5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilpiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-4-{[2-(dimetilamino)piridin-3-il]amino}-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
45	Ácido 5-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-piridina-2-carboxílico
	5-Acetil-2-etil-4-[(2-metoxipiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-2-etil-4-(1H-indazol-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
50	5-Acetil-4-[(2-cloropiridin-3-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-4-[(5-cloropiridin-3-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	5-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-nicotinamida
55	5-Acetil-2-etil-4-(1,7-naftiridin-8-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	2-Etil-5-glicolol-4-[(2-metilpiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
60	5-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]nicotinato de metilo
	Ácido 5-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-nicotínico
	5-Acetil-2-etil-4-(1,5-naftiridin-3-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
65	5-Acetil-2-etil-4-[(8-hidroxi-1,7-naftiridin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
	5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(tien-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

ES 2 301 859 T3

- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-[(2-fenilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 {5-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]piridin-2-il}acetato de etilo
- 5 5-Acetil-2-etil-4-[(6-metilpiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(6-hidroxipiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 10 5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluoropiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(3-hidroxipiridin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 15 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metoxipiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-8-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 20 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-7-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(5-cloropiridin-3-il)amino]-2-etil-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-metoxipiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 25 5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(2-cloropiridin-3-il)amino]-2-etil-6-(4-fluorofenil)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 30 5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-fluoropiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(2-cloropiridin-3-il)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-piridazin-3(2H)-ona
 35 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-metoxipiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-metilpiridin-3-il)amino]-piridazin-3(2H)-ona
 40 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-[(2-fluoropiridin-3-il)amino]-piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-[(piridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 45 5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-[(2-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-6-(3-clorofenil)-4-[(2-cloropiridin-3-il)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 50 5-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]quinolina-8-carboxilato de metilo
 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 55 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-(4-metoxifenil)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-(4-metoxifenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-(4-metoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
 60 5-Acetil-2-etil-6-(4-metoxi-fenil)-4-(1-oxi-quinolin-5-ilamino)-2H-piridazin-3-ona
 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-(3-metoxifenil)piridazin-3(2H)-ona
 65 5-Acetil-2-etil-6-(3-metoxifenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-(3-metoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

ES 2 301 859 T3

- 5-Acetil-2-etil-6-(3-metoxifenil)-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-(4-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona
- 5 5-Acetil-2-etil-6-(4-metilfenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-(4-metilfenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 10 5-Acetil-2-etil-6-(4-metilfenil)-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-(4-metilfenil)-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-(3-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona
- 15 5-Acetil-2-etil-6-(3-metilfenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-(3-metilfenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-(3-metilfenil)-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 20 4-[4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzoato de metilo
- 4-[4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzoato de metilo
- 25 Ácido 4-[4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzoico
- 4-{4-Acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}benzoato de metilo
- 30 Ácido 4-{4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}benzoico
- 3-[4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzoato de metilo
- Ácido 3-[4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzoico
- 35 5-Acetil-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 40 5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilpiridin-2-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(1H-pirazol-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(9H-purin-6-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 45 5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilisoxazol-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(8-hidroxiquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 50 5-Acetil-2-etil-4-(1H-indazol-7-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-4-[(6-bromoquinolin-8-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 55 5-Acetil-2-etil-4-(isoxazol-3-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 60 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-fenil-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-2-etil-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 65 5-Acetil-2-etil-4-[(2-oxidoisoquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

ES 2 301 859 T3

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-piridin-4-il-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5 5-Acetil-2-etil-6-piridin-3-il-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(8-fluoroquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

10 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-(quinolin-8-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

15 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-4-(quinolin-5-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

20 5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(isoquinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

25 5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]piridazin-3(2H)-ona

30 Ácido 5-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-quinolina-8-carboxílico

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 13. Un compuesto según la reivindicación 12, que es uno de:

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona

40 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

45 5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico

50 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-tien-2-ilpiridazin-3(2H)-ona

55 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-8-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-4-(1H-indol-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

60 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-6-(3-fluorofenil)-2-isopropil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

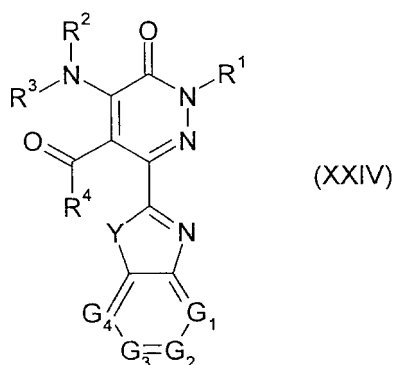
65 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-6-(3-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

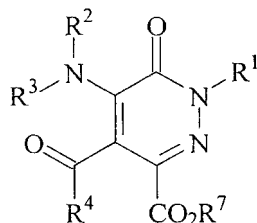
ES 2 301 859 T3

5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-5-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-6-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 2-Etil-6-fenil-5-(3-fenilpropanoil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-(3-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-(4-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-(4-fluorofenil)-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 Ácido 5-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]quinolina-8-carboxílico
 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 3-[4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3il]benzoato de metilo
 5-Acetil-2-etil-6-(3-metilfenil)-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)-6-tien-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilpiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 Éster metílico del ácido 3-(4-acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzoico
 5-Acetil-2-etil-6-(3-metilfenil)-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-(3-fluorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(2-cloropiridin-3-il)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-piridin-3-il-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-(4-metilfenil)-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona.

14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XXIV):

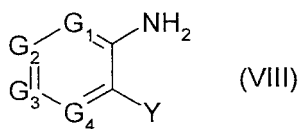


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, representando cada uno de G_1 , G_2 , G_3 y G_4 independientemente un átomo de nitrógeno o de carbono, Y representa un átomo de O, un átomo de S o un grupo -NH- y el anillo de benceno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un éster de ácido carboxílico de fórmula (VII):



VII

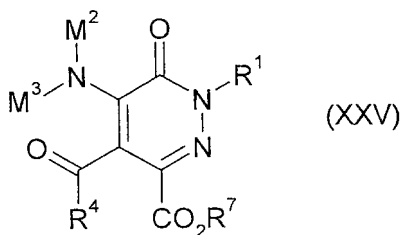
en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y en la que R^7 es un grupo alquilo C_1 - C_{20} , con una anilina sustituida en posición orto de fórmula (VIII) en presencia de un agente deshidratante,



(VIII)

en la que cada uno de G_1 , G_2 , G_3 y G_4 representa independientemente un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono e Y representa un grupo amino, mercapto o hidroxilo.

15. Un compuesto de fórmula (XXV)



(XXV)

en la que M^2 es un átomo de hidrógeno y M^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo R^3

siendo R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^7 como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

16. Un compuesto según la reivindicación 15 que es 4-acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo.

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para usar en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, mezclado con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

19. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un estado patológico o enfermedad susceptible de aliviarse mediante la inhibición de fosfodiesterasa 4.

ES 2 301 859 T3

20. Uso según la reivindicación 19, en el que el medicamento es para usar en el tratamiento o prevención de un trastorno que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis y enfermedad del intestino irritable.

5 21. Un producto de combinación que comprende:

(I) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13; y

10 (II) otro compuesto seleccionado de (a) esteroides, (b) agentes inmunosupresores, (c) bloqueadores de los receptores de los linfocitos T y (d) fármacos antiinflamatorios

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

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65