



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 335**

51 Int. Cl.:

C07D 237/24 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 11/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05751683 .3**

96 Fecha de presentación : **13.06.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1758869**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.03.2007**

54

Título: **Derivados de piridazin-3(2H)-ona y su uso como inhibidores de PDE4.**

30

Prioridad: **18.06.2004 ES 200401500**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2011

73

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

72

Inventor/es: **Buil Albero, María Antonia;**
Dal Piaz, Vittorio;
Garrido Rubio, Yolanda;
Gracia Ferrer, Jordi;
Pages Santacana, Lluís Miquel y
Taltavull Moll, Joan

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 358 335 T3

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 y su uso como inhibidores de PDE4

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

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

15 La familia de la isoenzima PDE4 presenta una alta afinidad para el AMP cíclico, pero tiene una débil afinidad para el GMP cíclico. Un aumento del AMP cíclico causado por la inhibición de la PDE4 está asociado con la supresión de la activación celular en una amplia gama de células inmunes e inflamatorias, incluyendo linfocitos, macrófagos, basófilos, neutrófilos, y eosinófilos. Además, la inhibición de la PDE4 disminuye la liberación de la citoquina Factor de Necrosis Tumoral α (FNT α). La biología de la PDE4 está descrita 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 y S. L. Jin, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **1999**, 63, 1-38.

20 En vista de estos efectos fisiológicos, se han descrito recientemente inhibidores de la PDE4 de estructuras químicas variadas para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias crónicas y agudas y de otros estados patológicos, enfermedades y trastornos que se sabe son susceptibles de mejorar por inhibición de la PDE4. Véanse, por ejemplo, las patentes 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, WO 03/097613, US 5786354, US 5773467, US 5753666, US 5728712, US 5693659, US 5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 o H. J. Dyke y J. G. Montana, *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1999**, 8, 1301-1325.

25 Actualmente están en fase de desarrollo activo unos cuantos compuestos que tienen la capacidad de inhibir selectivamente la fosfodiesterasa 4. Ejemplos de estos compuestos son cipamfilina, arofilina cilomilast, roflumilast, mesopram y pumafentrina.

30 Las solicitudes de patente internacional WO 03/097613 A1, WO 2004/058729 A1 y WO 2005/049581 A1 describen derivados de piridazin-3(2H)-ona como inhibidores potentes y selectivos de PDE4. Los autores de la presente invención han encontrado ahora que los compuestos de fórmula (I), descritos con más detalle a continuación, tienen propiedades sorprendente y particularmente ventajosas.

35 Se sabe que el desarrollo clínico en el hombre de inhibidores tempranos de PDE4, tal como rolipram, ha sido impedido por la aparición de efectos secundarios, tales como náuseas y vómitos, a niveles terapéuticos en el plasma (Curr. Pharm. Des. 2002, 8, 1255-96). Los compuestos descritos en la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de PDE4 que se hidrolizan generalmente. Esta propiedad particular proporciona compuestos con una elevada actividad local y poca o ninguna acción general, evitando o reduciendo el riesgo de efectos secundarios generales no deseados, y haciéndolos útiles para el tratamiento o prevención de estos estados patológicos, enfermedades y trastornos, in particular asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

40 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con otros fármacos que se sabe son eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, pueden usarse en combinación con esteroides o agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina, bloqueadores del receptor de las células T, agonistas β 2-andrenérgicos o antagonistas de receptores muscarínicos M3. En este caso, la administración de los compuestos permite una reducción de la dosis de los otros fármacos, impidiendo de este modo la aparición de los efectos secundarios indeseados asociados, tanto con los esteroides como con los agentes inmunosupresores.

45 Actualmente se están desarrollando activamente algunos compuestos que tienen la capacidad de inhibir selectivamente fosfodiesterasa 4. Son ejemplos de estos compuestos la cipamfilina, la arofilina, el cilomilast, el roflumilast, el mesopram y la pumafentrina.

50 Las solicitudes internacionales WO 03/097613 A1, WO 2004/058729 A1 y WO 2005/049581 describen derivados de piridazin-3(2H)-ona como inhibidores potentes y selectivos de PDE4. Ahora se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) descritos con más detalle más abajo tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

55 Se sabe que el desarrollo clínico de los primeros inhibidores de PDE4 tales como rolipram en seres humanos ha

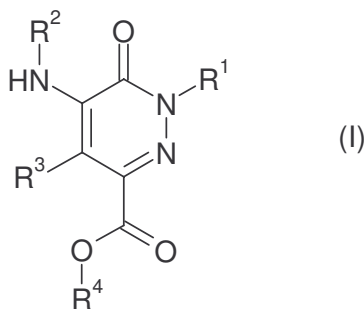
tenido dificultades por la aparición de efectos secundarios tales como náuseas y vómitos a niveles plasmáticos terapéuticos (Curr. Pharm. Des. 2002, 8, 1255-96). Los compuestos descritos en la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de PDE4 que se hidrolizan sistémicamente. Esta propiedad particular aporta a los compuestos una alta actividad local y poca o ninguna acción sistémica, evitando o reduciendo el riesgo de efectos secundarios sistémicos no deseados, y los hace útiles para el tratamiento o la prevención de estos estados patológicos, enfermedades y trastornos, en particular 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 que se sabe que son eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, se pueden usar en combinación con esteroides o agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina, bloqueantes de los receptores de células T, agonistas β 2-adrenérgicos o antagonistas de receptores muscarínicos M3. 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 no deseables asociados con esteroides y con inmunosupresores.

Al igual que otros inhibidores de PDE4 (véanse las referencias anteriores) los compuestos de la invención también pueden emplearse para bloquear los efectos ulcerógenos inducidos por una variedad de agentes etiológicos, tales como fármacos anti-inflamatorios (agentes anti-inflamatorios esteroides o no esteroides), estrés, amoníaco, etanol y ácidos concentrados. Dichos compuestos pueden usarse solos o en combinación con antiácidos y/o fármacos antiseoretos en el tratamiento curativo o preventivo de patologías gastrointestinales como úlceras inducidas por fármacos, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con H. Pylori, esofagitis y la enfermedad reflujo gastro-esofágico.

Dichos compuestos también pueden usarse en el tratamiento de situaciones patológicas en las que se produce daño a las células o tejidos a través de estados como la anoxia o la producción de un exceso de radicales libres. Ejemplos de tales efectos beneficiosos son la protección del tejido cardiaco después de una oclusión de la arteria coronaria o la prolongación de la viabilidad de células y tejidos cuando los compuestos de la invención se añaden a soluciones de conservación destinadas al mantenimiento de órganos para trasplante o a fluidos, tales como sangre o espermatozoides. También son beneficiosos en la reparación de tejidos y en la cicatrización de heridas.

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



de acuerdo con la reivindicación 1;

y sus sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

Otros objetivos de la presente invención son proporcionar procedimientos para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; y el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades susceptibles de mejorar por inhibición de PDE4.

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

Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec.butilo, t-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 como se usa en la presente memoria, el término alqueno abarca radicales mono- o poli-insaturados, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen 1 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente, 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alqueno son radicales "alqueno inferior" que tienen 2 a 8, preferiblemente 2 a 6 y más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono. En particular, se prefiere que los radicales

alquenilo sean mono- o di-insaturados.

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

5 Tal como se usa en la presente memoria, el término alquinilo abarca radicales mono- o poli-insaturados, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen 1 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente, 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquinilo son radicales "alquinilo inferior" que tienen 2 a 8, preferiblemente 2 a 6 y más preferiblemente 2 a 4, átomos de carbono. En particular, se prefiere que los radicales alquinilo sean mono- o di-insaturados.

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

15 Cuando se menciona que los radicales alquilo, alquenilo o alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos se entiende que incluyen radicales alquilo, alquenilo o alquinilo, lineales o ramificados, como se han definido antes, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

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

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

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

35 Tal como se usa en la presente memoria, el término alquileno abarca restos alquilo divalentes que tienen típicamente de 1 a 6, por ejemplo de 1 a 4, átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquileno C₁-C₄ incluyen radicales metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.

40 Dicho grupo alquileno opcionalmente sustituido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

45 Cuando esta presente como sustituyente un radical alquileno en otro radical debe considerarse como un único sustituyente en lugar de un radical formado por dos sustituyentes.

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

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

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

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

65 Un grupo alquiltio está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de

flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alquilo no están sustituidos.

5 Los radicales alquilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metililo, etililo, n-propililo, i-propililo, n-butililo, sec.butililo, t-butililo, trifluorometililo, difluorometililo, hidroximetililo, 2-hidroxietililo y 2-hidroxipropililo.

10 Tal como se usa en la presente memoria, el término monoalquilamino abarca radicales que contienen radicales alquilo, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, de 1 a 10 átomos de carbono unidos a un radical –NH–divalente. Los radicales monoalquilamino más preferidos son radicales “monoalquilamino inferior” que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono.

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

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

25 Tal como se usa en la presente memoria, el término dialquilamino abarca radicales que contienen átomos de nitrógeno trivalente con dos radicales alquilo, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, de 1 a 10 átomos de carbono unidos a él. Los radicales dialquilamino más preferidos son radicales “dialquilamino inferior” que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono en cada radical alquilo.

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

35 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(t-butil)amino, t-butil(metil)amino, t-butil(etil)amino, t-butil(n-propil)amino, t-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(t-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, t-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, t-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, t-butil(hidroxipropil)amino, difluorometil(hidroxipropil)amino, hidroxipropil(trifluorometil)amino.

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

Los ejemplos de dichos radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo.

55 Tal como se usa en la presente memoria, el término alcoxycarbonilo abarca radicales, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, teniendo cada uno porciones alquilo de 1 a 10 átomos de carbono y unidas a un radical oxycarbonilo. Los radicales alcoxycarbonilo más preferidos son radicales “alcoxycarbonilo inferior”, en los que el resto alquilo tiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono.

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

65 Los radicales alcoxycarbonilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, i-propoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, sec.butoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, trifluorometoxycarbonilo, difluorometoxycarbonilo, hidroximetoxycarbonilo, 2-hidroxietoxycarbonilo y 2-hidroxipropoxycarbonilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término monoalquilcarbamoilo abarca 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 radicales “monoalquilcarbamoilo inferior” en los que el resto alquilo tiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono.

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

10 Los radicales monoalquilcarbamoilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, n-propilcarbamoilo, i-propilcarbamoilo, n-butilcarbamoilo, sec.butilcarbamoilo, t-butilcarbamoilo, trifluorometilcarbamoilo, difluorometilcarbamoilo, hidroximetilcarbamoilo, 2-hidroxietilcarbamoilo y 2-hidroxiopropilcarbamoilo.

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

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

25 Los radicales dialquilcarbamoilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, metil(etil)carbamoilo, di(n-propil)carbamoilo, n-propil(metil)carbamoilo, n-propil(etil)carbamoilo, di(i-propil)carbamoilo, i-propil(metil)carbamoilo, i-propil(etil)carbamoilo, di(n-butil)carbamoilo, n-butil(metil)carbamoilo, n-butil(etil)carbamoilo, n-butil(i-propil)carbamoilo, di(sec.butil)carbamoilo, sec.butil(metil)carbamoilo, sec.butil(etil)carbamoilo, sec.butil(n-propil)carbamoilo, sec.butil(i-propil)carbamoilo, di(t-butil)carbamoilo, t-butil(metil)carbamoilo, t-butil(etil)carbamoilo, t-butil(n-propil)carbamoilo, t-butil(i-propil)carbamoilo, trifluorometil(metil)carbamoilo, trifluorometil(etil)carbamoilo, trifluorometil(n-propil)carbamoilo, trifluorometil(i-propil)carbamoilo, trifluorometil(n-butil)carbamoilo, trifluorometil(sec.butil)carbamoilo, difluorometil(metil)carbamoilo, difluorometil(etil)carbamoilo, difluorometil(n-propil)carbamoilo, difluorometil(i-propil)carbamoilo, difluorometil(n-butil)carbamoilo, difluorometil(sec.butil)carbamoilo, difluorometil(t-butil)carbamoilo, difluorometil(trifluorometil)carbamoilo, hidroximetil(metil)carbamoilo, etil(hidroximetil)carbamoilo, hidroximetil(n-propil)carbamoilo, hidroximetil(i-propil)carbamoilo, n-butil(hidroximetil)carbamoilo, sec.butil(hidroximetil)carbamoilo, t-butil(hidroximetil)carbamoilo, difluorometil(hidroximetil)carbamoilo, hidroximetil(trifluorometil)carbamoilo, hidroxietil(metil)carbamoilo, etil(hidroxietil)carbamoilo, hidroxietil(n-propil)carbamoilo, hidroxietil(i-propil)carbamoilo, n-butil(hidroxietil)carbamoilo, sec.butil(hidroxietil)carbamoilo, t-butil(hidroxietil)carbamoilo, difluorometil(hidroxietil)carbamoilo, hidroxietil(trifluorometil)carbamoilo, hidroxipropil(metil)carbamoilo, etil(hidroxipropil)carbamoilo, hidroxipropil(n-propil)carbamoilo, hidroxipropil(i-propil)carbamoilo, n-butil(hidroxipropil)carbamoilo, sec.butil(hidroxipropil)carbamoilo, t-butil(hidroxipropil)carbamoilo, difluorometil(hidroxipropil)carbamoilo, hidroxipropil(trifluorometil)carbamoilo.

45 Tal como se usa en la presente memoria, el término alquilsulfonilo abarca radicales que contienen radicales alquilo, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, de 1 a 10 átomos de carbono unidos a un radical -SO- divalente. Los radicales alquilsulfonilo más preferido son radicales “alquilsulfonilo inferior” que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono.

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

55 Los radicales alquilsulfonilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, i-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, sec.butilsulfonilo, t-butilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, hidroximetilsulfonilo, 2-hidroxietilsulfonilo y 2-hidroxiopropilsulfonilo.

60 Tal como se usa en la presente memoria, el término alquilsulfonilo abarca radicales que contienen radicales alquilo, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, de 1 a 10 átomos de carbono unidos a un radical $\text{-SO}_2\text{-}$ divalente. Los radicales alquilsulfonilo más preferidos son radicales “alquilsulfonilo inferior” que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono.

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

5 Tal como se usa en la presente memoria, el término monoalquilaminosulfonilo abarca radicales que contienen radicales alquilo, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, de 1 a 10 átomos de carbono y unidos al nitrógeno de un radical $\text{-NHSO}_2\text{-}$. Los radicales monoalquilaminosulfonilo más preferidos son radicales “monoalquilaminosulfonilo inferior” que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono.

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

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

20 Tal como se usa en la presente memoria, el término dialquilaminosulfonilo abarca radicales que contienen un radical $\text{NSO}_2\text{-}$ en el que el nitrógeno está unido a dos radicales alquilo, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales dialquilaminosulfonilo más preferidos son radicales “dialquilaminosulfonilo inferior” que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono en cada radical alquilo.

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

30 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(t-butil)aminosulfonilo, t-butil(metil)aminosulfonilo, t-butil(etil)aminosulfonilo, t-butil(n-propil)aminosulfonilo, t-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(t-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, t-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, t-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, t-butil(hidroxipropil)aminosulfonilo, difluorometil(hidroxipropil)aminosulfonilo e hidroxipropil(trifluorometil)aminosulfonilo.

50 Tal como se usa en la presente memoria, el término alquilsulfamoilo abarca 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 $\text{-NSO}_2\text{-}$. Los radicales alquilsulfamoilo más preferidos son radicales “alquilsulfamoilo inferior” que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono.

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

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

65 Tal como se usa en la presente memoria, el término alquilsulfamido abarca radicales que contienen radicales alquilo, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, de 1 a 10 átomos de carbono y unidos a uno de los átomos de nitrógeno de un radical $\text{-NHSO}_2\text{NH-}$. Los radicales alquilsulfamido más preferidos son radicales “alquilsulfamido

inferior” que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono.

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

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

Tal como se usa en la presente memoria, el término N'-alquileido abarca 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'-alquileido más preferidos son radicales “N'-alquileido inferior” en los que el resto alquilo tiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono.

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

Los radicales N'-alquileido opcionalmente sustituidos preferidos incluyen N'-metileido, N'-etileido, N'-n-propileido, N'-i-propileido, N'-n-butileido, N'-sec.butileido, N'-t-butileido, N'-trifluorometileido, N'-difluorometileido, N'-hidroximetileido, N'-2-hidroxiethylleido y N'-2-hidroxiopropileido.

Tal como se usa en la presente memoria, el término N',N'-dialquileido abarca 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'-dialquileido más preferidos son radicales “N',N'-dialquileido inferior” que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

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

Los radicales N',N'-dialquileido opcionalmente sustituidos preferidos incluyen N',N'-dimetileido, N',N'-diethylleido, N'-metil-N',etileido, N',N'-di(n-propil)leido, N'-n-propil,N'-metileido, N'-n-propil,N'-etileido, N',N'-di(i-propil)leido, N'-i-propil,N'-metileido, N'-i-propil,N'-etileido, N',N'-di(n-butil)leido, N'-n-butil,N'-metileido, N'-n-butil,N'-etileido, N'-n-butil,N'-(i-propil)leido, N',N'-di(sec.butil)leido, N'-sec.butil,N'-metileido, N'-sec.butil,N'-etileido, N'-sec.butil,N'-(n-propil)leido, N'-sec.butil,N'-(i-propil)leido, N',N'-di(t-butil)leido, N'-t-butil,N'-metileido, N'-t-butil,N'-etileido, N'-t-butil,N'-(n-propil)leido, N'-t-butil,N'-(i-propil)leido, N'-trifluorometil,N'-metileido, N'-trifluorometil,N'-etileido, N'-trifluorometil,N'-(n-propil)leido, N'-trifluorometil,N'-(i-propil)leido, N'-trifluorometil,N'-(n-butil)leido, N'-trifluorometil,N'-(sec.butil)leido, N'-difluorometil,N'-metileido, N'-difluorometil,N'-etileido, N'-difluorometil,N'-(n-propil)leido, N'-difluorometil,N'-(i-propil)leido, N'-difluorometil,N'-(n-butil)leido, N'-difluorometil,N'-(sec.butil)leido, N'-difluorometil,N'-(t-butil)leido, N'-difluorometil,N'-trifluorometileido, N'-hidroximetil,N'-metileido, N'-etil,N'-hidroximetileido, N'-hidroximetil,N'-(n-propil)leido, N'-hidroximetil,N'-(i-propil)leido, N'-n-butil,N'-hidroximetileido, N'-sec.butil,N'-hidroximetileido, N'-t-butil,N'-hidroximetileido, N'-difluorometil,N'-hidroximetileido, N'-hidroximetil,N'-trifluorometileido, N'-hidroxietil,N'-metileido, N'-etil,N'-hidroxietileido, N'-hidroxietil,N'-(n-propil)leido, N'-(n-butil),N'-hidroxietileido, N'-(sec.butil),N'-hidroxietileido, N'-(t-butil),N'-hidroxietileido, N'-difluorometil,N'-hidroxietileido, N'-hidroxietil,N'-trifluorometileido, N'-hidroxipropil,N'-metileido, N'-etil,N'-hidroxipropileido, N'-hidroxipropil,N'-(n-propil)leido, N'-hidroxipropil,N'-(i-propil)leido, N'-(n-butil),N'-hidroxipropileido, N'-(sec.butil),N'-hidroxipropileido, N'-(t-butil),N'-hidroxipropileido, N'-difluorometil,N'-hidroxipropileido y N'-hidroxipropil,N'-trifluorometileido.

Tal como se usa en la presente memoria, el término acilo abarca radicales, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen 2 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente 2 a 12 átomos de carbono unidos al radical carbonilo. Más preferiblemente, los radicales acilo son radicales “acilo inferior” de fórmula -COR, en la que R es un grupo hidrocarbonado, preferiblemente un grupo alquilo, que tiene 2 a 8, preferiblemente 2 a 6 y más preferiblemente 2 a 4, átomos de carbono.

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

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

5 Tal como se usa en la presente memoria, el término “radical arilo” abarca típicamente un radical arilo C₅-C₁₄, monocíclico o policíclico, tal como fenilo, naftilo, antrano y fenantrilo. Fenilo es el preferido.

10 Dicho radical arilo opcionalmente sustituido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo, grupos alcoxycarbonilo en los que el resto alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxycarbonilo, grupos carbamoilo, grupos nitro, grupos ciano, grupos alquilo C₁-C₄, grupos alcoxi C₁-C₄ y grupos hidroxialquilo C₁-C₄, cuando un radical arilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Salvo indicación contraria, los sustituyentes en un grupo arilo típicamente no están sustituidos.

15 Tal como se usa en la presente memoria, el término “radical heteroarilo” abarca típicamente 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 estar constituido por un solo anillo o dos o más anillos condensados en los que al menos uno de los anillos contiene un heteroátomo.

20 Dicho radical heteroarilo opcionalmente sustituido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alcoxycarbonilo en los que el resto 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 lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Salvo indicación contraria, los sustituyentes en un radical heteroarilo típicamente no están sustituidos.

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

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

40 Tal como se usa en la presente memoria, el término cicloalquilo abarca radicales carbocíclicos saturados y, salvo indicación contraria, un radical cicloalquilo tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono.

45 Un radical cicloalquilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando un radical cicloalquilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Típicamente los sustituyentes en un grupo cicloalquilo no están sustituidos. Los radicales cicloalquilo de la presente invención comprenden también anillos carbonados C₃₋₇ monocíclicos condensados con un anillo de fenilo.

50 Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, tetrahidrobenzanuleno, tetrahidronaftilo, biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trieno e indanilo. Se prefieren ciclopropilo, ciclopentilo, indanilo y ciclohexilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término cicloalquenilo abarca radicales carbocíclicos parcialmente insaturados y, salvo indicación contraria, un radical cicloalquenilo tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono.

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

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

65 Tal como se usa en la presente memoria, el término “radical heterociclilo” abarca típicamente un sistema de anillos carbocíclicos C₃-C₁₀ no aromáticos, saturados o insaturados, tal como un radical de 5, 6 ó 7 miembros, en los que uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 de los átomos de carbono, preferiblemente 1 ó 2 de los átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Se prefieren los radicales heterociclilos saturados. Un

radical heterociclilo puede estar constituido por un solo anillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo. Cuando un radical heterociclilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

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

10 Los ejemplos de radicales heterociclicos incluyen piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, cromanilo, isocromanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxiranilo, azaridinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 2-benzofuran-1(3H)-ona, 1,3-dioxol-2-ona y 3-aza-tetrahidrofuranilo.

15 Cuando un radical heterociclilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

20 Tal como se usa en la presente memoria, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto quiere decir que estos átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, con lo cual los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos no sustituidos están reemplazados por átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes típicamente no están sustituidos.

25 Típicamente cuando un radical cíclico contiene un puente formado por un radical alquileo o alquilendioxi, el radical alquileo del puente está unido al anillo en átomos no adyacentes.

30 Tal como se usa en la presente memoria, el término átomo de halógeno abarca átomos de cloro, flúor, bromo y yodo. Un átomo de halógeno es típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, más preferiblemente cloro o flúor. El término halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

Tal como se usa en la presente memoria, un grupo acilamino es típicamente dicho grupo acilo unido a un grupo amino.

35 Tal como se usa en la presente memoria, un grupo alquilendioxi es típicamente -O-R-O-, en el que R es dicho grupo alquileo.

Tal como se usa en la presente memoria, un grupo alcoxicarbonilo es típicamente dicho grupo alcoxi unido a dicho grupo carbonilo.

40 Tal como se usa en la presente memoria, un grupo aciloxi es típicamente dicho grupo acilo unido a un átomo de oxígeno.

45 Tal como se usa en la presente memoria, un grupo cicloalcoxi es típicamente dicho grupo cicloalquilo unido a un átomo de oxígeno.

Los compuestos que contienen uno o más centros quirales pueden usarse en forma enantioméricamente o diastereoisoméricamente pura, o en la forma de una mezcla de los isómeros.

50 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión sal farmacéuticamente aceptable abarca sales con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) e hidróxidos de metales alcalino-térreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquil-aminas, arilalquil-aminas y aminas heterocíclicas.

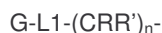
60 Tal como se usa en la presente memoria, un N-óxido se forma a partir de las aminas o iminas terciarias básicas presentes en la molécula, usando un agente oxidante conveniente.

65 De acuerdo con una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I) R¹ se selecciona del grupo que consiste en átomo de hidrógeno y grupos alquilo inferior, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi, alquiltio, hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo.

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

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

De acuerdo con otra realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I) R^4 representa:



en la que

n es un número entero de 1 a 3

R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior

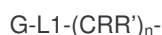
L1 es un fragmento enlazador seleccionado del grupo que consiste en un enlace directo, grupos -O-, -O(CO)-, -(CO)O- y -O(CO)O-

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

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

Es particularmente ventajoso que cuando n es cero, L1 sea un enlace directo y G sea diferente de un átomo de hidrógeno.

Una realización más preferida de la presente invención es que en los compuestos de fórmula (I) R^4 represente:



en la que

n es un número entero de 1 a 3

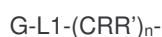
R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo inferior

L1 es un fragmento enlazador seleccionado del grupo que consiste en un enlace directo, grupos -O-, -O(CO)- y -O(CO)O-

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

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

De acuerdo con otra realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I) R^4 representa:



en la que

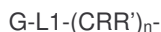
n es un número entero de 1 a 2

R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos metilo

5 L1 se selecciona de enlace directo y grupos -O-, -(CO)O- y -O(CO)O-; y

G se selecciona de grupos alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno o grupos alcoxi, ciano, alquilo o -CF₃,

10 Una realización más preferida de la presente invención es que en los compuestos de fórmula (I) R⁴ representa:



en la que

15 n es un número entero de 1 a 2

R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos metilo

20 L1 es un enlace directo; y

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

25 De acuerdo con otra realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I) R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo.

Los compuestos particulares individuales de la invención incluyen:

30 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo
 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo
 35 4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo
 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de isopropilo
 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de bencilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de isopropilo
 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metilbutilo
 40 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-metoxietilo
 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclopropilmetilo
 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo
 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-feniletilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de bencilo
 45 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclohexilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de terc.butilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclobutilo
 4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclohexilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-metil-2-feniletilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-feniletilo
 50 4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de terc.butilo
 4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-feniletilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de sec.butilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo
 55 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-metoxi-1-metil-2-oxoetilo
 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de bencilo
 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo
 60 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo
 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de isopropilo
 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de piridin-2-ilmetilo
 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de isopropilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de isopropilo
 65 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-tienilmetilo
 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-tienilmetilo

- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metoxibencilo
 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metoxibencilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-clorobencilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-feniletilo
 5 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-feniletilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-piridin-4-iletilo
 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-piridin-4-iletilo
 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-piridin-4-iletilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo
 10 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1,3,3-trimetilbutilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-clorobencilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metoxibencilo
 15 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de bencilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de octilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1,5-dimetilhex-4-en-1-ilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de alilo
 20 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de benciloxicarbonilmetilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-oxo-2-feniletilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de dimetilcarbamoilmetilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-fenoxietilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-dimetilaminoetilo
 25 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 4-bromobencilo
 1-etil-5-(4-metil-piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 4-bromobencilo
 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 4-bromobencilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-clorobencilo
 1-etil-5-(4-metil-piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-clorobencilo
 30 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metilbencilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-trifluorometilbencilo
 1-etil-5-(4-metil-piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-trifluorometilbencilo
 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-trifluorometilbencilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-(bencilmetilamino)-etilo
 35 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 4-metoxibencilo
 1-etil-5-(4-metil-piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-cianobencilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-cianobencilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclohexiloxicarboniloximetilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-ciclohexiloxicarboniloxietilo
 40 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2,2-dimetilbutiriloximetilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de (S)-2-amino-4-metilpentaniloximetilo

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 45 De notable interés son:

- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de bencilo
 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de piridin-2-ilmetilo
 50 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo
 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-tienilmetilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metoxibencilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-clorobencilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-feniletilo
 55 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo
 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de bencilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de isopropilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de bencilo
 60 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclobutilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-metil-2-feniletilo
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-feniletilo
 4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-feniletilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-fenoxietilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 4-bromobencilo
 65 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metilbencilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 4-metoxibencilo

1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-cianobencilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclohexiloxicarboniloximetilo
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2,2-dimetilbutiriloximetilo

5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con otra realización la presente invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, mezclados con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 En otra realización la presente invención abarca un producto de combinación que comprende: (i) a compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, y (ii) otro compuesto seleccionado de (a) esteroides, (b) agentes inmunosupresores, (c) bloqueadores del receptor de los linfocitos T, (d) fármacos anti-inflamatorios, (e) agonistas β 2-adrenérgicos y (f) antagonistas de los receptores muscarínicos M3; para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un cuerpo humano o animal.

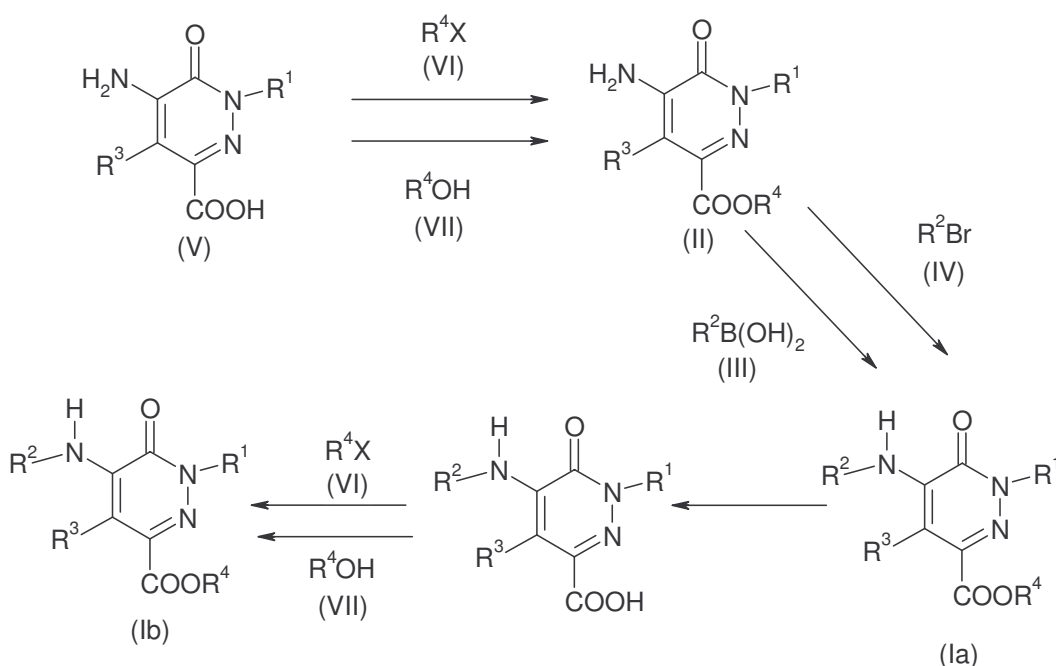
15 De acuerdo con otra realización la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por la inhibición de fosfodiesterasa 4. Una realización preferida es utilizar el compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

20 De acuerdo con otra realización la presente invención abarca un método para tratar un sujeto afectado de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por inhibición de fosfodiesterasa 4, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente. En una realización preferida, el método se usa para tratar un sujeto afectado por un estado patológico o enfermedad tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

30 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por uno de los procedimientos descritos a continuación.

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

Esquema 1

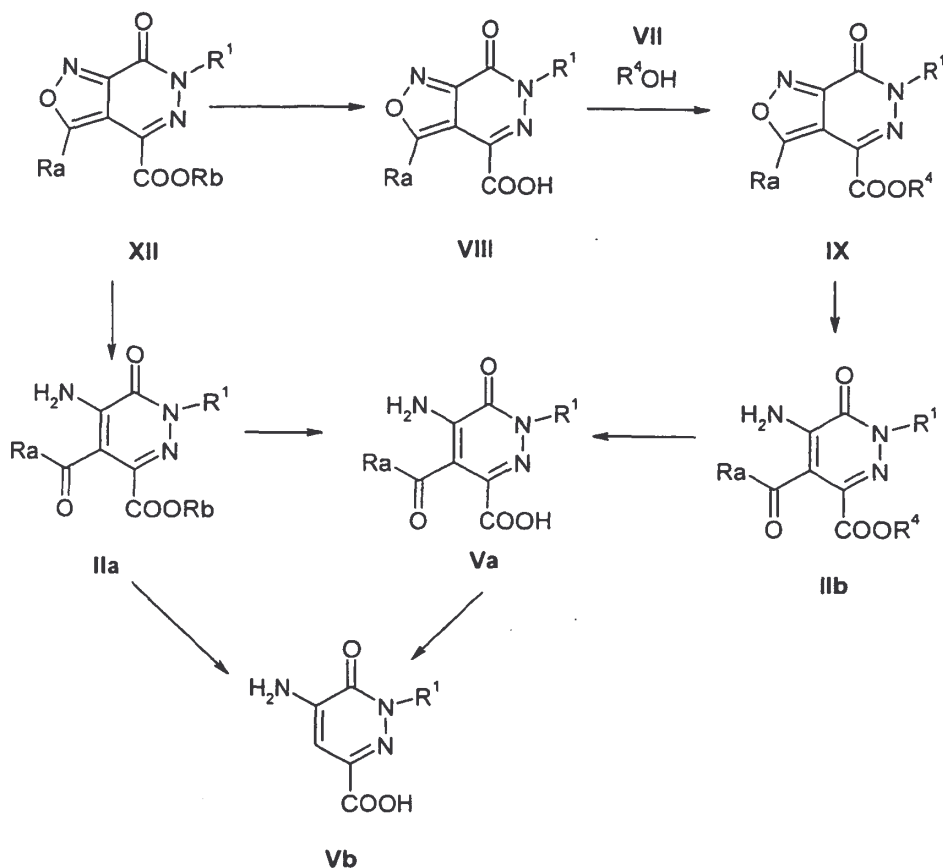


40 Los derivados de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona de fórmula (V), en la que R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente, se hacen reaccionar con un agente alquilante de fórmula (VI), en la que R^4 es como se ha definido anteriormente y X es un grupo saliente, tal como un átomo de cloro o bromo, en un disolvente aprótico en presencia

de una base por métodos conocidos *per se*, por ejemplo D. A. White. *Synthetic Communications*, 1977, 7(8), 559-568, obteniéndose compuestos de fórmula (II), en la que R¹, R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente.

- 5 Alternativamente, los derivados de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona de fórmula (V), en la que R¹ y R³ son como se han definido anteriormente, se condensan con un alcohol de fórmula (VII) en la que R⁴ es como se ha descrito anteriormente en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo por métodos conocidos *per se*, por ejemplo O. Mitsunobu. *Synthesis*, 1981, 1, 1-28, obteniéndose compuestos de fórmula (II), en la que R¹, R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente.
- 10 La condensación de los derivados de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (II), en los que R¹, R³, y R⁴ son como se han definido anteriormente, con un ácido borónico de fórmula (III), en la que R² es como se ha definido anteriormente, proporciona los compuestos de fórmula (Ia), en la que R¹, R², R³, y R⁴ son como se han definido anteriormente. La reacción se efectúa en presencia de una sal de cobre, tal como acetato cúprico, y una base orgánica, preferiblemente una base amínica, tal como trietilamina, en un disolvente inerte tal como dioxano, cloruro de metileno o tetrahidrofurano, a una temperatura desde -20°C hasta el punto de ebullición del disolvente.
- 15 Alternativamente, la condensación de las 4-aminopiridazin-3(2H)-onas (II) con un bromuro de heteroarilo de fórmula (IV) en la que R² es como se ha definido anteriormente, proporciona los compuestos (Ia), en los que R¹, R², R³, y R⁴ son como se han definido anteriormente. La reacción se efectúa en presencia de una sal de cobre, tal como yoduro cuproso, y una base inorgánica, tal como fosfato de potasio, carbonato de potasio o carbonato de sodio y puede también realizarse en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base diamínica, tal como N, N'-dimetiletildiamina en un disolvente inerte, tal como tolueno, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura desde -20°C hasta el punto de ebullición del disolvente. También puede realizarse sin disolvente.
- 20 El compuesto (Ia) puede hidrolizarse opcionalmente con una base adecuada para proporcionar un compuesto intermedio ácido. Dicho intermedio ácido se alquila a continuación usando un agente alquilante de fórmula (VI), en la que R⁴ ha sido definido anteriormente y X es un grupo saliente, tal como un átomo de bromo o cloro, en un disolvente aprótico en presencia de una base utilizando métodos conocidos, por ejemplo D. A. White *Synthetic Communications*, 1977, 7(8), 559-568, obteniéndose los compuestos de fórmula (Ib), en la que R¹, R³ y R⁴ han sido definidos anteriormente.
- 25 Como alternativa estos ácidos intermedios, pueden convertirse también en (Ib) por condensación con un alcohol de fórmula (VII) en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo utilizando métodos conocidos, por ejemplo O. Mitsunobu *Synthesis*, 1981, 1, 1-28,
- 30 Las piridazin-3(2H)-onas de fórmula (V) en particular las de fórmula (Va) en la que R³ es un grupo Ra-CO-, en el que Ra representa un grupo alquilcarbonilo, en el que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo, carbamoilo, mono- o di-
- 35 alquilcarbamoilo y los de fórmula (Vb) en la que R³ es un átomo de hidrógeno, pueden obtenerse como se muestra en el Esquema 2.
- 40

Esquema 2



5 Las isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (XII), en la que R^1 y Ra son como se han definido anteriormente y Rb es un resto alquilo de cadena corta, se hidrogenan para proporcionar los derivados de 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona (IIa), en los que R^1 , Ra y Rb son como se han definido anteriormente. La hidrogenación puede efectuarse 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.

10 Alternativamente, las isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (XII), en la que R^1 , Ra y Rb son como se han definido anteriormente se hidrolizan con hidróxido de sodio o potasio y el producto resultante se neutraliza subsiguientemente con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico o sulfúrico, obteniéndose los derivados de ácido carboxílico correspondiente de fórmula (VIII), en la que R^1 y Ra son como se han definido anteriormente. La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente, tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano o una mezcla acuosa de uno de los disolventes antes mencionados en su punto de ebullición.

15 Los derivados de isoxazol de fórmula (VIII), en la que R^1 y Ra son como se han definido anteriormente, se condensan con un alcohol de fórmula (VII) en la que R^4 es como se ha definido anteriormente, de acuerdo con el método antes descrito, (O. Mitsunobu. *Synthesis*, **1981**, 1, 1-28) obteniéndose los compuestos de fórmula (IX), en la que R^1 , Ra y R^4 son como se han definido anteriormente.

20 Las isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-onas de fórmula (IX), en la que R^1 , Ra y R^4 son como se han definido anteriormente, se hidrogenan para proporcionar los derivados de 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona (IIb), en los que R^1 , Ra y R^4 son como se han definido anteriormente. La hidrogenación puede realizarse 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.

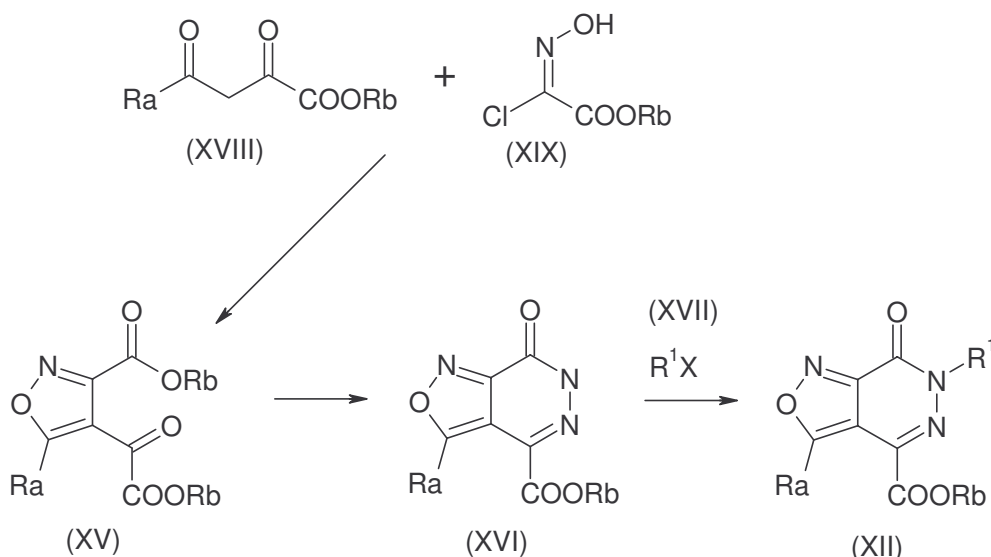
30 La hidrólisis de los derivados de 4-aminopiridazin-3(2*H*)-ona (IIb), en los que R^1 , Ra y R^4 son como se han definido anteriormente, con hidróxido de sodio o potasio y la subsiguiente neutralización con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico o sulfúrico, proporciona los derivados de ácido carboxílico correspondiente de fórmula (Va), en la que R^1 y Ra son como se han definido anteriormente. La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente, tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano o una mezcla acuosa de uno de los disolventes antes mencionados en su punto de ebullición. Para hidrolizar los compuestos de fórmula (IIa) puede seguirse el mismo procedimiento.

El tratamiento de los derivados de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (IIa), en los que R¹, Ra y Rb son como se han definido anteriormente, o los derivados de ácido carboxílico (Va), en los que R¹ y Ra son como se han definido anteriormente, con ácido bromhídrico a reflujo, proporciona los compuestos (Vb), en los que R¹ es como se ha definido anteriormente.

5

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

Esquema 3



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

15

Los derivados de isoxazol de fórmula (XV), en la que Ra y Rb son como se han definido anteriormente, se condensan con hidrazina, por métodos conocidos *per se*, por ejemplo G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95, 1478, obteniéndose isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-onas de fórmula (XVI) en la que Ra y Rb son como se han definido anteriormente. La reacción subsiguiente con un agente alquilante de fórmula (XVII), en la que R¹ es como se ha definido anteriormente y X es un grupo saliente, tal como un átomo de cloro o bromo o un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato o benzenosulfonato, por métodos conocidos *per se*, por ejemplo V. Dal Piaz et al. *Drug Des. Discovery* **1996**, 14, 53; o la condensación con un alcohol de fórmula (XVII) en la que R¹ es como se ha descrito anteriormente y X es un grupo hidroxilo en presencia de trifenilfosfina 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 (XII), en la que R¹, Ra y Rb son como se han definido anteriormente.

20

25

30 Cuando los grupos R¹ a R⁴ definidos son susceptibles de una reacción química en las condiciones de los procedimientos antes descritos o son incompatibles con dichos procedimientos, pueden usarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica usual, véase por ejemplo T. W. Greene y P. G. M. Wuts en 'Protective Groups in Organic Chemistry', 3rd Edition, John Wiley & Sons (1999). Puede suceder que la desprotección constituya la última etapa en la síntesis de los compuestos de fórmula (I).

30

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

35

Actividad farmacológica

Método de ensayo de PDE4

40

Los compuestos a ensayar se pusieron en suspensión en DMSO a una concentración madre de 1 mM. Los compuestos se ensayaron a diferentes concentraciones que variaban desde 10 pM hasta 10 μM para calcular una CI₅₀. Estas diluciones se hicieron en placas de 96 pocillos. En algunos casos, las placas que contenían los compuestos diluidos se congelaron antes de ser ensayadas. En estos casos, las placas se descongelaron a

temperatura ambiente y se agitaron durante 15 minutos.

5 En una placa de ensayo de "baja unión" se vertieron diez microlitros de los compuestos diluidos. A cada pocillo se añadieron ochenta microlitros de 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 diez microlitros de una solución que contenía PDE4. Luego la placa se incubó con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la incubación la reacción se detuvo con 50 microlitros de perlas de SPA, y la mezcla de reacción se dejó incubar durante otros 20 minutos a la temperatura ambiente antes de medir la radiactividad empleando la instrumentación habitual.

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

15 Los resultados se muestran en la Tabla 1,

Ejemplo N°	HPDE4B o CI ₅₀ de PDE4 (nM)
1	52
5	110
7	10
10	19
11	1,6
13	2,9
14	2,4
19	9,8
23	14
26	5,1
27	16
33	1,9
36	44
38	13
39	1,5
41	69
49	0,73
51	0,48
66	0,36
69	0,49
71	5,0

20 En la Tabla 1 puede verse que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE 4). Los derivados de piridazin-3(2*H*)-ona preferidos de la invención poseen un valor de la CI₅₀ para la inhibición de PDE4 (determinada como se ha definido anteriormente) menor que 120 nM, preferiblemente menor que 50 nM y más preferiblemente menor que 30 nM. Los compuestos también son capaces de bloquear la producción de algunas citoquinas pro-inflamatorias, tal como, por ejemplo, FNT α .

Por tanto, podrían emplearse en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias e inmunológicas, así como las enfermedades o estados en los que podría ser beneficioso el bloqueo de las citoquinas pro-inflamatorias o la inhibición selectiva de la PDE 4. Estos estados patológicos incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, trastornos en la formación de tejido óseo, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, oftalmopatía de Graves, miastenia gravis, diabetes insipidus, rechazo de injertos, trastornos gastrointestinales, tal como la enfermedad del intestino irritable, colitis ulcerante o enfermedad de Crohn, choque séptico, síndrome de malestar respiratorio en adultos, y enfermedades de la piel, tales como dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatomiositis aguda y psoriasis. También pueden emplearse como mejoradores de la función cerebrovascular, así como en el tratamiento de otras enfermedades relacionadas con el SNC, tales como demencia, enfermedad de Alzheimer, depresión, y como agentes nootrópicos.

Ensayo de estabilidad en plasma

Para los ensayos de estabilidad en plasma, los compuestos en soluciones de acetonitrilo o dimetilsulfóxido se añaden por duplicado a 1 mL de plasma pre-calentado a 37°C a una concentración final de 1 µg/mL (menos de 1% de disolvente orgánico añadido). Justo después de la adición de los compuestos y su mezcla (t = 0 h), se recogen muestras de 100 µL y se transfieren a tubos que contienen 300 µL de ácido trifluoroacético al 0,5% en acetonitrilo en un baño de hielo con el fin de detener la reacción. Las muestras se mantienen en un baño de agua a 37°C durante el ensayo. A diferentes intervalos de tiempo (es decir, t = 0,5, 1, 3 y 24 h) se recogen muestras y se detiene la reacción como se ha descrito anteriormente. Se centrifugan las partes alícuotas a 4000 rpm durante 10 minutos, 100 µL del líquido sobrenadante se diluyen con 100 µL de agua Milli-Q y se inyectan 5 µL en un sistema HPLC/MS. Se monitorizan tanto el compuesto original como los posibles subproductos. La estabilidad se calcula comparando la respuesta del compuesto obtenida en un momento dado con la respuesta en el momento = 0 h.

Los compuestos de la presente invención muestran una corta semi-vida en el plasma, que preferiblemente es menor que 5 horas, más preferiblemente menor que 3 horas y más preferiblemente menor que 1 hora. Los derivados de ácido libre que proceden de la hidrólisis del grupo -COOR⁴ de los compuestos de la presente invención tienen un valor de CI₅₀ para la inhibición de PDE4 que es varias veces mayor que el valor de CI₅₀ de los compuestos no hidrolizados.

En consecuencia, los derivados de piridazin-3(2H)-ona de la invención pueden administrarse a un sujeto que lo necesite a dosis relativamente elevadas sin provocar efectos generales indeseables como resultado tanto de sus cortas semi-vidas en plasma como de la reducida capacidad de inhibición de PDE4 de sus hidrolizados.

Los compuestos de la presente invención también son beneficiosos cuando se administran en combinación con otros fármacos, tales como esteroides y agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina, bloqueadores del receptor de los linfocitos T, agonistas β₂-adrenérgicos o antagonistas de los receptores muscarínicos M₃. En este caso la administración de los compuestos permite una reducción de la dosis de los otros fármacos, impidiendo así la aparición de los efectos secundarios no deseados asociados tanto a los esteroides como a los agentes inmunosupresores.

Como otros inhibidores de PDE4 (véanse las referencias anteriores) los compuestos de la invención también han demostrado su eficacia para bloquear, después del tratamiento preventivo y/o curativo, los efectos ulcerógenos y erosivos inducidos por una variedad de agentes etiológicos, tal como fármacos anti-inflamatorios (agentes anti-inflamatorios esteroides o no esteroides), estrés, amoniac, etanol y ácidos concentrados.

Los compuestos de la invención pueden emplearse solos o en combinación con fármacos antiácidos y/o 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 la enfermedad reflujo gastro-esofágico.

También pueden usarse en el tratamiento de situaciones patológicas en las que se produce daño a las células o tejidos a través de estados tales como la 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 de células y tejidos cuando los compuestos de la invención se añaden a soluciones de conservación destinadas al mantenimiento de órganos para trasplante o a fluidos, tales como sangre o esperma. 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 sus sales, pueden usarse en un método de tratamiento o prevención de trastornos del cuerpo humano susceptibles de mejorar por inhibición de fosfodiesterasa 4, que comprende administrar a un paciente que requiere dicho tratamiento una cantidad eficaz de un derivado de piridazin-3(2H)-ona de la invención.

Los resultados de la tabla I muestran que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4) y por consiguientes útiles en el tratamiento o prevención de estos estados patológicos, enfermedades y trastornos que se sabe que son susceptibles de mejorar por inhibición de PDE4, tal como asma, enfermedad

pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

Los compuestos de la presente invención pueden también utilizarse en combinación con otros fármacos que se sabe que son eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, en combinación con esteroides, agentes
 5 inmunosupresores, bloqueadores del receptor de los linfocitos T, fármacos anti-inflamatorios, agonistas β 2-adrenérgicos y/o antagonistas de los receptores muscarínicos M3 para 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 la prevención de estados patológicos, enfermedades y trastornos que se saben
 10 que son susceptibles de mejorar por inhibición de PDE4, así como un método para tratar un sujeto afectado de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por 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 principio activo, al menos un derivado de piridazin-3(2H)-ona de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como un vehículo o diluyente. El principio activo puede comprender 0,001% a 99% en peso, preferiblemente 0,01% a 90% en peso, de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y si se ha de realizar una dilución posterior antes de su aplicación.
 15 20 Preferiblemente las composiciones se preparan en una forma adecuada para administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o las sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención son bien conocidos *per se* y los excipientes reales usados dependen entre otras cosas del método destinado para administrar las composiciones.
 25

Las composiciones para administración oral pueden tener la forma de comprimidos, comprimidos de liberación retardada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, soluciones para inhalación, polvo seco para inhalación, o preparaciones líquidas, tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, conteniendo todas el compuesto de la invención; tales preparaciones pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica.
 30

Los diluyentes que pueden emplearse en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el principio activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente entre 2 y 500 mg de principio activo o la cantidad equivalente de una de sus sales.
 35

La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo en asociación 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 en asociación con agua, junto con un agente de suspensión o un agente aromatizante.
 40

Las composiciones para preparaciones inyectables parenterales pueden prepararse a partir de sales solubles, que pueden ser liofilizadas o no y que pueden disolverse en medios acuosos exentos de pirógenos u otros fluidos apropiados para preparación inyectable parenteral.
 45

Las composiciones para administración tópica pueden tener la forma de pomadas, cremas o lociones, conteniendo todas el compuesto de la invención; dichas preparaciones pueden obtenerse por métodos bien conocidos en la técnica.
 50

Las dosis eficaces están normalmente en el intervalo de 10-600 mg de principio activo por día. La dosis diaria puede administrarse en una o más veces, preferiblemente de 1 a 4 veces al día.

Las síntesis de los compuestos de la invención y de los productos intermedios para uso en la misma son ilustradas por los siguientes Ejemplos (que incluyen los Ejemplos de preparación 1 a 50) que en ningún modo limitan el alcance de la invención.
 55

Los espectros de resonancia magnética nuclear con ^1H se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300,

Los espectros de masas (EM) de baja resolución (m/z) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZMD usando ionización por electropulverización (IEP). La abreviatura LRMS empleada en los ejemplos significa Espectro de masas a baja resolución.
 60

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

Las separaciones cromatográficas se obtuvieron usando un sistema Waters 2690 equipado con una columna
 65

5 Simmetry C18 (2,1 x 10 mm, 3,5 mM). La fase móvil era ácido fórmico (0,4 mL), amoniaco (0,1 mL), metanol (500 mL) y acetonitrilo (500 mL) (B) y ácido fórmico (0,46 mL), amoniaco (0,115 mL) y agua (1000 mL) (A): inicialmente de 0% a 95% de B en 20 minutos, y luego 4 minutos con 95% de B. El tiempo de reequilibración entre dos inyecciones fue 5 minutos. El caudal fue 0,4 mL/min. El volumen de inyección fue 5 microlitros. Los cromatogramas con detectores de diodos se realizaron a 210 nM.

Ejemplos de preparación

Preparación 1

10 4-[Etoxi(oxo)acetil]-5-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo

15 A una solución enfriada en hielo de etóxido de sodio (12,92 g, 0,19 mol) en 160 mL de etanol anhidro se añadió gota a gota 2,4-dioxovalerato de etilo (25,0 g, 0,158 mol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de cloro(hidroxiimino)acetato de etilo (28,79 g, 0,190 mol) en 50 mL de etanol anhidro. A continuación se agitó a 0°C durante 30 min y a la temperatura ambiente durante 19 horas. Finalmente se separó el disolvente y el producto en bruto así obtenido se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó y se eliminó el disolvente, obteniéndose el producto deseado (100%) en forma de un aceite anaranjado.

20 δ (CDCl₃): 1,40 (m, 6H), 2,70 (s, 3H), 4,40 (m, 4H).

Preparación 2

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

25 Hidrazina monohidratada (8,7 mL, 180 mmol) se añadió gota a gota a una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 (38,3 g, 150 mmol) en etanol anhidro (75 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 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, obteniéndose el compuesto del epígrafe (19,2 g, rendimiento 57%) en forma de un sólido amarillo.

30 δ (CDCl₃): 1,41 (t, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,50 (q, 2H), 6,30 (s, 1H).

Preparación 3

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

35 A una suspensión del compuesto del epígrafe de la Preparación 2 (10,0 g, 44 mmol) y carbonato de potasio anhidro (30 g, 220 mmol) en dimetilformamida anhidra (50 mL) se añadió bromuro de etilo (19,6 mL, 264 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo así obtenido se puso en suspensión en diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó y concentró, obteniéndose el compuesto del epígrafe (9,72 g, rendimiento 88%) en forma de un sólido amarillo.

40 δ (CDCl₃): 1,42 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 4,48 (q, 2H).

Preparación 4

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

45 Una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 3 (1,0 g, 4 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (200 mg) en etanol (100 mL) se agitó bajo hidrógeno a la temperatura ambiente y a 2,1 kg/cm² durante 6 h. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se separó a presión reducida, obteniéndose el compuesto del epígrafe (950 mg, rendimiento 98%).

50 δ (CDCl₃): 1,38 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 4,42 (q, 2H), 7,50 (s ancho, 2H).

Preparación 5

Ácido 5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico

55 Una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 4 (0,25 g, 0,99 mmol) y ácido bromhídrico al 48% (2 mL) se calentó a 130°C durante 3 h. Muy lentamente, esta mezcla de reacción se neutralizó a la temperatura ambiente con NaOH 8N y finalmente con carbonato de potasio sólido. Una vez se eliminó el disolvente a presión reducida, el residuo se trató con etanol hirviendo y se filtró. Esta fase orgánica se evaporó y se obtuvieron 0,17 g del producto final. Rendimiento = 94%.

60 δ (DMSO-d₆): 1,3 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 4,1 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,7 (s, 2 H), 6,8 (s, 1 H), 13,1 (s, 1 H).

Preparación 6

5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de bencilo

- 5 Una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 5 (1,00 g, 5,46 mmol), bromuro de bencilo (1,94 mL, 16,4 mmol) y carbonato de potasio (0,76 g, 5,46 mmol) en dimetilformamida (25 mL) se calentó a 80°C durante 24 h. Una vez que se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se puso en suspensión en agua y se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La purificación a través de una columna de cromatografía de desarrollo rápido (hexano/acetato de etilo 3:1 a 1:1 como eluyente) proporcionó 0,85 g del compuesto final deseado. Rendimiento = 57%.
- 10 δ (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 4,3 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 5,4 (s, 2 H), 6,9 (s, 1 H), 7,4 (m, 5 H).

Preparación 7

5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo

- 15 Una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 5 (1,00 g, 5,46 mmol), bromuro de etilo (1,51 mL, 16,4 mmol) y carbonato de potasio (0,76 g, 5,46 mmol) en dimetilformamida (30 mL) se calentó a 50°C durante 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se puso en suspensión en agua y se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Después de purificación del residuo a través de una columna de cromatografía de desarrollo rápido, eluyendo con hexano/acetato de etilo 2:1, se aislaron 0,86 g del compuesto final deseado. Rendimiento = 74%.
- 20 δ (CdCl₃): 1,4 (m, 6 H), 4,3 (q, J = 7,4 Hz, 2 H), 4,4 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 5,1 (s, 2 H), 6,9 (s, 1 H).

25 Preparación 8

5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de isopropilo

- 30 El producto final de la Preparación 5 (1,00 g, 5,46 mmol), isopropanol (0,42 mL, 5,46 mmol), DEAD (0,86 mL, 5,46 mmol) y trifetilfosfina (1,43 g, 5,46 mmol) se pusieron en suspensión en tetrahidrofurano (60 mL) y se agitó durante la noche en atmósfera inerte a la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó a través de una columna de cromatografía de desarrollo rápido, eluyendo con hexano/acetato de etilo 2:1. El compuesto final deseado se obtuvo con un rendimiento cuantitativo.
- 35 δ (CDCl₃): 1,4 (m, 9 H), 4,3 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 5,2 (m, 1 H), 6,9 (s, 1 H).

Preparación 9

5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de piridin-2-ilmetilo

- 40 Se obtuvo (29%) como se ha descrito en la Preparación 7, pero utilizando hidrocloreuro de 2-clorometilpiridina en lugar de bromuro de etilo.
- δ (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 4,3 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,1 (s, 2 H), 5,5 (s, 2 H), 7,0 (s, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,4 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,7 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,6 (d, J = 3,0 Hz, 1 H).

45 Preparación 10

5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de tiofen-3-ilmetilo

- 50 Se obtuvo (90%) como se ha descrito en la Preparación 8, pero utilizando 3-hidroximetiltiofeno en lugar de isopropanol.
- δ (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 4,3 (q, J = 7,4 Hz, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 5,4 (s, 2 H), 6,9 (s, 1 H), 7,2 (s, 1 H), 7,3 (s, 1 H), 7,4 (s, 1 H).

Preparación 11

5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metoxibencilo

- 55 Se obtuvo (32%) como se ha descrito en la Preparación 7, pero utilizando cloruro de 3-metoxibencilo en lugar de bromuro de etilo.
- 60 δ (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 3,8 (s, 3 H), 4,3 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 5,4 (s, 2 H), 6,9 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 7,0 (m, 2 H), 7,3 (t, J = 7,8 Hz, 1 H).

Preparación 12

5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-clorobencilo

Se obtuvo (12%) como se ha descrito en la Preparación 7, pero utilizando bromuro de 3-clorobencilo en lugar de bromuro de etilo.

5 δ (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 4,3 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,1 (s, 2 H), 5,3 (s, 2 H), 6,9 (s, 1 H), 7,3 (s, 3 H), 7,4 (s, 1 H).

Preparación 13

10 5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-feniletilo

Se obtuvo (45%) como se ha descrito en la Preparación 7, pero utilizando 2-bromoetilbenceno en lugar de bromuro de etilo.

15 δ (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,7 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 4,3 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 6,1 (q, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 7,4 (m, 5 H).

Preparación 14

20 5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-piridin-4-iletilo

Se obtuvo (78%) como se ha descrito en la Preparación 8, pero utilizando 1-piridin-4-iletanol en lugar de isopropanol.

δ (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,7 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 4,3 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,1 (s, 2 H), 6,1 (q, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 7,3 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,6 (d, J = 5,8 Hz, 2 H).

25 Preparación 15

5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de indan-1-ilo

Se obtuvo (50%) como se ha descrito en la Preparación 8, pero utilizando indan-1-ol en lugar de isopropanol.

30 δ (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,3 (m, 1 H), 2,6 (m, 1 H), 2,9 (m, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 4,3 (q, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 6,4 (dd, J = 7,0, 3,7 Hz, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 7,5 (d, J = 7,4 Hz, 1 H).

Preparación 16

35 Ácido 4-acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico

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

40 δ (CDCl₃): 1,4 (t, 3 H), 2,4 (s ancho, 3 H), 4,2 (q, 2 H).

Preparación 17

45 4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo

A una suspensión del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 (400 mg, 1,78 mmol) y carbonato de potasio anhidro (245 mg, 1,78 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 mL) se añadió 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (366 mg, 3,55 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante ocho horas. El residuo se puso en suspensión en agua y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1:1), obteniéndose el compuesto del epígrafe (310 mg, rendimiento 56 %).

LRMS: m/Z 311 (M+1)⁺.

55 δ (CDCl₃): 1,4 (t, 3 H), 2,4 (s, 3 H), 3,0 (m, 6 H), 4,2 (q, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 7,3 (m, 2 H).

Preparación 18

60 4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-metoxi-1-metil-2-oxoetilo

A una suspensión del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 (300 mg, 1,33 mmol) y carbonato de potasio anhidro (184 mg, 1,33 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 mL) se añadió 2-bromopropionato de metilo (667 mg, 3,99 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante cuatro horas. El residuo se puso en suspensión en agua y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre

Na₂SO₄ anhidro y se evaporó obteniéndose el compuesto del epígrafe (270 mg, rendimiento 65 %).

LRMS: m/Z 312 (M+1)⁺.

δ (CDCl₃): 1,2 (t, 3 H), 1,6 (d, 3 H), 2,4 (s, 3 H), 3,8 (s, 3 H), 4,2 (q, 2 H), 5,3 (m, 1 H), 7,4 (s ancho, 2H).

5 Preparación 19

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

10 Se obtuvo (43%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y bromuro de bencilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 18.

LRMS: m/Z 316 (M+1)⁺.

δ (CDCl₃): 1,4 (t, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (q, 2 H), 5,4 (s, 2 H), 7,5 (m, 7 H).

15 Preparación 20

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

Se obtuvo (50%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y yodometano siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 18.

LRMS: m/Z 240 (M+1)⁺.

20 δ (CDCl₃): 1,4 (t, 3 H), 2,3 (s, 3 H), 4,0 (s, 3 H), 4,2 (q, 2 H), 7,5 (s ancho, 2 H).

Preparación 21

25 4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclopropil-metilo

Se obtuvo (68%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y (bromometil)ciclopropano siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 17.

δ (CDCl₃): 0,4 (m, 2 H), 0,6 (m, 2 H), 1,2 (m, 1 H), 1,4 (t, 3 H), 2,4 (s, 3 H), 4,2 (m, 4 H), 7,5 (s ancho, 2 H).

30 Preparación 22

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

35 Se obtuvo (61,5%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y 1-bromo-3-metilbutano siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 17.

δ (CDCl₃): 0,9 (m, 6 H), 1,4 (t, 3 H), 1,7 (m, 3 H), 2,4 (s, 3 H), 4,2 (q, 2 H), 4,4 (m, 2 H), 7,5 (s ancho, 2 H).

Preparación 23

40 4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-metoxietilo

Se obtuvo (48%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y 1-bromo-2-metoxietano siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 17.

45 δ (CDCl₃): 0,9 (m, 6 H), 1,4 (t, 3 H), 1,7 (m, 3 H), 2,4 (s, 3 H), 4,2 (q, 2 H), 4,4 (m, 2 H), 7,5 (s ancho, 2 H).

Preparación 24

4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-feniletilo

50 Se obtuvo (65,5%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y (2-bromoetil)benceno siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 17.

δ (CDCl₃): 1,4 (t, 3 H), 2,1 (s, 3 H), 3,1 (t, 2 H), 4,2 (q, 2 H), 4,6 (t, 2 H), 7,3 (m, 5 H), 7,5 (s ancho, 2 H).

55 Preparación 25

4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-metil-2-fenil-etilo

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

60 δ (CDCl₃): 1,4 (t, 3 H), 2,05 (s, 3 H), 2,9 (dd, 1 H), 3,1 (dd, 1H), 4,2 (q, 2 H), 5,4 (m, 1 H), 7,2 (m, 5 H), 7,5 (s ancho, 2 H).

Preparación 26

65 4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-feniletilo

Se obtuvo (97,7%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y (1-bromoetil)benceno siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 17.

δ (CDCl₃): 1,4 (t, 3 H), 1,7 (d, 3 H), 2,1 (s, 3 H), 4,2 (q, 2 H), 6,1 (q, 1 H), 7,4 (m, 7 H).

5

Preparación 27

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

10 A una solución de PPh₃ (349 mg, 1,33 mmol), ciclobutanol (0,104 mL, 1,33 mmol), y el compuesto de la Preparación 16 (300 mg, 1,33 mmol) en 10 mL de THF anhidro bajo nitrógeno se añadió DEAD (0,21 mL, 1,33 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. A continuación se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 9:1), obteniéndose el compuesto del epígrafe (248 mg, rendimiento 67 %).

15 LRMS: m/Z 280 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,4 min.

Preparación 28

20 4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclohexilo

Se obtuvo (36%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y ciclohexanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 27.

LRMS: m/Z 308 (M+1)⁺.

25 δ (CDCl₃): 1,2-2,0 (m, 13 H), 2,4 (s, 3 H), 4,2 (q, 2 H), 5,0 (m, 1 H), 7,5 (s ancho, 2H).

Preparación 29

30 4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de *sec.*butilo

Se obtuvo (91%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y *sec.*butanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 27.

LRMS: m/Z 282 (M+1)⁺.

δ (CDCl₃): 1,0 (t, 3 H), 1,4 (m, 6 H), 1,7 (m, 2 H), 2,4 (s, 3 H), 4,2 (q, 2 H), 5,1 (m, 1 H), 7,5 (s ancho, 2H).

35

Preparación 30

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

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

45 δ (DMSO-d₃): 1,30 (t, 3H), 2,90 (s, 3H), 4,15 (q, 2H).

Preparación 31

50 6-Etil-3-metil-7-oxo-6,7-dihidroisoxazolo[3,4-d]piridazina-4-carboxilato de isopropilo

A una solución de PPh₃ (353 mg, 1,34 mmol), propan-2-ol (0,103 mL, 1,34 mmol), y el compuesto de la Preparación 30 (300 mg, 1,34 mmol) en 7 mL de THF anhidro bajo nitrógeno se añadió DEAD (0,211 mL, 1,34 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. A continuación se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 6:4), obteniéndose el compuesto del epígrafe (220 mg, rendimiento 62 %).

55

LRMS: m/Z 266 (M+1)⁺.

δ (CDCl₃): 1,4 (m, 9 H), 3,0 (s, 3 H), 4,3 (q, 2 H), 5,3 (q, 1 H).

60 Preparación 32

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

65 Una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 31 (214 mg, 0,8 mmol) y paladio al 20% sobre carbón (43 mg) en etanol (10 mL) se agitó bajo hidrógeno a la temperatura ambiente y 2 bares durante 5 h. El catalizador se

separó por filtración y el disolvente se separó a presión reducida, obteniéndose el compuesto del epígrafe (214 mg, rendimiento 99%).

LRMS: m/Z 268 (M+1)⁺.

δ (DMSO-D6): 1,1 (m, 9 H), 2,2 (s, 3 H), 3,9 (q, 2 H), 4,9 (m, 1 H), 7,4 (m, 2H).

5

Preparación 33

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

10 El compuesto del epígrafe de la Preparación 30 (300 mg, 1,34 mmol) se disolvió en 30 mL de tolueno anhidro y se calentó a reflujo. A continuación se añadió gota a gota a la mezcla de reflujo en 20 minutos acetal di-*t*-butílico de N,N-dimetilformamida (1,29 mL, 5,38 mmol). La solución se llevó a reflujo durante 40 minutos más, se enfrió y se lavó con agua, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó, obteniéndose un sólido anaranjado (204 mg, rendimiento 54%).

15 LRMS: m/Z 280 (M+1)⁺.

δ (CDCl₃): 1,4 (t, 3 H), 1,3 (m, 9 H), 3,0 (s, 3 H), 4,3 (q, 2 H).

Preparación 34

20 4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de *terc*.butilo

Se obtuvo (65%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 33 y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 32.

LRMS: m/Z 282 (M+1)⁺.

25 δ (CDCl₃): 1,4 (t, 3 H), 1,6 (m, 9 H), 2,4 (s, 3 H), 4,2 (q, 2 H), 7,4 (s ancho, 2H).

Preparación 35

30 5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de benciloxicarbonilmetilo

35 Ácido 5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico (0,6 g, 3,3 mmol, véase la Preparación 5), bromoacetato de bencilo (1,6 ml, 4,8 mmol), y carbonato de potasio (0,5 g, 3,3 mmol) se pusieron en suspensión en dimetilformamida (30 ml) y se calentaron durante la noche a 50°C. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo 3:2, obteniéndose 1,0 g del producto final deseado. Rendimiento = 92%.

δ (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 4,3 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,9 (s, 2 H), 5,1 (s, 2 H), 5,2 (s, 2 H), 7,0 (m, 1 H), 7,4 (s, 5 H).

Preparación 36

40

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

45 Una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 7 (1,9 g, 9,1 mmol), 4-bromoisoquinolina (2,3 g, 10,9 mmol), yoduro de cobre(I) (173 mg, 0,9 mmol), carbonato de potasio (2,6 g, 19,0 mmol) y 1,1'-dimetiletildiamina (194 µl, 1,8 mmol) en dioxano (10 ml) se calentaron a 120°C en un tubo cerrado bajo nitrógeno durante 48 h. Una vez a la temperatura ambiente, se filtraron las sales inorgánicas y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación del residuo a través de una columna de cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con hexano/acetato de etilo 2:1 a 1:2 proporcionó 823 mg del compuesto final deseado. Rendimiento = 27%.

50 δ (CDCl₃): 1,3 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,5 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 4,3 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,4 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 6,9 (s, 1 H), 7,8 (m, 3 H), 7,9 (d, 1 H), 8,1 (d, 1H), 8,6 (s ancho, 1H), 9,2 (s ancho, 1H).

Preparación 37

55

Ácido 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico

60 El compuesto del epígrafe de la Preparación 36 (823 mg, 2,4 mmol) se puso en suspensión en etanol (70 ml) y se añadió NaOH 2N (3,7 ml, 7,3 mmol). Esta mezcla se agitó durante la noche a la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y se volvió a disolver en agua. Esta solución se neutralizó con HCl 2N. Precipitó un sólido, que se filtró, se lavó con agua y se secó a 50°C a presión reducida. Se obtuvieron 637 mg del producto final deseado. Rendimiento = 84%.

δ (CDCl₃): 1,3 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 4,3 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 6,3 (s, 1 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,3 (s, 1H).

Preparación 38

65

5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 4-bromobencilo

5 Una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 5 (0,5 g, 2,73 mmol), bromuro de 4-bromobencilo (819 mg, 3,27 mmol) y carbonato de potasio (377 mg, 2,73 mmol) en dimetilformamida (30 ml) se calentó a 50°C durante 24 h. Una vez que se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó a través de una columna de cromatografía de desarrollo rápido (hexano/acetato de etilo 2:3 como eluyente), obteniéndose 0,82 g del compuesto final deseado. Rendimiento = 86%.

10 δ (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 4,3 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 5,3 (s, 2 H), 6,9 (s, 1 H), 7,3 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,5 (d, J = 8,5 Hz, 2 H).

Preparación 39

5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-clorobencilo

15 Una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 5 (0,5 g, 2,73 mmol), bromuro de 2-clorobencilo (425 μ l, 3,27 mmol) y carbonato de potasio (377 mg, 2,73 mmol) en dimetilformamida (30 ml) se calentó a 50°C durante 24 h. Una vez que se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó a través de una columna de cromatografía de desarrollo rápido (hexano/acetato de etilo 1:1 como eluyente), obteniéndose 0,60 g del compuesto final deseado. Rendimiento = 71%.

20 δ (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 4,3 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 5,5 (s, 2 H), 6,9 (s, 1 H), 7,4 (m, 4 H).

Preparación 40

5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metilbencilo

25 Una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 5 (0,5 g, 2,73 mmol), cloruro de 2-metilbencilo (361 μ l, 2,73 mmol) y carbonato de potasio (377 mg, 2,73 mmol) en dimetilformamida (30 ml) se calentó a 50°C durante 24 h. Una vez que se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó a través de una columna de cromatografía de desarrollo rápido (hexano/acetato de etilo 1:1 como eluyente), obteniéndose 0,12 g del compuesto final deseado. Rendimiento = 16%.

30 δ (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,4 (s, 3 H), 4,3 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 5,3 (s, 2 H), 6,9 (s, 1 H), 7,2 (m, 4 H).

Preparación 41

5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-trifluorometilbencilo

40 Una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 5 (0,5 g, 2,73 mmol), bromuro de 3-trifluorometilbencilo (417 μ l, 2,73 mmol) y carbonato de potasio (377 mg, 2,73 mmol) en dimetilformamida (30 ml) se calentó a 50°C durante 24 h. Una vez que se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó a través de una columna de cromatografía de desarrollo rápido (hexano/acetato de etilo 1:1 como eluyente), obteniéndose 0,74 g del compuesto final deseado. Rendimiento = 79%.

45 δ (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 4,3 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 5,1 (s, 2 H), 5,4 (s, 2 H), 6,9 (s, 1 H), 7,5 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 7,7 (s, 1 H).

Preparación 42

5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-cianobencilo

50 Una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 5 (0,3 g, 1,64 mmol), bromuro de 3-cianobencilo (385 mg, 1,96 mmol) y carbonato de potasio (226 mg, 1,64 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se calentó a 50°C durante 24 h. Una vez que se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó a través de una columna de cromatografía de desarrollo rápido (hexano/acetato de etilo 2:1 a 1:1 como eluyente), obteniéndose 391 mg del compuesto final deseado. Rendimiento = 80%.

55 LRMS: m/Z 299 (M+1)⁺.

Preparación 43

5-Amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 4-metoxibencilo

60 Una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 5 (0,3 g, 1,64 mmol), cloruro de 4-metoxibencilo (666 μ l, 4,91 mmol) y carbonato de potasio (226 mg, 1,64 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se calentó a 50°C durante 24 h. Una vez que se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó a través de una columna de cromatografía de desarrollo rápido (hexano/acetato de etilo 1:1 como eluyente), obteniéndose 180 mg del compuesto final deseado. Rendimiento = 36%.

65

δ (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 3,8 (s, 3 H), 4,3 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 5,3 (s, 2 H), 6,9 (m, 3 H), 7,4 (d, J = 8,5 Hz, 2 H).

Preparación 44

5 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de (S)-2-*terc*.butoxicarbonilamino-4-metilpentanoiloximetilo

10 El compuesto del epígrafe de la Preparación 37 (200 mg, 0,64 mmol), 2-*terc*.butoxicarbonilamino-4-metilpentanoato de clorometilo (540 mg, 1,93 mmol) y carbonato de potasio (89 mg, 0,64 mmol) se puso en suspensión en dimetilformamida (5 ml) y se calentó durante la noche a 50°C. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo 1:1, obteniéndose 319 mg del producto final deseado. Rendimiento = 87%.

15 δ (DMSO-*d*₆): 0,8 (dd, J = 15,3, 6,7 Hz, 6 H), 1,2 (s, 2 H), 1,3 (s, 9 H), 1,4 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,5 (m, 2 H), 3,9 (m, 1 H), 4,3 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 5,8 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 5,9 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 6,2 (s, 1 H), 7,3 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,8 (m, 2 H), 8,3 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (m, 2 H).

Preparación 45

20 4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1,3,3-trimetil-butilo

Se obtuvo (50%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y 4,4-dimetil-2-pentanol siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 27.

LRMS: m/Z 324 (M+1)⁺.

25 δ (CDCl₃): 1,0 (s, 9 H), 1,4 (m, 6 H), 1,5 (m, 1 H), 1,8 (m, 1 H), 2,4 (s, 3 H), 4,2 (q, 2 H), 5,3 (m, 1 H), 7,4 (s ancho, 2H).

Preparación 46

30 4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-clorobencilo

Se obtuvo (47%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y bromuro de 3-clorobencilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 17.

LRMS: m/Z 350 (M+1)⁺.

35 δ (CDCl₃): 1,4 (t, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (q, 2 H), 5,4 (s, 2 H), 7,3 (m, 2 H), 7,5 (s ancho, 2 H).

Preparación 47

40 4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metoxibencilo

Se obtuvo (37%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 16 y cloruro de 3-metoxibencilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 17.

45 δ (CDCl₃): 1,4 (t, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 3,8 (s, 3 H), 4,2 (q, 2 H), 5,4 (s, 2 H), 6,9 (m, 1H), 7,0 (m, 2 H), 7,3 (m, 1H), 7,5 (s ancho, 2 H).

Preparación 48

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

50 Se obtuvo (94%) como se ha descrito en la Preparación 18, pero utilizando 1-bromooctano en lugar de bromuro de etilo.

δ (CDCl₃): 0,9 (m, 3 H), 1,2 (m, 10 H), 1,4 (t, 3 H), 1,8 (m, 2 H), 2,3 (s, 3 H), 4,2 (q, 2 H), 4,4 (t, 2 H), 7,5 (s ancho, 2 H).

55 Preparación 49

4-Acetil-5-amino-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de (4E)-1,5-dimetilhept-4-en-1-ilo

60 Se obtuvo (75%) como se ha descrito en la Preparación 27, pero utilizando 6-metilhept-5-en-2-ol en lugar de isopropanol

δ (CDCl₃): 0,4 (m, 6 H), 0,6 (m, 4 H), 0,7 (m, 3 H), 0,8 (m, 1 H), 2,1 (m, 2 H), 2,4 (s, 3 H), 4,2 (q, 2 H), 5,2 (m, 2 H), 7,5 (s ancho, 2 H).

Preparación 50

65

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

Se obtuvo (42%) como se ha descrito en la Preparación 18, pero utilizando 3-bromoprop-1-eno en lugar de bromuro de etilo.

5 δ (CDCl₃): 1,4 (t, 3 H), 2,4 (s, 3 H), 4,2 (q, 2 H), 4,8 (d, 2 H), 5,38 (d,d, 1 H), 5,42 (d,d, 1 H), 6,0 (m, 1 H), 7,5 (s ancho, 2 H).

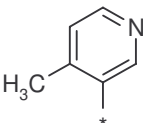
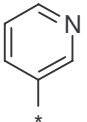
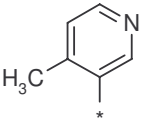
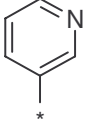
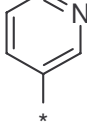
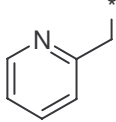
Ejemplos

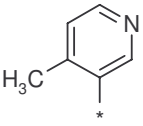
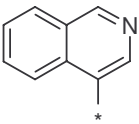
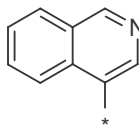
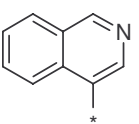
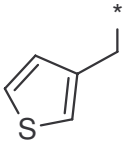
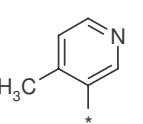
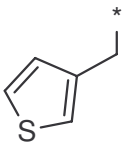
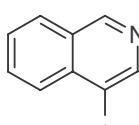
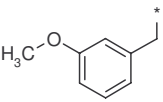
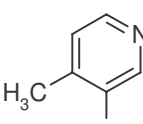
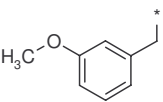
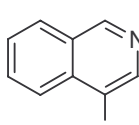
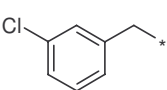
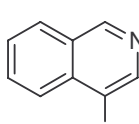
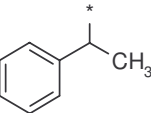
10 En las siguientes tablas se han usado algunos acrónimos con los significados siguientes:

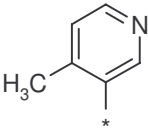
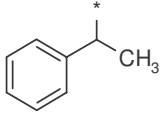
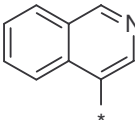
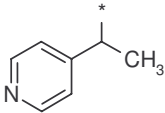
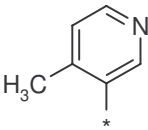
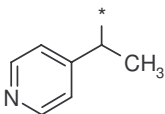
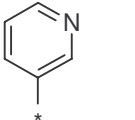
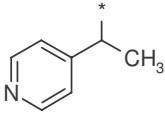
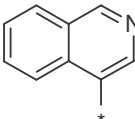
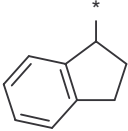
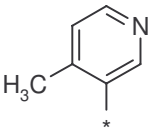
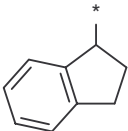
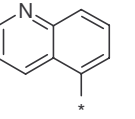
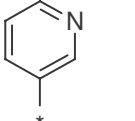
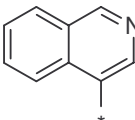
Acrónimo	Significado
Et	Etilo
iPr	Isopropilo
Bn	Bencilo
Ac	Acetilo
Me	Metilo
cHex	Ciclohexilo
t-Bu	terc. Butilo

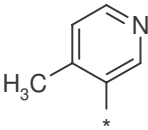
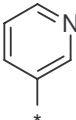
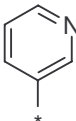
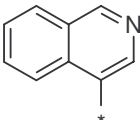
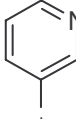
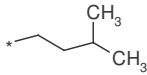
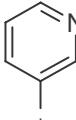
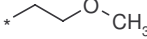
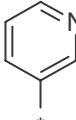
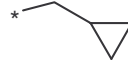
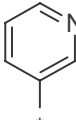
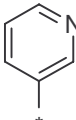
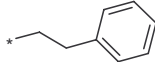
Tabla 2

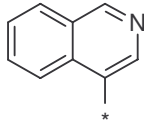
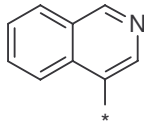
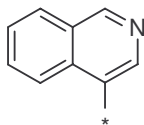
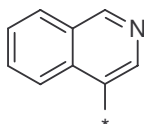

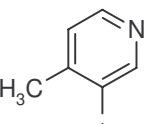
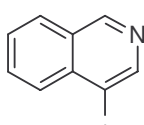
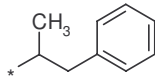
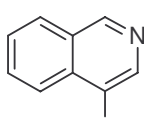
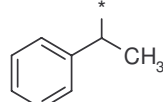
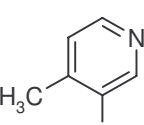
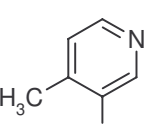
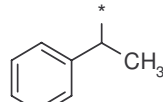
15

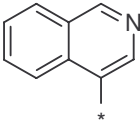
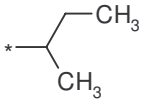
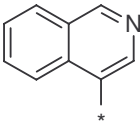
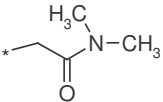
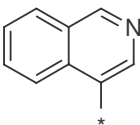
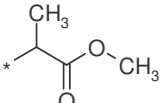
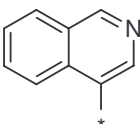
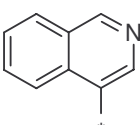
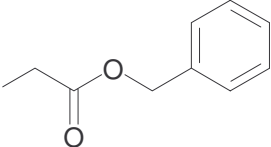
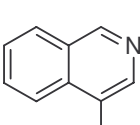
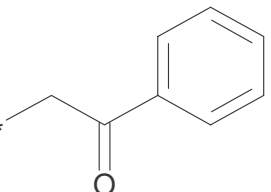
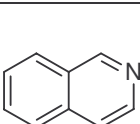
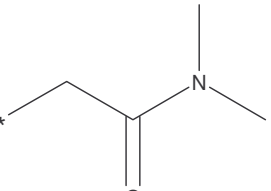
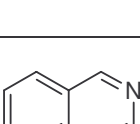
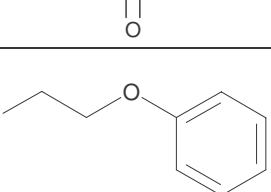
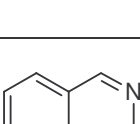
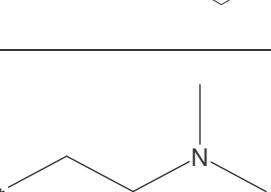
Ejemplo	R1	R2	R3	R4
1	Et		H	Bn
2	Et		H	Et
3	Et		H	Et
4	Et		H	iPr
5	Et		H	

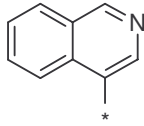
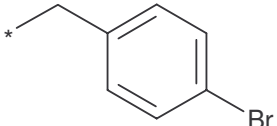
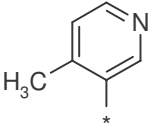
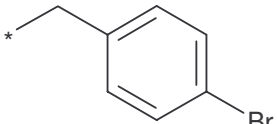
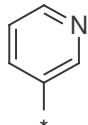
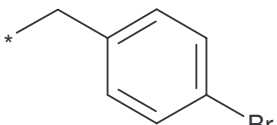
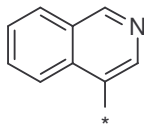
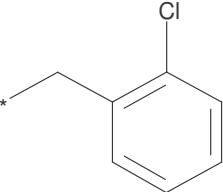
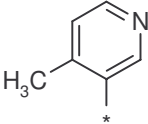
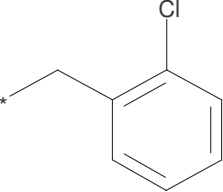
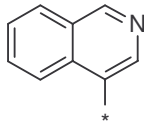
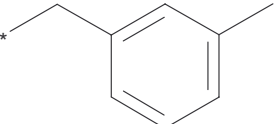
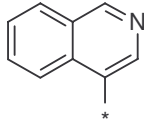
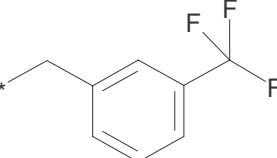
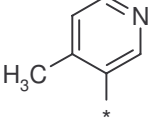
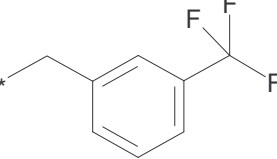
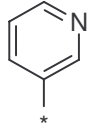
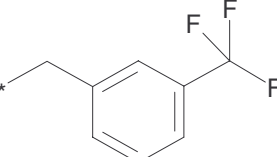
6	Et		H	iPr
7	Et		H	Et
8	Et		H	iPr
9	Et		H	
10	Et		H	
11	Et		H	
12	Et		H	
13	Et		H	
14	Et		H	

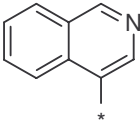
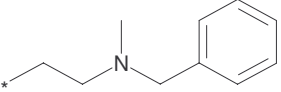
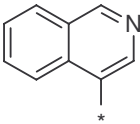
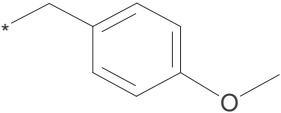
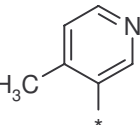
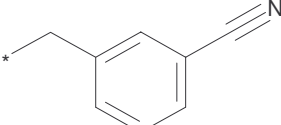
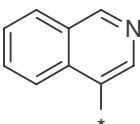
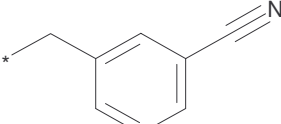
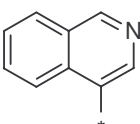
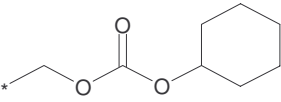
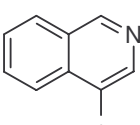
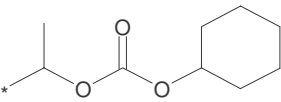
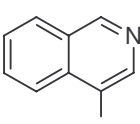
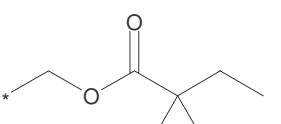
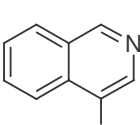
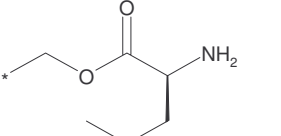
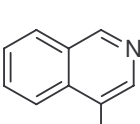
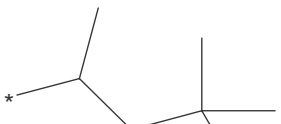
15	Et		H	
16	Et		H	
17	Et		H	
18	Et		H	
19	Et		H	
20	Et		H	
21	Et		Ac	Et
22	Et		Ac	Et
23	Et		Ac	Et

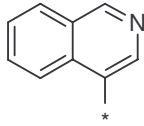
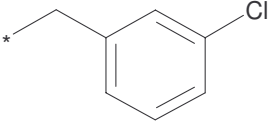
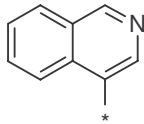
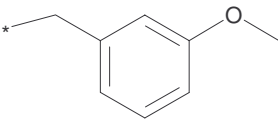
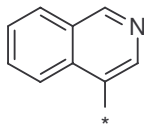

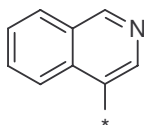
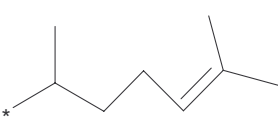
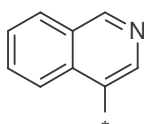
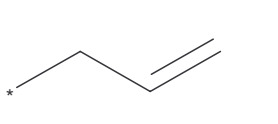
24	Et		Ac	Et
25	Et		Ac	iPr
26	Et		Ac	Bn
27	Et		Ac	iPr
28	Et		Ac	
29	Et		Ac	
30	Et		Ac	
31	Et		Ac	Me
32	Et		Ac	

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

42	Et		Ac	
43	Et		Ac	
44	Et		Ac	
45	Et		H	Bn
46	Et		H	
47	Et		H	
48	Et		H	
49	Et		H	
50	Et		H	

51	Et		H	
52	Et		H	
53	Et		H	
54	Et		H	
55	Et		H	
56	Et		H	
57	Et		H	
58	Et		H	
59	Et		H	

60	Et		H	
61	Et		H	
62	Et		H	
63	Et		H	
64	Et		H	
65	Et		H	
66	Et		H	
67	Et		H	
68	Et		Ac	

69	Et		Ac	
70	Et		Ac	
71	Et		Ac	
72	Et		Ac	
73	Et		Ac	

Ejemplos

Ejemplo 1

5

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

Una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 6 (0,30 g, 1,10 mmol), 3-bromo-4-metilpiridina (0,15 mL, 1,32 mmol), yoduro de cobre(I) (21 mg, 0,11 mmol), carbonato de potasio (0,32 g, 2,31 mmol) y 1,1'-dimetiletilendiamina (0,023 mL, 0,22 mmol) en dioxano (2 mL) se calentó a 120°C en un tubo cerrado bajo nitrógeno durante 48 h. Una vez a la temperatura ambiente, se filtraron las sales inorgánicas y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación del residuo a través de una columna de cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con hexano/acetato de etilo 2:1 a 1:1 proporcionó 80 mg del compuesto final deseado. Rendimiento = 20%.

10

δ (CDCl₃): 1,5 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,3 (s, 3 H), 4,4 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 5,4 (s, 2 H), 6,8 (s, 1 H), 7,2 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,4 (m, 6 H), 8,4 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H).
p.f. 137,4 - 138,1°C.

15

Ejemplo 2

20

1-Etil-5-(piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 7 (0,21 g, 0,99 mmol), 3-bromopiridina (0,12 mL, 1,19 mmol), yoduro de cobre(I) (19 mg, 0,10 mmol), carbonato de potasio (0,29 g, 2,09 mmol) y 1,1'-dimetiletilendiamina (0,021 mL, 0,20 mmol) en dioxano (2 mL) se calentó a 120°C en un tubo cerrado bajo nitrógeno durante 48 h. Una vez a la temperatura ambiente, se filtraron las sales inorgánicas y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación del residuo a través de una columna de cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con hexano/acetato de etilo 2:1 a 1:1 proporcionó 97 mg del compuesto final deseado. Rendimiento = 34%.

25

δ (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,5 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 4,4 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,4 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,3 (s, 1 H), 7,4 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 8,5 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 8,6 (d, J = 2,5 Hz, 1 H).
p.f. 166,1 - 166,9°C.

30

Ejemplo 3

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

5 Se obtuvo en forma de un sólido (37%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 7 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

10 δ (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,5 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,3 (s, 3 H), 4,4 (m, 4 H), 6,9 (s, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 8,4 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,6 (s, 1 H).
p.f. 186,6 - 187,3°C.

Ejemplo 4

1-Etil-5-(piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de isopropilo

15 Se obtuvo en forma de un sólido (23%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 8 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2.

20 δ (CDCl₃): 1,4 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,5 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 4,4 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 5,2 (m, 1 H), 7,3 (s, 1 H), 7,4 (dd, J = 8,3, 4,6 Hz, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 8,4 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,6 (d, J = 2,5 Hz, 1 H).
p.f. 131,8 - 133,1°C.

Ejemplo 6

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

25 Se obtuvo en forma de un sólido (21%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 8 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

30 δ (DMSO-d₆): 1,2 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,3 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 5,0 (m, 1 H), 6,3 (s, 1 H), 7,4 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,4 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 8,8 (s, 1 H).
p.f. 179,9 - 181,3°C.

Ejemplo 5

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

35 Se obtuvo en forma de un sólido (16%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 9 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2.

40 δ (CDCl₃): 1,5 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 4,4 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 5,5 (s, 2 H), 7,2 (m, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,4 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 7,7 (m, 1 H), 8,4 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,6 (m, 2 H).
p.f. 146,3 - 147,5°C.

Ejemplo 8

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

45 Una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 8 (0,40 g, 1,78 mmol), 4-bromoisoquinolina (0,44 g, 2,13 mmol), yoduro de cobre(I) (34 mg, 0,18 mmol), carbonato de potasio (0,52 g, 3,73 mmol) y 1,1'-dimetiletildiamina (0,038 mL, 0,36 mmol) en dioxano (2 mL) se calentó a 120°C en un tubo cerrado bajo nitrógeno durante 48 h. Una vez a la temperatura ambiente, se filtraron las sales inorgánicas y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación del residuo a través de una columna de cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con hexano/acetato de etilo 2:1 a 1:1 proporcionó 99 mg del compuesto final deseado. Rendimiento = 28%.

50 δ (DMSO-d₆): 1,2 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 4,3 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 5,0 (m, 1 H), 6,3 (s, 1 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H).
p.f. 191,6 - 193,0°C.

Ejemplo 7

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

60 Se obtuvo en forma de un sólido (48%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 7 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.

δ (CDCl₃): 1,3 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,5 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 4,4 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,4 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 6,9 (s, 1 H), 7,7 (m, 2 H), 7,8 (m, 1 H), 7,9 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,1 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,7 (s, 1 H), 9,2 (s, 1 H).
p.f. 193,7 - 194,2°C.

Ejemplo 9

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

Se obtuvo en forma de un sólido (16%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 10 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.

10 δ (DMSO-d6): 1,4 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 4,2 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 5,2 (s, 2 H), 6,3 (s, 1 H), 7,0 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,5 (dd, J = 5,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H).
p.f. 154,3 - 154,9°C.

Ejemplo 10

15 1-Etil-5-(4-metilpiridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de tiofen-3-ilmetilo

Se obtuvo en forma de un sólido (9%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 10 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

20 δ (DMSO-d6): 1,3 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 5,3 (s, 2 H), 6,3 (s, 1 H), 7,1 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,4 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 8,4 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 8,9 (s, 1 H).
p.f. 141,7 - 142,9°C.

Ejemplo 11

25 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metoxibencilo

Se obtuvo en forma de un sólido (26%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 11 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.

30 δ (DMSO-d6): 1,4 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,7 (s, 3 H), 4,3 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 5,2 (s, 2 H), 6,3 (s, 1 H), 6,9 (m, 3 H), 7,2 (dd, J = 8,9, 7,7 Hz, 1 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (m, 2 H).
p.f. 153,2 - 154,3°C.

Ejemplo 12

35 1-Etil-5-(4-metilpiridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metoxibencilo

Se obtuvo en forma de un sólido (25%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 11 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

40 δ (DMSO-d6): 1,3 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 3,7 (s, 3 H), 4,2 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 5,2 (s, 2 H), 6,3 (s, 1 H), 6,9 (m, 3 H), 7,3 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,4 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 8,4 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 8,9 (s, 1 H).
p.f. 118,5 - 119,4°C.

Ejemplo 13

45 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-clorobencilo

Se obtuvo en forma de un sólido (18%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 12 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.

50 δ (DMSO-d6): 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 4,3 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 5,2 (s, 2 H), 6,3 (s, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,4 (m, 3 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (s, 2 H).
p.f. 147,6-148,4°C.

Ejemplo 14

55 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-feniletilo

Se obtuvo en forma de un sólido (37%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 13 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.

60 δ (DMSO-d6): 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,5 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 4,3 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 5,9 (q, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,3 (s, 1 H), 7,3 (m, 5 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H), 9,3 (s, 1 H).
p.f. 166,7 - 167,6°C.

Ejemplo 15

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

5 Se obtuvo en forma de un sólido (37%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 13 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

δ (DMSO-d6): 1,3 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,5 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 6,0 (q, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,3 (s, 1 H), 7,3 (m, 6 H), 8,4 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 8,9 (s, 1 H).
p.f. 170,3 - 171,3°C.

10 Ejemplo 16

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

Se obtuvo en forma de un sólido (32%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 14 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.

15 δ (DMSO-d6): 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,5 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 4,3 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 5,9 (q, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,3 (s, 1 H), 7,2 (m, 2 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,5 (m, 3 H), 9,3 (m, 2 H).
p.f. 186,9 - 187,7°C.

20 Ejemplo 17

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

Se obtuvo en forma de un sólido (26%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 14 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

25 δ (DMSO-d6): 1,4 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,5 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 5,9 (q, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,3 (s, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,4 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,4 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 8,6 (m, 2 H), 8,9 (s, 1 H).
p.f. 167,6 - 168,8°C.

30

Ejemplo 18

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

35 Se obtuvo en forma de un sólido (27%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 14 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2.

40 δ (DMSO-d6): 1,4 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,6 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 4,2 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 6,0 (q, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,1 (s, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,5 (dd, J = 8,4, 4,5 Hz, 1 H), 7,8 (m, 1 H), 8,4 (dd, J = 4,7, 1,2 Hz, 1 H), 8,6 (m, 2 H), 8,6 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 9,2 (s, 1 H).
p.f. 98,8 - 99,9°C.

Ejemplo 20

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

45

Se obtuvo en forma de un sólido (7%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 15 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

50 δ (DMSO-d6): 1,3 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,0 (m, 1 H), 2,9 (m, 2 H), 4,2 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,2 (m, 1 H), 6,3 (s, 1 H), 7,2 (m, 4 H), 7,8 (m, 3 H), 8,2 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (m, 2 H).
p.f. 174,9 - 176,2°C.

Ejemplo 19

55 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de indan-1-ilo

Se obtuvo en forma de un sólido (18%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 15 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7.

60 δ (DMSO-d6): 1,3 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,0 (m, 1 H), 2,2 (s, 3 H), 2,9 (m, 1 H), 3,0 (m, 1 H), 4,2 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 6,3 (dd, J = 7,0, 4,1 Hz, 1 H), 6,3 (s, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,3 (m, 4 H), 8,4 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 8,8 (s, 1 H).
p.f. 180,2 - 182,1°C.

Ejemplo 21

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

- 5 Una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 4 (500 mg, 1,97 mmol), ácido 5-quinolinborónico (560 mg, 4,0 mmol), acetato cúprico anhidro (683 mg, 3,95 mmol), trietilamina (0,40 g, 3,95 mmol) y tamices moleculares activados (1,46 g, 4 Å) en diclorometano anhidro (25 mL) se agitó con exposición al aire a la temperatura ambiente durante 48 h. Se filtró la mezcla de reacción y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (rendimiento 53%).
- 10 LRMS: m/Z 381 (M+1)⁺.
 δ (DMSO-d₆): 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,5 (s, 3 H), 4,2 (m, 4 H), 7,3 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,6 (dd, J = 8,4, 4,1 Hz, 1 H), 7,6 (dd, 1 H), 7,9 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,4 (d, 1 H), 8,9 (d, 1 H), 9,3 (s, 1 H).

Ejemplo 22

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

Se obtuvo en forma de un sólido (12,5%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 4 y la 3-bromopiridina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2.

- 20 LRMS: m/Z 331 (M+1)⁺.
 δ (DMSO-d₆): 1,2 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,3 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,9 (s, 3 H), 4,2 (m, 4 H), 7,3 (m, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 8,3 (m, 1 H), 8,3 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 9,1 (s, 1 H).

Ejemplo 23

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

Se obtuvo en forma de un sólido (11%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 4 y la 4-bromoisoquinolina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7.

- 30 LRMS: m/Z 381 (M+1)⁺.
 δ (DMSO-d₆): 1,2 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,4 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,6 (s, 3 H), 4,2 (m, 4 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 8,0 (d, 1 H), 8,2 (d, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (m, 1 H).

Ejemplo 24

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

Se obtuvo en forma de un sólido (6%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 4 y la 3-bromo-4-metilpiridina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. El producto se purificó por HPLC/MS preparativa.

- 40 LRMS: m/Z 345 (M+1)⁺.
 δ (DMSO-d₆): 1,2 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,3 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,7 (s, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (m, 5 H), 7,3 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 8,3 (d, J = 4,7 Hz, 1 H).

Ejemplo 25

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

Se obtuvo en forma de un sólido (14,5%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 32 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

- 50 LRMS: m/Z 345 (M+1)⁺.
 δ (DMSO-d₆): 1,2 (m, 6 H) 1,25 (t, 3 H) 1,9 (s, 3 H) 4,2 (q, 2 H) 5,0 (m, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,4 (m, 1 H) 8,3 (s ancho, 2 H) 9,2 (s, 1 H).

Ejemplo 26

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

Se obtuvo en forma de un sólido (20%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 19 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

- 60 LRMS: m/Z 393 (M+1)⁺.
 δ (DMSO-d₆): 1,3 (t, J = 7,0 Hz, 3 H) 1,9 (s, 3 H) 4,1 (q, J = 7,0 Hz, 2 H) 5,2 (m, 2 H) 7,3 (m, 7 H) 8,3 (d, J = 3,1 Hz, 1 H) 8,3 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 9,1 (m, 1 H).

Ejemplo 27

65

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

Se obtuvo en forma de un sólido (5%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 32 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

- 5 LRMS: m/Z 395 (M+1)⁺.
Tiempo de retención: 13 min.

Ejemplo 28

10 4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metilbutilo

Se obtuvo en forma de un sólido (23,5%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 22 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

- 15 LRMS: m/Z 373 (M+1)⁺.
δ (DMSO-d6): 0,9 (s, 3 H), 0,9 (s, 3 H), 1,3 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,5 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,7 (m, 1 H), 1,9 (s, 3 H), 4,15 (q, 2H), 4,2 (t, 2H), 7,3 (m, 1 H), 7,4 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,3 (s ancho, 1 H), 9,1 (s, 1 H).

Ejemplo 29

20 4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-metoxietilo

Se obtuvo en forma de un sólido (20%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 23 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

- 25 LRMS: m/Z 361 (M+1)⁺.
δ (DMSO-d6): 1,3 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,9 (s, 3 H), 3,3 (s, 3 H), 3,5 (m, 2 H), 4,2 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,3 (m, 2 H), 7,3 (m, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 8,3 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 8,3 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 9,1 (s, 1 H).

Ejemplo 30

30 4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclopropilmetilo

Se obtuvo en forma de un sólido (24%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 21 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

- 35 LRMS: m/Z 357 (M+1)⁺.
δ (DMSO-d6): 0,3 (m, 2 H), 0,5 (m, 2 H), 1,1 (m, 1 H), 1,3 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,9 (s, 3 H), 4,0 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,2 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 7,3 (m, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 8,3 (m, 2 H), 9,1 (s, 1 H).

Ejemplo 31

40 4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo

Se obtuvo en forma de un sólido (16%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 20 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

- 45 LRMS: m/Z 317 (M+1)⁺.
δ (DMSO-d6): 1,3 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,9 (s, 3 H), 3,7 (s, 3 H), 4,1 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,3 (dd, J = 8,2, 4,7 Hz, 1 H), 7,4 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 8,3 (m, 2 H), 9,1 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 32

50 4-Acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-feniletilo

Se obtuvo en forma de un sólido (22%) a partir de compuesto del epígrafe de la Preparación 24 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

- 55 LRMS: m/Z 407 (M+1)⁺.
δ (DMSO-d6): 1,3 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,9 (s, 3 H), 2,9 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,2 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,4 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,3 (m, 6 H), 7,4 (m, 1 H), 8,3 (m, J = 9,5 Hz, 2 H), 9,1 (s, 1 H).

Ejemplo 33

60 4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de bencilo

Se obtuvo en forma de un sólido (33%) a partir de compuesto del epígrafe de la Preparación 19 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

- 65 LRMS: m/Z 443 (M+1)⁺.
δ (DMSO-d6): 1,4 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,5 (s, 3 H), 4,2 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 5,2 (m, 2 H), 7,3 (m, 5 H), 7,8 (m, 2

H), 8,0 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,2 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,3 (m, 1 H), 9,2 (m, 2 H).

Ejemplo 34

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

Se obtuvo en forma de un sólido (11%) a partir de compuesto del epígrafe de la Preparación 28 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

LRMS: m/Z 435 (M+1)⁺.

10 δ (DMSO-d6): 1,4 (m, 13 H), 1,6 (s, 3 H), 4,2 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,7 (m, 1 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 8,0 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,2 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (m, 2 H).

Ejemplo 35

15 4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de *terc*.butilo

Se obtuvo en forma de un sólido (16%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 34 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

LRMS: m/Z 409 (M+1)⁺.

20 δ (DMSO-d6): 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,4 (s, 9 H), 1,6 (s, 3 H), 4,2 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 8,0 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,2 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (m, 2 H).

Ejemplo 36

25 4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclobutilo

Se obtuvo en forma de un sólido (5%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 27 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

LRMS: m/Z 407 (M+1)⁺.

30 Tiempo de retención: 14 min.

Ejemplo 37

35 4-Acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclohexilo

Se obtuvo en forma de un sólido (18%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 28 y 3-bromo-4-metilpiridina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

LRMS: m/Z 399 (M+1)⁺.

40 δ (DMSO-d6): 1,2 (s, 2 H), 1,3 (m, 5 H), 1,4 (m, 2 H), 1,7 (m, 2 H), 1,7 (s, 3 H), 1,8 (m, 2 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,8 (q, 1 H), 7,3 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 8,3 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,8 (s, 1 H).

Ejemplo 38

45 4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-metil-2-feniletilo

Se obtuvo en forma de un sólido (23%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 25 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

LRMS: m/Z 471 (M+1)⁺.

50 δ (DMSO-d6): 1,2 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,4 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,5 (s, 3 H), 2,9 (m, 2 H), 4,2 (m, 2 H), 5,1 (m, 1 H), 7,2 (m, 5 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 7,9 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,2 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (s, 2 H).

Ejemplo 39

55 4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-feniletilo

Se obtuvo en forma de un sólido (17%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 26 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

LRMS: m/Z 457 (M+1)⁺.

60 δ (DMSO-d6): 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,5 (m, 6 H), 4,2 (m, 2 H), 5,9 (q, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,3 (m, 5 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 8,0 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,2 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (m, 2 H).

Ejemplo 40

65 4-Acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de *terc*.butilo

Se obtuvo en forma de un sólido (21%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 34 y 3-bromo-4-metilpiridina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

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

- 5 δ (DMSO-d6): 1,3 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,4 (s, 9 H), 1,7 (s, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 7,2 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 8,3 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,8 (s, 1 H).

Ejemplo 41

- 10 4-Acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-feniletilo

Se obtuvo en forma de un sólido (9,6%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 26 y 3-bromo-4-metilpiridina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

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

- 15 δ (DMSO-d6): 1,3 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,5 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,7 (s, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (m, 2 H), 5,9 (q, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,2 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,3 (m, 5 H), 8,2 (m, 1 H), 8,3 (m, J = 3,9 Hz, 1 H), 8,8 (s, 1 H).

Ejemplo 42

- 20 4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de *sec.*butilo

Se obtuvo en forma de un sólido (2%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 29 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21. El producto se purificó por HPLC/MS preparativa.

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

- 25 Tiempo de retención: 15 min.

Ejemplo 43

- 30 4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo
Se obtuvo en forma de un sólido (1,5%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 17 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21. El producto se purificó por HPLC/MS preparativa.

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

Tiempo de retención: 10 min.

- 35 Ejemplo 44

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

- 40 Se obtuvo en forma de un sólido (19%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 18 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

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

- 45 δ (DMSO-d6): 1,4 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,4 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,6 (s, 3 H), 3,6 (s, 3 H), 4,2 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 5,1 (q, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 7,9 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,2 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (m, 2 H).

Ejemplo 45

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de bencilo

- 50 Una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 35 (330 mg, 1,0 mmol), 4-bromoisoquinolina (249 mg, 1,2 mmol), yoduro de cobre(I) (19 mg, 0,10 mmol), carbonato de potasio (0,29 g, 2,1 mmol) y 1,1'-dimetiletildiamina (21 μ l, 0,20 mmol) en dioxano (2 ml) se calentó a 125°C en tubo cerrado bajo nitrógeno durante 48 h. Una vez a la temperatura ambiente, se filtraron las sales inorgánicas y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación del residuo a través de una columna de cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con hexano/acetato de etilo 4:1 a 1:1 proporcionó 95 mg del compuesto final deseado. Rendimiento = 24%.

- 55 δ (DMSO-d6): 1,4 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 4,2 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,2 (s, 2 H), 6,3 (s, 1 H), 7,3 (m, 5 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (m, J = 3,3 Hz, 2 H).

Ejemplo 46

- 60 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de benciloxicarbonilmetilo

- 65 El compuesto del epígrafe de la Preparación 37 (80 mg, 0,26 mmol), bromoacetato de bencilo (123 μ l, 0,77 mmol) y carbonato de potasio (36 mg, 0,26 mmol) se pusieron en suspensión en dimetilformamida (4 ml) y se calentaron durante la noche a 50°C. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se hizo pasar a través de una

columna de gel de sílice, eluyendo con hexano/ acetato de etilo 1:1 a 2:3, obteniéndose 34 mg del producto final deseado. Rendimiento = 29%.

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

5

Ejemplo 47

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-oxo-2-fenil-etilo

10 Se obtuvo en forma de un sólido (71%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 37 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 46.

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

15 Ejemplo 48

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de dimetilcarbamoilmetilo

20 Se obtuvo en forma de un sólido (30%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 37 y el cloruro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 46.

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

25 Ejemplo 49

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-fenoxietilo

30 Se obtuvo en forma de un sólido (49%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 37 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 46.

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

35 Ejemplo 50

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-dimetilaminoetilo

40 El producto final de la Preparación 37 (80 mg, 0,26 mmol), dimetilaminoetanol (26 μ l, 0,26 mmol), DEAD (40 μ l, 0,26 mmol) y trifenilfosfina (68 mg, 0,26 mmol) se pusieron en suspensión en tetrahidrofurano (4 ml) se agitó durante la noche bajo atmósfera inerte a la temperatura ambiente. Se añadió un equivalente más de dimetilaminoetanol, trifenilfosfina y DEAD y la mezcla de reacción se agitó durante otras 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó a través de una columna de cromatografía de desarrollo rápido, eluyendo en primer lugar con acetato de etilo y luego con AcOEt/MeOH 7:3, se obtuvieron 74 mg del compuesto final deseado. Rendimiento = 76%.

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

Ejemplo 51

50 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 4-bromobencilo

Se obtuvo en forma de un sólido (10%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 38 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.

55 δ (DMSO- d_6): 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 4,2 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 5,2 (s, 2 H), 6,3 (s, 1 H), 7,3 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,5 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (s, 2 H).

Ejemplo 52

60 1-Etil-5-(4-metil-piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 4-bromobencilo

Se obtuvo en forma de un sólido (5%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 38 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

δ (DMSO- d_6): 1,3 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 6,3 (s, 2 H), 7,4 (m, 3 H), 7,6 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 8,4 (m, 3 H), 8,9 (s, 1 H).

65

Ejemplo 53

1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 4-bromobencilo

- 5 Se obtuvo en forma de un sólido (7%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 38 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2.

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

10 Ejemplo 54

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-clorobencilo

- 15 Se obtuvo en forma de un sólido (16%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 39 y el correspondiente bromuro siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.

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

20 Ejemplo 55

1-Etil-5-(4-metil-piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-clorobencilo

- 25 Se obtuvo en forma de un sólido (22%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 39 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

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

Ejemplo 56

- 30 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metilbencilo

Se obtuvo en forma de un sólido (37%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 40 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.

- 35 δ (DMSO- d_6): 1,3 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,3 (s, 3 H), 4,2 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 5,1 (s, 2 H), 6,3 (s, 1 H), 7,1 (m, 3 H), 7,2 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,8 (m, 3 H), 8,2 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (d, J = 6,3 Hz, 2 H).

Ejemplo 57

- 40 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-trifluorometilbencilo

Se obtuvo en forma de un sólido (21%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 41 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.

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

Ejemplo 58

1-Etil-5-(4-metil-piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-trifluorometilbencilo

- 50 Se obtuvo en forma de un sólido (25%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 41 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

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

55 Ejemplo 59

1-Etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-trifluorometilbencilo

- 60 Se obtuvo en forma de un sólido (25%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 41 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2.

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

65 Ejemplo 60

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-(bencilmetilamino)-etilo

5 El compuesto del epígrafe de la Preparación 37 (100 mg, 0,32 mmol), bencil-(2-cloroetil)-metilamina (212 mg, 0,97 mmol) y carbonato de potasio (178 mg, 1,29 mmol) se pusieron en suspensión en dimetilformamida (5 ml) y se calentaron durante la noche a 50°C. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice, eluyendo en primer lugar con hexano/acetato de etilo 1:1 a 1:2 y finalmente con acetato de etilo, obteniéndose 38 mg del producto final deseado. Rendimiento = 26%.

LRMS: m/Z 458 (M+1)⁺.

10 Ejemplo 61

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

15 Se obtuvo en forma de un sólido (33%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 43 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.

δ (DMSO-d₆): 1,3 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,7 (t, 3 H), 4,2 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,1 (s, 2 H), 6,3 (s, 1 H), 6,9 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,2 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (d, J = 10,4 Hz, 2 H).

20 Ejemplo 62

1-Etil-5-(4-metil-piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-cianobencilo

25 Se obtuvo en forma de un sólido (23%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 42 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

δ (DMSO-d₆): 1,3 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,2 (s, 3 H), 4,2 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 5,3 (s, 2 H), 6,3 (s, 1 H), 7,4 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,6 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,7 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,8 (m, 2 H), 8,4 (m, 2 H), 8,9 (s, 1 H).

30 Ejemplo 63

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-cianobencilo

35 Se obtuvo en forma de un sólido (25%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 42 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.

δ (DMSO-d₆): 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 4,3 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 5,3 (s, 2 H), 6,3 (s, 1 H), 7,6 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 7,8 (m, 5 H), 8,2 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (m, 2 H).

40 Ejemplo 64

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclohexiloxicarboniloximetilo

45 Se obtuvo en forma de un sólido (61%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 37 y carbonato de clorometilciclohexilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 60.

δ (DMSO-d₆): 1,3 (m, 9 H), 1,6 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 2 H), 1,8 (dd, J = 11,0, 4,4 Hz, 2 H), 4,3 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,5 (m, 1 H), 5,8 (s, 2 H), 6,2 (s, 1 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (m, 2 H).

Ejemplo 65

50 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-ciclohexiloxicarboniloxietilo

Se obtuvo en forma de un sólido (90%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 37 y carbonato de 1-cloroetilciclohexilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 60.

55 δ (DMSO-d₆): 1,3 (m, 6 H), 1,4 (d, J = 5,5 Hz, 3 H), 1,6 (d, J = 5,9 Hz, 4 H), 1,7 (m, 4 H), 4,3 (m, 2 H), 4,5 (m, 1 H), 6,2 (s, 1 H), 6,7 (q, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,8 (m, 2 H), 8,3 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,5 (m, 1 H), 9,3 (m, 2 H).

Ejemplo 66

60 1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2,2-dimetilbutiriloximetilo

Se obtuvo en forma de un sólido (89%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 37 y 2,2-dimetilbutirato de clorometilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 60.

65 δ (DMSO-d₆): 0,6 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,0 (m, 6 H), 1,4 (m, 5 H), 4,3 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 5,8 (s, 2 H), 6,2 (s, 1 H), 7,8 (m, 3 H), 8,3 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,3 (m, 2 H).

Ejemplo 67

1-Etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de (S)-2-amino-4-metilpentanoiloximetilo

5 El compuesto del epígrafe de la Preparación 44 (0,2 g, 0,36 mmol) se disolvió en dioxano saturado con ácido clorhídrico (5 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante 90 min. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió éter etílico y se evaporó a presión reducida, repitiendo esta operación tres veces más. El residuo se puso en suspensión de nuevo en éter etílico y se dejó a la temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se filtró y lavó dos veces con acetato de etilo. Una vez secado, se obtuvieron 170 mg del producto final deseado en forma de dihidrocloruro. Rendimiento = 89%.

10 δ (DMSO- d_6): 0,8 (d, J = 6,7 Hz, 6 H), 1,4 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,6 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,7 (dd, J = 13,3, 6,7 Hz, 1 H), 4,0 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,3 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 5,9 (m, 2 H), 6,4 (s, 1 H), 7,9 (m, 1 H), 8,0 (d, J = 3,9 Hz, 2 H), 8,4 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 8,6 (s, 1 H), 9,5 (m, 2 H).

Ejemplo 68

15 4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1,3,3-trimetilbutilo

Se obtuvo en forma de un sólido (23%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 48 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

LRMS: m/Z 451 (M+1)⁺.

20 δ (DMSO- d_6): 0,9 (m, 9 H), 1,16 (m, 3 H), 1,34 (m, 3 H), 1,4 (m, 1 H), 1,6 (s, 3 H), 1,62 (m, 1 H), 4,2 (q, 2 H), 5,0 (m, 1 H), 7,7 (m, 1 H), 7,8 (m, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 8,1 (d, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (d, 2 H).

Ejemplo 69

25 4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-clorobencilo

Se obtuvo en forma de un sólido (27%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 46 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

LRMS: m/Z 477 (M+1)⁺.

30 δ (DMSO- d_6): 1,3 (t, 3 H), 1,5 (s, 3 H), 4,1 (q, 2 H), 5,2 (s, 2 H), 7,3 (m, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,5 (s, 1 H), 7,7-7,8 (m, 2 H), 7,9 (d, 1 H), 8,2 (d, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (m, 2 H).

Ejemplo 70

35 4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metoxibencilo

Se obtuvo en forma de un sólido (30%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 47 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

LRMS: m/Z 473 (M+1)⁺.

40 δ (DMSO- d_6): 1,3 (t, 3 H), 1,5 (s, 3 H), 4,2 (q, 2 H), 5,2 (s, 2 H), 6,9 (m, 3 H), 7,3 (m, 1 H), 7,7-7,8 (m, 2 H), 7,9 (d, 1 H), 8,2 (d, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (m, 2 H).

Ejemplo 71

45 4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de octilo

Se obtuvo en forma de un sólido (12,5 %) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 48 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

LRMS: m/Z 465 (M+1)⁺.

50 δ (DMSO- d_6): 0,8 (t, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,2 (m, 10 H), 1,4 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,6 (m, 5 H), 4,1 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,2 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 8,0 (d, 1 H), 8,2 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (s, 2 H).

Ejemplo 72

55 4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de (4E)-1,5-dimetilhept-4-en-1-ilo

Se obtuvo en forma de un sólido (1,6 %) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 49 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.

60 LRMS: m/Z 463 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 18 min.

Ejemplo 73

4-Acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de alilo

Se obtuvo en forma de un sólido (7,2 %) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 50 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

- 5 LRMS: m/Z 393 (M+1)⁺.
 δ (DMSO-d₆): 1,4 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,6 (s, 3 H), 4,2 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,7 (m, 2 H), 5,2 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 5,3 (d, J = 17,4 Hz, 1 H), 5,9 (m, 1 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 8,0 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,2 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 9,2 (d, J = 3,7 Hz, 2 H).

- 10 Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención.

Ejemplos de composición

Ejemplo de composición 1

- 15 Preparación de comprimidos

Formulación:

- | | | |
|----|------------------------------------|----------|
| 20 | Compuesto de la presente invención | 5,0 mg |
| | Lactosa | 113,6 mg |
| | Celulosa microcristalina | 28,4 mg |
| | Anhídrido silícico ligero | 1,5 mg |
| | Estearato de magnesio | 1,5 mg |

- 25 Usando una máquina mezcladora, se mezclaron 15 g del compuesto de la presente invención con 340,8 g de lactosa y 85,2 g de celulosa microcristalina. La mezcla se sometió a moldeo por compresión usando un compactador de rodillos para dar un material comprimido en forma similar a escamas. El material comprimido en forma similar a escamas se pulverizó usando un molino de martillos, y el material pulverizado se tamizó a través de un tamiz de malla 20. Al material tamizado se añadió una porción de 4,5 g de anhídrido silícico ligero y 4,5 g de estearato de magnesio y se mezcló. El producto mezclado se sometió a la acción de una máquina de fabricación de comprimidos equipada con un sistema de troquel/matriz de 7,5 mm de diámetro, obteniéndose así 3.000 comprimidos, teniendo cada uno de los cuales un peso de 150 mg.

- 35 Ejemplo De Composición 2

Preparación de comprimidos recubiertos

Formulación:

- | | | |
|----|------------------------------------|---------|
| 40 | Compuesto de la presente invención | 5,0 mg |
| | Lactosa | 95,2 mg |
| | Almidón de maíz | 40,8 mg |
| | Polivinilpirrolidona K25 | 7,5 mg |
| | Estearato de magnesio | 1,5 mg |
| | Hidroxipropilcelulosa | 2,3 mg |
| 45 | Polietilenglicol 6000 | 0,4 mg |
| | Dióxido de titanio | 1,1 mg |
| | Talco purificado | 0,7 mg |

- 50 Usando una máquina granuladora de lecho fluidizado, 15 g del compuesto de la presente invención se mezclaron con 285,6 g de lactosa y 122,4 g de almidón de maíz. Por separado, se disolvieron 22,5 g de polivinilpirrolidona en 127,5 g de agua para preparar una solución aglutinante. Usando una máquina granuladora de lecho fluidizado, la solución aglutinante se pulverizó sobre la mezcla anterior para obtener gránulos. Una porción de 4,5 g de estearato de magnesio se añadió a los gránulos obtenidos y se mezcló. La mezcla obtenida se sometió a la acción de una máquina de fabricación de comprimidos equipada con un sistema bicóncavo de troquel/matriz de 6,5 mm de diámetro, con lo cual se obtuvieron 3.000 comprimidos, teniendo cada uno de los cuales un peso de 150 mg.

- 55 Por separado se preparó una solución de recubrimiento poniendo en suspensión 6,9 g de hidroxipropilmetil-celulosa 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 una máquina High Coated, los 3.000 comprimidos preparados anteriormente se recubrieron con la solución de recubrimiento obteniéndose comprimidos recubiertos con película, cada uno de los cuales con un peso de 154,5 mg.

Ejemplo de composición 3

Preparación de cápsulas

- 65

Formulación:

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

10 Se mezclaron 25 g del 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 tamizó a través de un tamiz de malla 60, y con ella se rellenaron 5.000 cápsulas de gelatina.

Ejemplo de composición 4

15 Preparación de una crema

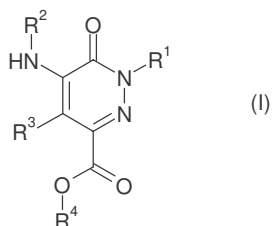
Formulación:

	Compuesto de la presente invención	1 %
	Alcohol cetílico	3 %
	Alcohol estearílico	4 %
20	Monoestearato de glicerilo	4 %
	Monoestearato de sorbitán	0,8 %
	Monoestearato de sorbitán POE	0,8 %
	Vaselina líquida	5 %
	Metilparaben	0,18 %
25	Propilparaben	0,02 %
	Glicerina	15 %
	Agua purificada csp.	100 %

30 Empleando métodos convencionales, se preparó con los ingredientes anteriores una crema en emulsión del tipo aceite en agua.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



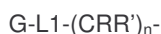
5 en la que:

10 • R¹ se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₈, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, hidroxicarbonilo y alcocarbonilo C₁₋₈;

15 • R² representa un radical heteroarilo que contiene N monocíclico o policíclico de 5 a 14 miembros que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo C₁₋₈;

R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo C₂₋₁₂;

20 R⁴ representa un grupo de fórmula:



en donde

25 n es un número entero de 1 a 3;

R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₈;

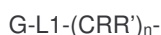
30 L1 es un fragmento enlazador seleccionado del grupo que consiste en un enlace directo, grupos -O-, -O-(CO)-, -(CO)O-, y -O(CO)O-;

35 G se selecciona de radicales alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₁₀, en el que uno o más de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, un grupo arilo monocíclico o policíclico C₅₋₁₄ y un radical heteroarilo de 5 a 14 miembros que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo C₁₋₈ y alqueno C₂₋₈, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y
- grupos hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, ciano y cicloalquilo C₃₋₇;

45 y sus sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁴ representa:



50 en donde:

n es un número entero de 1 a 3;

R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₈;

55 L1 es un fragmento enlazador seleccionado del grupo que consiste en un enlace directo, grupos -O-, -O(CO)- y -O(CO)O-;

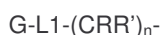
G se selecciona de radicales alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₁₀, en el que uno o más de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, un grupo arilo monocíclico o policíclico C₅-C₁₄ y un radical heteroarilo de 5 a 14 miembros que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

• átomos de halógeno;

• grupos alquilo C₁₋₈ y alqueno C₂₋₈, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y

• grupos hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, ciano y cicloalquilo C₃₋₇.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R⁴ representa:



en donde:

n es un número entero de 1 a 2;

R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos metilo;

L1 se selecciona de enlace directo y grupos -O-, -(CO)O- y -O(CO)O-; y

G se selecciona de radicales alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, un grupo arilo monocíclico o policíclico C₅-C₁₄ y un radical heteroarilo de 5 a 14 miembros que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno o grupos alcoxi C₁₋₈, ciano, alquilo C₁₋₈ o -CF₃.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno de:

- 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(quinolin-5-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo;
- 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo;
- 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo;
- 4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo;
- 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de isopropilo;
- 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de bencilo;
- 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de isopropilo;
- 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metilbutilo;
- 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-metoxietilo;
- 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclopropilmetilo;
- 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo;
- 4-acetil-1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-feniletilo;
- 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de bencilo;
- 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclohexilo;
- 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de terc.butilo;
- 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclobutilo;
- 4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclohexilo;
- 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-metil-2-feniletilo;
- 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-feniletilo;
- 4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de terc.butilo;
- 4-acetil-1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-feniletilo;
- 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de sec.butilo;
- 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo;
- 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-metoxi-1-metil-2-oxoetilo;
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de bencilo;
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo;
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo;
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de isopropilo;
- 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de piridin-2-ilmetilo;
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de isopropilo;
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo;
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de isopropilo;
- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-tienilmetilo;
- 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-tienilmetilo;

- 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metoxibencilo;
 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metoxibencilo;
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-clorobencilo;
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-feniletilo;
 5 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-feniletilo;
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-piridin-4-iletilo;
 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-piridin-4-iletilo;
 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-piridin-4-iletilo;
 10 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo;
 1-etil-5-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo;
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1,3,3-trimetilbutilo;
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-clorobencilo;
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metoxibencilo;
 15 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de bencilo;
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de octilo;
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1,5-dimetilhex-4-en-1-ilo;
 4-acetil-1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de alilo;
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de benciloxicarbonilmetilo;
 20 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-oxo-2-feniletilo;
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de dimetilcarbamoilmetilo;
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-fenoxietilo;
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-dimetilaminoetilo;
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 4-bromobencilo;
 25 1-etil-5-(4-metil-piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 4-bromobencilo;
 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 4-bromobencilo;
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-clorobencilo;
 1-etil-5-(4-metil-piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-clorobencilo;
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-metilbencilo;
 30 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-trifluorometilbencilo;
 1-etil-5-(4-metil-piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-trifluorometilbencilo;
 1-etil-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-trifluorometilbencilo;
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-(bencilo;metilamino)-etilo;
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 4-metoxibencilo;
 1-etil-5-(4-metil-piridin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-cianobencilo;
 35 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 3-cianobencilo;
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de ciclohexiloxicarboniloximetilo;
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 1-ciclohexiloxicarboniloxietilo;
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2,2-dimetilbutiriloximetilo;
 1-etil-5-(isoquinolin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de (S)-2-amino-4-metilpentanoiloximetilo;
 40 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
 45
6. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por inhibición de la fosfodiesterasa 4.
7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, 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 o enfermedad del intestino irritable.
8. Un producto de combinación que comprende:
 55 (i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; y
 (ii) otro compuesto seleccionado de (a) esteroides, (b) agentes inmunosupresores, (c) bloqueadores del receptor de los linfocitos T, (d) fármacos anti-inflamatorios, (e) agonistas β 2-adrenérgicos y (f) antagonistas de los receptores muscarínicos M3
 60

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